

Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Ozempic (semaglutid) til behandling av
type 2 diabetes mellitus

Vurdering av innsendt dokumentasjon

15-01-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for semaglutid (Ozempic) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Ozempic er et legemiddel av typen GLP-1 analog til behandling av type 2 diabetes mellitus, og nytte/risikoforholdet ved denne behandlingen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Legemiddelverket anslår at om lag 17 400 pasienter kan være aktuelle for behandling med Ozempic i det femte budsjettåret. Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Metformin er førstevalget ved behandling av diabetes mellitus type 2. En rekke behandlingsalternativer, deriblant tillegg av GLP-1 analog, er sidestilt dersom man ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med monobehandling med metformin. Legemiddelverket anser GLP-1 analogen Trulicity gitt som tilleggsbehandling til metformin som hovedkomparator for metodevurderingen. Ozempic har i en direkte sammenlignende studie mot Trulicity vist å ha bedre effekt på blodsukker- og vektreduksjon. Utover dette foreligger det to nettverksmetaanalyser som belyser relativ effekt av Ozempic mot andre GLP-1 analoger gitt som tillegg til oral antidiabetika (hovedsakelig metformin og/eller sulfonylurea) og GLP-1 analoger gitt som tillegg til basalinsulin.

Legemiddelverket mener at relativ effektforskjell er dokumentert gjennom en direkte sammenlignende studie. Resultater fra nettverksmetaanalyser er ikke fullt ut validert, og er kun brukt i støtteanalyser.

Langvarighet

Type 2 diabetes mellitus er en kronisk sykdom som oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at type 2 diabetes mellitus oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften. Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at type 2 diabetes mellitus for denne populasjonen behandlet med Trulicity 1,5 mg + metformin har et absolutt prognosetap (APT) i intervallet 4-7 QALYs.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert ressursbruken ved bruk av Ozempic i forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med refusjonspris av 27. desember 2018, er merkostnad for Ozempic + metformin, sammenlignet med Trulicity + metformin:

250 832 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Ozempic er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Ozempic innvilges forhåndsgodkjentrefusjon som følger:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
T90	Diabetes type 2	232	E11	Diabetes mellitus type 2	232	
<u>Vilkår:</u>						
232	Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin					

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ozempic (semaglutid). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av semaglutid etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

Pasientgrunnlag i Norge

Folkehelseinstituttet anslo i 2017 at om lag 216 000 nordmenn hadde kjent type 2 diabetes mellitus (T2DM), hvorav 156 000 ble behandlet med ett eller flere blodsukkersenkende midler. Basert på tall fra reseptregisteret, ble om lag 12 900 pasienter behandlet med GLP-1 analoger i 2017. Legemiddelverket estimerer at det totale GLP-1 markedet vil ha vokst til om lag 30 700 pasienter i år 5, og anslår at 17 400 av disse kan bli behandlet med semaglutid dersom refusjon innvilges.

Langvarighet

Tilstanden er kronisk. Det er som oftest behov for vedvarende behandling over en langvarig periode.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at diabetes mellitus type 2 oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at type 2 diabetes mellitus for denne populasjonen behandlet med Trulicity (dulaglutid) 1,5 mg + metformin har et absolutt prognosetap (APT) i intervallet 4-7 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av type 2 diabetes anbefaler metformin som førstevalg ved behov for medikamentell behandling. Effekt av behandling og eventuelt behov for behandlingsintensivering vurderes utfra HbA1c. Når sykdommen utvikler seg og det er behov for å intensivere behandlingen, anbefaler retningslinjene å legge til et preparat av typen sulfonylurea, DPP4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog eller basalinsulin. SGLT2-hemmere og GLP-1 analoger er særlig egnet hos overvektige pasienter, da bruk av disse er forbundet med vektreduksjon.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at hovedkomparator i denne metodevurderingen er den ukentlig doserte GLP-1 analogen dulaglutid, gitt som tillegg til metformin. Novo Nordisk har sendt inn en randomisert kontrollert studie og to nettverksmetaanalyser som Legemiddelverket anser relevant for metodevurderingen. I head-to-head-studien mot dulaglutid viser semaglutid statistisk signifikant bedre effekt på reduksjon av HbA1c og vekt, samt en rekke sekundære endepunkter, når behandlingen gis som tillegg til metformin. Resultater fra indirekte sammenligninger basert på de to nettverksmetaanalysene er ikke fullt ut validert av Legemiddelverket, og brukes kun i støtteanalyser.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene av semaglutid er gastrointestinale plager som kvalme, oppkast og diaré. I de kliniske studiene var de fleste tilfellene av mild til moderat alvorlighet, og ble rapportert hyppigst de første månedene etter oppstart av behandling. Det ble ikke rapportert om store forskjeller i forekomsten av alvorlige bivirkninger mellom semaglutid og dulaglutid i den relevante kliniske studien.

Relativ effekt og sikkerhet er dokumentert gjennom en direkte sammenlignende studie.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Novo Nordisk, bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen er endret fra 56 til 62 år
- Aldersjusterte nyttevekter er endret ihht. Legemiddelverkets retningslinjer
- Nyttetap for BMI>25 er fjernet fra modellen
- Ny tilbudt refusjonspris av 27. desember 2018

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av semaglutid står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Novo Nordisk har sendt inn flere relevante analyser, og Legemiddelverket anser BC1 (semaglutid 1 mg + metformin versus dulaglutid 1,5 mg + metformin) som hovedkomparator. Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverket hovedanalyse, base case 1

	Semaglutid 1 mg som tillegg til metformin	Dulaglutid 1.5 mg som tillegg til metformin	Differanse
Totale kostnader	446 604	442 785	3 818
Totale QALYs	7.61	7.59	0.02
Merkostnad per vunnet QALY			250 832

Merkostnad for semaglutid + metformin sammenliknet med dulaglutid + metformin ved å bruke legemiddelets refusjonspris av 27. desember 2018 er:

250 832 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Novo Nordisk sin hovedanalyse avviker fra det Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen, ved å bruke preparatets opprinnelige maks AUP, er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Novo Nordisk sin hovedanalyse, base case 1

	Semaglutid 1 mg som tillegg til metformin	Dulaglutid 1.5 mg som tillegg til metformin	Differanse
Totale kostnader	529 395	519 842	9 553
Totale QALYs	8.89	8.85	0.04
Merkostnad per vunnet QALY			265 743

Usikkerhet i analysen

Analysen inneholder flere usikkerhetsmomenter. Den største usikkerheten er knyttet til nyttevektene i modellen og bruken av disse, både størrelsen på selve nyttevektene og varigheten av nyttetap som følge av komplikasjoner.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle pasienter med Ozempic (semaglutid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 21 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Ozempic er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE.....	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 TYPE 2 DIABETES MELLITUS	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.4 BEHANDLING AV TYPE 2 DIABETES MELLITUS	14
1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	14
1.4.2 Behandling med semaglutid	16
1.4.3 Komparator.....	16
1.4.4 Behandling med dulaglutid.....	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER	20
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	22
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR	24
3.4 UTFALLSMÅL	25
3.4.1 Effekt.....	25
3.4.2 Bivirkninger.....	27
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	28
4 ØKONOMISK ANALYSE	32
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	32

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	37
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER	42
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	42
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	42
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	42
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	43
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	44
6	DISKUSJON	45
7	KONKLUSJON	47
	REFERANSER	48
	APPENDIKS 1 : STØTTEANALYSER ØVRIGE KOMPARATORER	50
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	56
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER	60
A.1	FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUDSJETT	60
A.1.2	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	60
A.1.3	<i>Estimat av utgifter per pasient</i>	61
A.1.4	<i>Budsjettvirkning</i>	61
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	62

LOGG

Legemidlets rettighetshaver	Novo Nordisk
Preparat:	Ozempic
Virkestoff:	Semaglutid
Indikasjon:	Voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet • som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner • i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.
ATC-nr:	A10BJ06
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-04-2018
Saksbehandling startet	06-05-2018
Opphold i saksbehandlingen	21-09-2018 til 10-10-2018 02-11-2018 til 15-11-2018 21-11-2018 til 22-11-2018 Totalt 33 dager
Vedtak fattet	15-01-2019
Saksbehandlingstid:	221 dager
Saksutredere:	Ingrid Albert Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Kåre Birkeland, UiO/ OUS Tore Julsrud Berg, UiO/ OUS
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BC	Base case
BMI	Body mass index, kroppsmasseindeks
DBP	Diastolisk blodtrykk
FBG	Fastende blodglukose
GI	Gastrointestinal
GLP-1	Glukagonlignende peptid-1
GLP-1 RA	GLP-1 reseptor agonist
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirekte behandlingssammenligning
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
OS	Totaloverlevelse
OAD	Orale antidiabetika
RCT	Randomisert kontrollert studie
SBP	Systolisk blodtrykk
SLR	Systematisk litteraturgjennomgang
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Ozempic (semaglutid) er et nytt glukoseregulerende injeksjonslegemiddel av typen glukagonlignende peptid (GLP)-1 analog, godkjent til behandling av utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes mellitus som tillegg til andre blodsukkersenkende midler eller som monoterapi der metformin er uegnet. I denne metodevurderingen gjør Legemiddelverket en vurdering av kostnadseffektiviteten av semaglutid, sett i forhold til aktuell(e) komparator(er) som er i bruk i norsk klinisk praksis. Novo Nordisk søker om refusjon for Ozempic for bruk som tillegg til andre perorale antidiabetika og/eller som tillegg til basalinsulin, i tilfeller der denne behandlingen alene ikke er tilstrekkelig.

1.2 TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) er en kronisk stoffskiftesykdom der insulinresistens og/eller manglende insulinproduksjon i pankreas' betaceller fører til forhøyet blodglukose og forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen. Ved blant annet abdominal fedme, fysisk inaktivitet og stressituasjoner er kroppens behov for insulin økt, og T2DM sees ofte som en del av et større insulinresistenssyndrom med abdominal fedme, høyt blodtrykk, forhøyede triglyserider, lavt HDL-kolesterol og økt aterosklerotisk tendens (1, 2).

Tidlig i sykdomsforløpet merkes ofte lite symptomer, og diagnose stilles ved HbA1c $\geq 6,5\%$, eventuelt ved plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/L fastende eller $> 11,1$ mmol/L to timer etter glukosetoleransetest. Forhøyet blodglukose over lengre tid er skadelig for blodårene i kroppen og kan føre til både mikrovaskulære komplikasjoner som retinopati, nevropati og nefropati, samt makrovaskulære komplikasjoner som hjerte- og karsykdom (1).

Diabetes type 2 er en av de største folkesykdommene i den vestlige verden, og Folkehelseinstituttet anslo i 2017 at om lag 216 000 nordmenn hadde kjent T2DM, hvorav 156 000 ble behandlet med blodsukkersenkende legemidler. Det antas at antallet nordmenn med udiagnostisert diabetes kan være opp mot like høyt (3). T2DM forekommer noe hyppigere blant menn (om lag 8 kvinner per 10 menn med diabetes), og øker kraftig med alderen til en topp rundt 80 år (4, 5). Basert på tall fra Reseptregisteret, ble om lag 12 900 pasienter behandlet med GLP-1 analoger i 2017. Legemiddelverket estimerer at det totale GLP-1 markedet vil ha vokst til om lag 30 700 pasienter i år 5, og anslår at 17 400 av disse kan bli behandlet med semaglutid dersom refusjon innvilges.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet ([lovdata](#)).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med type 2 diabetes mellitus. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Absolutt prognosetap (APT) for pasienter med type 2 diabetes mellitus som er aktuelle for andrelinjebehandling er noe usikkert, da det er stor variasjon i beregnet alvorlighetsgrad mellom lignende metodevurderinger til behandling hos Legemiddelverket. Med utgangspunkt i den helseøkonomiske modellen sendt inn av Novo Nordisk, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 7 QALYs når dagens standardbehandling er definert som semaglutid 1,5 mg + metformin. I en lignende metodevurdering under utredning oppgis et APT på om lag 4 QALYs. Ved å bruke forutsetninger fra denne andre modellen i kombinasjon med modellen innsendt av Novo Nordisk, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 5 QALYs. Det er usikkert hva den reelle alvorlighetsgraden for pasientgruppen er, men det fremstår for Legemiddelverket, med tilgjengelig dokumentasjon p.t., som sannsynlig at absolutt prognosetap befinner seg i intervallet 4 - 7 QALYs.

1.4 BEHANDLING AV TYPE 2 DIABETES MELLITUS

1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av type 2 diabetes omfatter både råd om livsstilsendringer og medikamentell behandling. Målet med behandlingen er god blodsukkerkontroll for å redusere plager og ubehag knyttet til høyt blodsukker, hindre alvorlig hyperglykemi og diabeteskoma, samt redusere risiko for mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner. Effekt av behandling og eventuelt behov for behandlingsintensivering vurderes utfra HbA1c. For de fleste pasienter er det et mål å nå en HbA1c-verdi rundt 7 %, mens det i visse pasientgrupper (pasienter med særlige vansker for å oppnå god blodsukkerkontroll, tendenser til svingende blodsukker og hypoglykemier, lang sykdomsvarighet, komorbiditet) tillates et litt høyere nivå av HbA1c (7-8 %) (6).

Ved behov for behandling med blodsukkersenkende midler er metformin førstevalget. Når metformin i maksimalt tolererte dose alene ikke er tilstrekkelig for å nå behandlingsmål, eller i tilfeller der metformin ikke kan brukes, anbefales det å legge til et andrevalgs-legemiddel av typen sulfonylurea, DPP4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog eller basalinsulin. Flytdiagram for blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes er vist i figur 1. Det er ikke vitenskapelig belegg for å kunne gi en generell anbefaling når det kommer til andrelinjebehandling, og valg av legemiddel kan tilpasses den enkelte pasients situasjon og behov. SGLT2-hemmere og GLP-1 analoger er særlig egnet hos overvektige pasienter, da bruk av disse er forbundet med vektreduksjon. For 40-60 % av pasientene vil det etter hvert være nødvendig med tillegg av ytterligere ett blodsukkersenkende legemiddel, for eksempel insulin, for å nå behandlingsmål for HbA1c (6).

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

Monoterapi		Metformin					
Erfaring	Lang						
Bivirkninger	Gastrointestinale/Laktacidose						
Risiko for hypoglykemi	Lav						
Vektpåvirkning	Nøytral/liten reduksjon						
Redusert nyrefunksjon	Dosereduksjon ved eGFR < 45, seponeres ved eGFR < 30						

Metformin +		Kombinasjonsbehandling (andrevalgs-legemiddel)					
	Pasient UTEN kjent hjerte- og karsykdom					Pasient MED kjent hjerte- og karsykdom	
Legemiddelklasse*	Sulfonyl-urea	DPP-4-hemmer	GLP-1 analog	SGLT2-hemmer	Basalinsulin	SGLT2-hemmer	GLP-1 analog
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang	Kort	Kort
Bivirkninger	Få	Få	Kvalme, gastro-intestinale	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose?	Hypoglykemi, vektøkning	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastro-intestinale
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy	Lav	Lav
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon
Redusert nyrefunksjon	Forsiktighet ved eGFR < 30, se de ulike legemiddel-omtaler i Felleskatalogen			Anbefales ikke ved eGFR < 60	Dosereduksjon kan være nødvendig	Anbefales ikke ved eGFR < 60	Forsiktighet ved eGFR < 30, se de ulike legemiddel-omtaler i Felleskatalogen
Kommentar	Fortrinnsvis glimeperid	Velg et legemiddel som har dokumentert sikkerhet i langtidsstudier (fortrinnsvis sitagliptin)	Legemiddelgruppen er særlig egnet ved overvekt/fedme		Foretrukket ved behov for betydelig reduksjon av blodsukker	Velg et legemiddel som har dokumentert effekt på hjerte- og karhendelser Fortrinnsvis empagliflozin ¹ eller liraglutid ²	

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

*Se preparatomtale som gjelder for de enkelte legemidler. Det vises til Statens Legemiddelverks gjeldende refusjonsvilkår.

¹ Canagliflozin har vist liknende effekt ² Langtidsvirkende eksenatid har vist liknende effekt

Forkortelser: DPP Dipeptidylpeptidase / SGLT Sodium glucose transporter / GLP Glukagonlignende peptid

Revidert 10.08.18

Figur 1: Flytdiagram for blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes. Kilde: Helsedirektoratet

1.4.2 Behandling med semaglutid

- *Indikasjon*

Som tillegg til diett og fysisk aktivitet hos voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes type 2, enten som monoterapi der metformin er uegnet eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon vurderes for behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

- *Virkningsmekanisme*

Semaglutid er en langtidsvirkende GLP-1-analog, som binder selektivt til GLP-1-reseptorer og aktiverer disse. Endogent GLP-1 har flere funksjoner innen glukose- og appetittregulering, samt i det kardiovaskulære systemet. Ved å aktivere GLP-1-reseptorer, reduserer semaglutid forhøyet blodglukose gjennom å stimulere insulinsekresjon og samtidig redusere sekresjon av glukagon. Ved hypoglykemi reduseres utskillelsen av insulin. Kroppsvekt reduseres gjennom nedsatt appetitt.

- *Dosering*

Semaglutid doseres en gang i uken. Startdosen er 0,25 mg en gang per uke i 4 uker, før dosen økes til 0,5 mg per uke. Etter minst 4 uker med en ukentlig dosering på 0,5 mg, kan dosen økes til 1 mg per uke dersom nødvendig. Ukentlige doser over 1 mg anbefales ikke.

- *Bivirkninger*

Gastrointestinale plager som kvalme og diaré er svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) av semaglutid. I de kliniske studiene var de fleste tilfellene av mild til moderat alvorlighet, og ble rapportert hyppigst de første månedene etter oppstart av behandling. Hypoglykemier var svært vanlig hos pasienter som kombinerte semaglutid med insulin eller sulfonylurea. Det ble i de kliniske studiene ikke observert episoder med alvorlig hypoglykemi når semaglutid ble brukt alene. Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) inkluderer komplikasjoner av diabetisk retinopati, svimmelhet, nedsatt appetitt og ytterligere gastrointestinale bivirkninger. Bruk av GLP-1-analoger er også forbundet med økt risiko for å utvikle akutt pankreatitt.

Det henvises for øvrig til preparatomtale for behandling med semaglutid (Ozempic) (7).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen vil være å finne blant øvrige GLP-1 analoger. Dulaglutid (Trulicity) og eksenatid (Bydureon) er to langtidsvirkende GLP-1 analoger (doseres ukentlig) på det norske markedet. For langtidsvirkende GLP-1 analoger, har dulaglutid størst markedsandel og anses derfor som en mer relevant komparator enn eksenatid. Liraglutid (Victoza) er den av GLP-1 analogene på det norske markedet som har absolutt størst markedsandel, og anses derfor også som en relevant komparator. Til forskjell fra semaglutid og dulaglutid, administreres liraglutid en gang daglig.

Ettersom det allerede er et etablert marked for ukentlig doserte GLP-1 analoger, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at pasienter som foretrekker eller har størst nytte av ukentlig dosering allerede får dette forskrevet. Videre vurderer Legemiddelverket at ettersom førstelinjebehandling ved T2DM normalt sett består av metformin (i henhold til nasjonale retningslinjer), er det sannsynlig at dette er behandlingen som vil ligge til grunn hos de fleste pasienter ved oppstart av andrelinjebehandling med GLP-1 analog. Dermed vil dulaglutid, som markedsledende innenfor segmentet for ukesdoserte GLP-1 analoger, gitt som tillegg til metformin, være behandlingen som i størst grad fortrenses dersom semaglutid innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Dulaglutid + metformin anses derfor som hovedkomparator for metodevurderingen. Dulaglutid som tillegg til basalinsulin og liraglutid som tillegg til 1-2 perorale antidiabetika (OADs), hovedsakelig metformin og/ eller sulfonyleurea, er brukt som komparatorer i støttende analyser, se appendiks 1.

1.4.4 Behandling med dulaglutid

- *Indikasjon*

Voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes type 2, enten som monoterapi der metformin er uegnet eller som tillegg til andre blodsukkersenkende midler. Refusjonsberettiget bruk av dulaglutid er som kombinasjonsbehandling med metformin og/ eller sulfonyleurea og/ eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

- *Virkningsmekanisme*

Langtidsvirkende GLP-1-analog. Regulerer blodsukkeret ved å stimulere insulinutskillelse og hemme forhøyet glukagonutskillelse på en glukoseavhengig måte. Regulerer også ned appetitt og matinntak.

- *Dosering*

0,75 mg ukentlig ved monoterapi, og 1,5 mg ukentlig når dulaglutid brukes i kombinasjon med andre blodsukkersenkende legemidler. Administreres som subkutan injeksjon én gang i uken.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale som kvalme, oppkast og diaré ($\geq 1/10$), som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående. Pasienter som får dulaglutid i kombinasjon med insulin eller sulfonyleurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Bruk av GLP-1-analoger er også forbundet med økt risiko for å utvikle akutt pankreatitt.

Det henvises for øvrig til preparatomtale for utfyllende informasjon rundt behandling med dulaglutid (Trulicity) (8).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Sikkerhet og effekt av semaglutid har blitt evaluert gjennom studieprogrammet SUSTAIN som inkluderer 7 randomiserte, kontrollerte, multinasjonale fase III-studier med totalt 8416 T2DM-pasienter. I tillegg inngår to randomiserte og kontrollerte studier på en japansk T2DM-populasjon i SUSTAIN-programmet. Tabell 3 gir en kort oppsummering av SUSTAIN 1-7 (modifisert fra tabell sendt inn av Novo Nordisk). Semaglutid forbedret glykemisk kontroll og reduserte kroppsvekt i større grad enn komparator i SUSTAIN 1-5 og 7. Novo Nordisk har også gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, og har sendt inn to nettverksmetaanalyser (NMA), beskrevet i kap. 2.2, som dokumentasjon på relativ effekt av:

- Semaglutid sammenlignet med liraglutid som tillegg til andre perorale antidiabetika (OAD)
- Semaglutid sammenlignet med liraglutid og dulaglutid som tillegg til basalinsulin

Tabell 3: Oversikt over studieprogrammet SUSTAIN (kilde: Novo Nordisk)

	SUSTAIN 1	SUSTAIN 2	SUSTAIN 3	SUSTAIN 4	SUSTAIN 5	SUSTAIN 6	SUSTAIN 7
Populasjon	T2DM	T2DM på 1-2 OADs (MET, TZD)	T2DM på 1-2 OADs (MET, TZD, SU)	T2DM på MET ± SU	T2DM på basalinsulin ± MET	T2DM ≥ 50 år + klinisk CVD/ ≥ 60 år + subklinisk CVD	T2DM på MET
Intervensjon	Semaglutid 0,5 mg 1 mg	Semaglutid 0,5 mg 1 mg	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 0,5 mg 1 mg	Semaglutid 0,5 mg 1 mg	Semaglutid 0,5 mg 1 mg + SoC	Semaglutid 0,5 mg 1 mg
Komparator	Placebo	Sitagliptin 100 mg	Exenatid ER 2 mg	Insulin glargin U100 treat-to-target	Placebo	Placebo + SoC	Dulaglutid 0,75 mg 1 mg
Studievarighet	30 uker	56 uker	56 uker	30 uker	30 uker	104 uker	40 uker
Primært endepunkt	HbA1c Endring fra baseline til studieslutt					Tid til første MACE-hendelse	HbA1c (endring fra baseline)
Sekundært endepunkt	Vekt Endring fra baseline til studieslutt					Langtids sikkerhet og effekt	Vekt (endring fra baseline)
Randomiserte pasienter	388	1231	813	1089	397	3297	1201

MET, metformin; TZD, tiazolidindion; SU, sulfonylurea; OAD, oral antidiabetic drug; CVD, cardiovascular disease; MACE, major adverse cardiovascular event; SoC, standard of care

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Legemiddelverket vurderer at SUSTAIN7 er den mest relevante studien for metodevurderingen. Studien er presentert i tabellform under.

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

SUSTAIN 7	Fase 3b, multisenter, multinasjonal, randomisert, ublindet studie med aktiv kontrollarm (NN9535-4216) (9)
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år (gjennomsnittlig alder 55.7 år, 44.8% kvinner) med HbA1c mellom 7,0-10,5 % til tross for stabil behandling i minimum 90 dager med metformin monoterapi ≥ 1500 mg (eller maksimalt tolererte dose) var kvalifiserte for studien. Kriterier for ekskludering inkluderte pasienter med tidligere pankreatitt, hjertesvikt NYHA klasse IV, kronisk nyresykdom $\geq$ stadie 3, samt behandlingstrengende proliferativ retinopati eller makulopati.
Intervensjon	Pasienter ble randomisert 1:1:1:1 til tilleggsbehandling med semaglutid 0.5 mg, dulaglutid 0.75 mg, semaglutid 1 mg eller dulaglutid 1.5 mg, administrert som subkutan injeksjon en gang i uken. Pasienter som fikk semaglutid startet på 0.25 mg ukentlig, etterfulgt av en dobling av dosen hver fjerde uke inntil vedlikeholdsdosering ble nådd (0.5 mg eller 1 mg). Pasienter randomisert til dulaglutid fikk 0.75 mg eller 1.5 mg fra start, uten doseeskalering. Behandlingen ble gitt over 40 uker, og ble etterfulgt av en oppfølgingsperiode på 5 uker.
Sammenlikning/ kontrollarm	Dulaglutid 0.75 mg og 1.5 mg
Primære utfallsmål	Ending i HbA1c (%) fra baseline til 40 uker
Sekundære utfallsmål	Endring i kroppsvekt fra baseline til 40 uker I tillegg ble det sett på HbA1c-mål ($\leq 6,5\%$, $< 7,0\%$), vekttapsmål ($\geq 10\%$, $\geq 5\%$, $\geq 3\%$), FPG, SMBG, HOMA-B, HOMA-IR, SBP, DBP, BMI, livvidde, blodlipider, hsCRP-nivå, SF-36, DTSQ, HbA1c $< 7\%$ uten hypoglykemi og uten vektoppgang, HbA1c-reduksjon $\geq 1\%$ og HbA1c-reduksjon $\geq 1\%$ med samtidig vekttap $\geq 3\%$. Endepunkter relatert til sikkerhet var også inkludert, deriblant hypoglykemier og øvrige bivirkninger.
Bivirkninger	Bivirkninger ble rapportert hos 68%, 62%, 69% og 74% hos pasienter som fikk hhv semaglutid 0.5 mg, dulaglutid 0.75 mg, semaglutid 1 mg og dulaglutid 1.5 mg. Gastrointestinale bivirkninger var de vanligste, og forekom i lignende grad hos pasienter som fikk semaglutid (0.5 eller 1 mg) og pasienter som fikk dulaglutid (1.5 mg), mens frekvensen var litt lavere for pasienter som fikk dulaglutid (0.75 mg). Det var ingen store forskjeller i forekomsten av alvorlige bivirkninger mellom gruppene.

FPG, fasting plasma glucose; SMBG, seven-point self-measured blood glucose; HOMA-B, homeostasis model assessment of β -cell function; HOMA-IR, homeostasis model function of insulin resistance; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; hsCRP, high sensitivity CRP; DTSQ, diabetes treatment satisfaction questionnaire

Pågående studier

Pågående studier er oppsummert i tabellen under.

Tabell 5: Pågående studier. Kilde: Novo Nordisk

	SUSTAIN 8	SUSTAIN 9	SUSTAIN 10	SUSTAIN CHINA
Populasjon	T2DM på MET	T2DM på SGLT-2i ± MET/SU	T2DM på MET el. SU/SGLT-2i ± MET el. SU + SGLT-2i ± MET	T2DM på MET
Intervensjon	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 0,5 mg 1 mg
Komparator	Canagliflozin 300 mg	Placebo	Liraglutid 1,2 mg	Sitagliptin 100 mg Placebo
Studievarighet	52 uker	30 uker	30 uker	30 uker
Primært endepunkt	HbA1c Endring fra baseline til studieslutt			

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studien benyttet relevante og anerkjente utfallsmål, og innsendt klinisk dokumentasjon vurderes som relevant for metodevurderingen. Legemiddelverket bemerker at SUSTAIN7 var en ublindet studie, noe som kan gi fare for flere typer bias.

2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

Systematiske litteratursøk og nettverksmetaanalyser ble utført for å vurdere relativ effekt og sikkerhet av:

Ulike GLP-1 analoger gitt som tillegg til 1-2 OADs (10)

Ulike GLP-1 analoger gitt som tillegg til basalinsulin (11)

Systematisk litteraturgjennomgang

Randomiserte kontrollerte studier med minimum 20 ukers varighet, publisert på engelsk mellom 1994 og august 2017, identifisert gjennom søk i EMBASE, MEDLINE og Cochrane ble vurdert for inklusjon i systematisk litteraturgjennomgang (SLR) dersom de møtte predefinerte PICO-kriterier.

Studier som så på effekten av GLP-1 analoger godkjent i EU og USA hos voksne pasienter med utilstrekkelig blodsukkerkontroll til tross for behandling med (a) metformin, (b) 1-2 OAD eller (c) basalinsulin var aktuelle. Totalt ble 107 publikasjoner fra 75 unike studier inkludert i SLR, og disse ble videre vurdert for inklusjon i NMA for GLP-1 analoger som tillegg til 1-2 OADs eller NMA for GLP-1 analoger som tillegg til basalinsulin.

NMA: GLP-1 agonister gitt som tillegg til OAD

Målet med nettverksmetaanalysen var å sammenligne relativ effekt og sikkerhet av ukentlig dosert semaglutid med andre godkjente GLP-1 analoger, når gitt som tillegg til 1-2 OADs. Totalt 34 studier ble inkludert i NMA. Analyser av predefinerte utfallsmål (bl.a endring fra baseline i HbA1c, vekt, blodtrykk) ble gjort ved 24 ± 4 uker ettersom alle studiene rapporterte resultater for minst et av utfallsmålene mellom uke 20-28. Valg av analysemetoder er veldokumentert og diskutert i innsendt dokument.

NMA: GLP-1 agonister gitt som tillegg til basalinsulin

Målet med nettverksmetaanalysen var å sammenligne relativ effekt og sikkerhet av ukentlig dosert semaglutid med andre GLP-1 analoger, når gitt som tillegg til basalinsulin. 12 relevante studier ble identifisert. Analyser av predefinerte utfallsmål ble gjort ved 23-30 uker. En fixed effects (FE) modell ble benyttet for alle basecase-analyser.

Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenligninger

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier i SLRs og NMAs er godt dokumentert. Legemiddelverket bemerker at siste oppdatering av litteratursøk skjedde nesten et år før innsendelse av dokumentasjon for metodevurderingen. Det er usikkert hvorvidt et søk av nyere dato ville tilført nettverksmetaanalysene relevante studier.

Ved indirekte sammenligninger av effekt og sikkerhet er det en grunnleggende antakelse om at studiene som inngår i metaanalysen er like med tanke på studiepopulasjon og effektmodifiserende pasientkarakteristika. For å utføre en indirekte behandlingssammenligning på adekvat vis er det derfor nødvendig å vurdere heterogeniteten mellom de inkluderte studiene. Dette adresseres i innsendte NMAs og justeres til dels for ved å ekskludere outlier-studier, men Legemiddelverket mener at det likevel kan være variasjoner mellom studiene i pasientkarakteristika ved studiestart av effektmodifiserende karakter.

Ettersom Legemiddelverket anser dulaglutid + metformin som hovedkomparator for metodevurderingen, og det foreligger resultater fra en direkte sammenlignende studie som belyser relativ effekt og sikkerhet av semaglutid mot dulaglutid, når gitt som tillegg til metformin, anses resultatene fra SUSTAIN 7 som mest relevant for videre vurdering og analyser. Resultatene fra NMAs har derfor ikke blitt eksplisitt og grundig validert, men vil likevel bli brukt i støtteanalyser og presenteres i Appendiks 1. Legemiddelverket gjør oppmerksom på at disse resultatene derfor ikke uten videre kan brukes i eventuelle framtidige metodevurderinger.

3 PICO¹

Novo Nordisk har sendt inn tre kostnads-effekt analyser:

1. Base case (BC) 1: semaglutid 1 mg + metformin vs dulaglutid 1,5 mg + metformin (basert på SUSTAIN 7)
2. BC2: semaglutid 1 mg + 1-2 OADs, hovedsakelig metformin og/ eller sulfonylurea vs liraglutid 1,2 mg + 1-2 OADs (basert på NMA (10))
3. BC3: semaglutid 1 mg + basalinsulin vs dulaglutid 1,5 mg + basalinsulin (NMA (11))

Som diskutert i kapittel 1.4.3 anser Legemiddelverket dulaglutid + metformin som hovedkomparator for metodevurderingen. Følgende kapitler vil derfor hovedsakelig beskrive den relevante analysen for denne komparatoren (BC1). En kort beskrivelse av de øvrige analysene og presentasjon av resultater for disse finnes i Appendiks 1.

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

T2DM-pasienter som starter på andrelinjebehandling etter minst seks måneder med metformin monoterapi i norsk klinisk praksis er i gjennomsnitt om lag 62 år gamle, og i underkant av 40% av disse er kvinner (12).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget Legemiddelverket anser som mest relevant for metodevurderingen baserer seg på resultater fra SUSTAIN 7. Pasientpopulasjonen i denne studien er pasienter som ikke når behandlingsmål med metformin alene, og som derfor i samsvar med norsk klinisk praksis er aktuelle for behandling med GLP-1 analog. Pasientkarakteristika og risikoprofil for SUSTAIN 7 er oppsummert i tabell 6 og 7.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Novo Nordisk har tatt utgangspunkt i studiepopulasjonen som inngikk i SUSTAIN 7 for baseline pasientkarakteristika og risikoprofil i innsendte analyser, se tabell 6-7.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 6: Baseline pasientkarakteristika

SUSTAIN 7	
Patients failing on:	OAD
Base case/Scenario	BC1 and SA1
Age, years	55.67
Female (%)	44.79
Ethnicity (%)*	
Caucasian	82.82
Black	5.67
Hispanic	11.51
Diabetes duration, years	7.42
Smoker (%)	14.01
HbA1c (%)	8.22
Systolic Blood Pressure (SBP, mmHg)	132.96
Diastolic Blood Pressure (DBP, mmHg)	80.85
Total Cholesterol (TC, mmol/L)	4.69
Low Density Lipoprotein (LDL, mmol/L)	2.65
High Density Lipoprotein (HDL, mmol/L)	1.16
Triglycerides (TGR, mmol/L)	2.05
Body mass index (BMI, kg/m ²)	33.50
Heart rate (HR, bpm)	75.19
White blood cell count (WBC, 1x10 ⁶)	7.39
eGFR (ml/min/1.73m ²)	97.20

Tabell 7: Baseline risikoprofil.

SUSTAIN 7	
Percentages (%)	
Background diabetic retinopathy (BDR)	2.92
Proliferative diabetic retinopathy (PDR)	0
Macular edema (ME)	0
PDR & ME	0
Severe visual loss (SVL)	0.33
Symptomatic neuropathy	9.09
Peripheral vascular disease (PVD)	0.67
Lower extremity amputation (LEA)	0.42
Microalbuminuria	1.58
Macroalbuminuria	0.50
End stage renal disease (ESRD)	0
Ischaemic heart disease (IHD)	14.51
Myocardial infarction (MI)	4.25
Stroke	2.17
Congestive heart failure (CHF)	5.42

Legemiddelverkets vurdering

Generelt sett er studiepopulasjonen noe yngre og fremstår friskere med hensyn til mikro- og makrovaskulær komorbiditet enn populasjonen som anses relevant i norsk klinisk praksis (12), og med bakgrunn i dette har Legemiddelverket endret baseline-alder til 62 år i innsendt modell. Utover dette anser Legemiddelverket likevel pasientene som inngår i studien som tilstrekkelig lik den norske pasientpopulasjonen, og godtar pasientpopulasjonen som er lagt til grunn i innsendt analyse.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Semaglutid forventes dosert i henhold til preparatomtale i norsk klinisk praksis. Startdosen er 0,25 mg en gang per uke i 4 uker, før dosen økes til 0,5 mg per uke. Etter minst 4 uker med en ukentlig dosering på 0,5 mg, kan dosen økes til 1 mg per uke.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I SUSTAIN 7 ble semaglutid 0,5 mg eller 1 mg administrert som subkutan injeksjon en gang i uken. I henhold til preparatomtalen startet pasientene med 0,25 mg ukentlig, etterfulgt av en dobling av dosen hver fjerde uke inntil vedlikeholdsdosering ble nådd.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Doseringen som har blitt brukt for effektestimat og kostnadsberegninger er i henhold til godkjent preparatomtale, og dermed i tråd med antatt bruk i norsk klinisk praksis og innsendt klinisk dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Intervensjonen er beskrevet og benyttet som forventet i norsk klinisk praksis. Relevante doser er benyttet for kostnadsberegning.

Legemiddelverket godtar intervensjonen som er lagt til grunn i innsendte analyser.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I henhold til behandlingsretningslinjen for diabetes er en rekke behandlingsalternativer, deriblant tillegg av GLP-1 analog, sidestilt dersom man ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med monobehandling med metformin.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den innsendte dokumentasjonen belyser den relative effekten av semaglutid som tillegg til metformin i forhold til dulaglutid som tillegg til metformin, og er derfor relevant for den aktuelle sammenligningen. Komparator er brukt i henhold til godkjent preparatomtale og norsk klinisk praksis i innsendt dokumentasjon.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Effektestimat og kostnadsberegninger i innsendte analyser er basert på resultater fra den innsendte kliniske studien, hvor komparatoren dulaglutid + metformin har blitt brukt i tråd med norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dulaglutid som tillegg til metformin bør betraktes som hovedkomparatorer for metodevurderingen, jf. kapittel 1.4.3. Relevante komparatorer for støtteanalyser er dulaglutid + basalinsulin og liraglutid + metformin/ peroral antidiabetika, se appendiks 1.

Komparator i innsendt hovedanalyse er relevant og er benyttet i tråd med norsk klinisk praksis med tanke på administrasjon og dosering. Relevante doser er benyttet for kostnadsberegning.

Legemiddelverket godtar komparator brukt i innsendt analyse.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære utfallsmålet i SUSTAIN 7 var endring i HbA1c fra baseline til studieslutt, mens endring i kroppsvekt fra baseline til studieslutt var sekundært utfallsmål. Videre ble det sett på blant annet systolisk og diastolisk blodtrykk, blodlipider og BMI. Resultater for noen av disse utfallsmålene er presentert i tabell 8. En rekke andre sekundære utfallsmål var også inkludert, deriblant fastende blodglukose, 7-punkts selvmålt blodglukose, HbA1c-mål, vekttapsmål og pasientrapportert tilfredshet med diabetesbehandlingen.

Tabell 8: Effektdata fra SUSTAIN 7 (9)

	Overall baseline	Low dose				High dose			
		Semaglutide 0.5 mg (n=301)	Dulaglutide 0.75 mg (n=299)	Estimated treatment difference (95% CI)	p value	Semaglutide 1.0 mg (n=300)	Dulaglutide 1.5 mg (n=299)	Estimated treatment difference (95% CI)	p value
Glycaemic outcomes									
Mean HbA _{1c} (%)	8.2 (0.9)	-1.5 (0.06)	-1.1 (0.05)	-0.40 (-0.55 to -0.25)	<0.0001	-1.8 (0.06)	-1.4 (0.06)	-0.41 (-0.57 to -0.25)	<0.0001
Mean HbA _{1c} (mmol/mol)	66.4 (10.0)	-16.5 (0.61)	-12.1 (0.60)	-4.37 (-6.06 to -2.69)	<0.0001	-19.4 (0.62)	-14.9 (0.61)	-4.47 (-6.18 to -2.77)	<0.0001
Mean fasting plasma glucose (mmol/L)	9.7 (2.5)	-2.2 (0.12)	-1.9 (0.12)	-0.31 (-0.63 to 0.01)	0.0603	-2.8 (0.12)	-2.2 (0.12)	-0.58 (-0.91 to -0.26)	0.0005
Mean 7-point self-measured blood glucose (mmol/L)	10.4 (2.4)	-2.4 (0.10)	-2.0 (0.10)	-0.44 (-0.71 to -0.17)	0.0014	-3.0 (0.10)	-2.3 (0.10)	-0.63 (-0.90 to -0.35)	<0.0001
Mean 7-point self-measured blood glucose, increment across meals (mmol/L)	2.2 (1.8)	-0.8 (0.08)	-0.4 (0.08)	-0.33 (-0.55 to -0.10)	0.0053	-0.9 (0.09)	-0.6 (0.08)	-0.30 (-0.53 to -0.06)	0.013
Bodyweight outcomes									
Mean bodyweight (kg)	95.2 (22.6)	-4.6 (0.28)	-2.3 (0.27)	-2.26 (-3.02 to -1.51)	<0.0001	-6.5 (0.28)	-3.0 (0.27)	-3.55 (-4.32 to -2.78)	<0.0001
Mean body-mass index (kg/m ²)	33.5 (6.8)	-1.6 (0.10)	-0.8 (0.10)	-0.81 (-1.08 to -0.54)	<0.0001	-2.3 (0.10)	-1.1 (0.10)	-1.25 (-1.52 to -0.98)	<0.0001
Mean waist circumference (cm)	110 (15.3)	-4.3 (0.34)	-2.4 (0.33)	-1.91 (-2.84 to -0.98)	<0.0001	-5.2 (0.34)	-2.9 (0.33)	-2.27 (-3.21 to -1.33)	<0.0001
Blood pressure and heart rate									
Mean systolic blood pressure (mm Hg)	133.0 (14.3)	-2.4 (0.76)	-2.2 (0.75)	-0.28 (-2.37 to 1.81)	0.79	-4.9 (0.77)	-2.9 (0.75)	-2.02 (-4.14 to 0.09)	0.0607
Mean diastolic blood pressure (mm Hg)	81.0 (8.9)	-0.6 (0.48)	-0.3 (0.47)	-0.22 (-1.54 to 1.10)	0.74	-2.0 (0.49)	<-0.1 (0.47)	-2.02 (-3.35 to -0.68)	0.0031
Mean heart rate (bpm)	75.0 (10.3)	2.1 (0.51)	1.6 (0.49)	0.53 (-0.84 to 1.91)	0.45	4.0 (0.51)	2.4 (0.50)	1.55 (0.15 to 2.95)	0.0304
Data are mean (SE) change from overall baseline mean (SD) or mean (95% CI) estimated treatment difference from a mixed model for repeated measurements analysis using data for all randomised patients exposed to at least one dose of trial product (full analysis set) obtained while on treatment and before onset of rescue medication. For heart rate, which was a safety endpoint, values are estimated means and estimated treatment differences from a mixed model for repeated measurements analysis using data for all patients randomly assigned to treatment who were exposed to at least one dose of trial product (safety analysis set) obtained while on treatment.									
Table 2: Efficacy outcomes measured as change from baseline at week 40									

Innsendt modell

Modellen sammenligner effekt og kostnader forbundet med behandling med semaglutid 1 mg eller dulaglutid 1.5 mg, som tilleggsbehandling til metformin. Utfallsmålene som inngår i modellen er HbA_{1c}, systolisk blodtrykk (SBP), diastolisk blodtrykk (DBP), BMI, totalkolesterol (TC), LDL, HDL, triglyserider og estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR). Effektestimat for disse parameterne er i hovedsak hentet fra SUSTAIN 7 (tabell 9). Unntaket er effektestimat for eGFR, hvor Novo Nordisk oppgir kilden å være «data on file».

Tabell 9: Behandlingseffekter i BC1, hovedsakelig hentet fra SUSTAIN 7. Kilde: Novo Nordisk

	Once-weekly semaglutide	Dulaglutide	Rescue treatment 1 – add-on insulin NPH	Rescue treatment 2 – insulin NPH + insulin Aspart
Dose	1 mg	1.5 mg	40 IU	80 IU
HbA1c (%)	-1.78 (0.06) ^a	-1.37 (0.06) ^a	Adjusted to 7%	0 (0)
SBP (mmHg)	-4.88 (0.77) ^a	-2.86 (0.75) ^a	Revert to baseline	0 (0)
DBP (mmHg)	-2.05 (0.49) ^a	-0.03 (0.47) ^a	Revert to baseline	0 (0)
TC (mmol/L)	-0.14 (0.05) ^a	-0.07 (0.05) ^a	Revert to baseline	0 (0)
LDL (mmol/L)	-0.01 (0.04) ^a	0.02 (0.04) ^a	Revert to baseline	0 (0)
HDL (mmol/L)	0.02 (0.01) ^a	0.02 (0.01) ^a	Revert to baseline	0 (0)
Triglycerides (mmol/L)	-0.25 (0.03) ^a	-0.19 (0.03) ^a	Revert to baseline	0 (0)
BMI (kg/m ²)	-2.33 (0.10) ^a	-1.08 (0.10) ^a	Revert to baseline	0 (0)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	-2.80 (0.49) ^b	-3.51 (0.47) ^b	Revert to baseline	0 (0)
Non-severe hypoglycemic events (per patient-year)	0.03 (0.01 ^c) ^a	0.01 (0.003 ^c) ^a	0.20 (0.04 ^c) ^d	10.20 (2.04 ^c) ^e
Severe hypoglycemic events (per patient-year)	0.004 (0.001 ^c) ^a	0.01 (0.04 ^c) ^a	0 (0) ^d	0.70 (0.14 ^c) ^e

^a Source: CTR.^b Source: Data on file^c Source: When SEs were unavailable, they were assumed to be 20% of the mean value.^d Source: the SUSTAIN 5 trial.^e Source: UK Hypoglycaemia Study Group (2007)

Legemiddelverkets vurdering

Utfallsmålene inkludert i den kliniske studien anses som relevante. Legemiddelverket godtar utfallsmålene inkludert i innsendte analyser.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger rapportert i SUSTAIN 7 er oppsummert i tabell 10. Gastrointestinale bivirkninger var de vanligste, og forekom i relativt lik grad hos pasienter som fikk semaglutid 0.5 eller 1 mg og pasienter som fikk dulaglutid 1.5 mg, mens frekvensen var litt lavere for pasienter som fikk dulaglutid 0.75 mg. Det var ingen store forskjeller i forekomsten av alvorlige bivirkninger mellom gruppene.

Tabell 10: Forekomst av bivirkninger i SUSTAIN 7 (9)

	Semaglutide 0.5 mg (n=301)			Dulaglutide 0.75 mg (n=299)			Semaglutide 1.0 mg (n=300)			Dulaglutide 1.5 mg (n=299)		
	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years
All adverse events												
Adverse events	204 (68%)	966	412.7	186 (62%)	802	326.2	207 (69%)	1015	439.7	221 (74%)	957	402.6
Serious adverse events	17 (6%)	23	9.8	24 (8%)	34	13.8	23 (8%)	27	11.7	22 (7%)	33	13.9
Fatal events* †	1 (<1%)	1	0.4	2 (1%)	2	0.8	1 (<1%)	1	0.4	2 (1%)	5	2.0
Adverse events leading to premature treatment discontinuation	24 (8%)	46	19.7	14 (5%)	23	9.4	29 (10%)	66	28.6	20 (7%)	51	21.5
Gastrointestinal adverse events leading to premature treatment discontinuation	16 (5%)	27	11.5	6 (2%)	8	3.3	18 (6%)	37	16.0	14 (5%)	37	15.6
Gastrointestinal adverse events	129 (43%)	394	168.3	100 (33%)	257	104.5	133 (44%)	498	215.7	143 (48%)	393	165.4
Severe	9 (3%)	20	8.5	3 (1%)	3	1.2	8 (3%)	13	5.6	8 (3%)	13	5.5
Moderate	40 (13%)	57	24.4	20 (7%)	29	11.8	48 (16%)	122	52.8	39 (13%)	80	33.7
Mild	108 (36%)	317	135.4	85 (28%)	223	90.7	113 (38%)	363	157.2	125 (42%)	300	126.2

Innsendt modell

Foruten forekomst av hypoglykemier, var ingen bivirkninger inkludert i den opprinnelig innsendte analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er av den oppfatning at de vanligste bivirkningene bør inkluderes i helseøkonomisk modell, særlig i tilfeller der det er små effektforskjeller mellom intervensjon og komparator i modellens analyseperspektiv (som her). På forespørsel fra Legemiddelverket, inkluderte Novo Nordisk plager av moderat til alvorlig grad av de hyppigst forekommende bivirkningene (kvalme, oppkast og diaré) i revidert analyse. Legemiddelverket bemerker at Novo Nordisk i oppdatert analyse kun har valgt å modellere kostnader og nyttetap forbundet med disse bivirkningene det første året pasientene får behandlingen uten noen videre begrunnelse for dette.

Legemiddelverket godtar bivirkningene modellert i oppdatert analyse, men bemerker at det er usikkerhet forbundet med varigheten disse bivirkningene modelleres med.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I SUSTAIN 7 ble det innhentet pasientrapporterte utfall fra spørreskjemaene Short-Form health survey og Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. Novo Nordisk har benyttet seg av eksterne kilder for å estimere helserelatert livskvalitet for T2DM-pasienter. Den primære kilden for nyttetap/baseline nytte er fra Beaudet et al. (13). Beaudet et al. utførte et systematisk litteratursøk (søket omfatter t.o.m. mai 2012) for å identifisere relevante artikler som rapporterte nytteedata (fra EQ-5D spørreskjema) for én eller flere komplikasjoner/hendelser som følge av T2DM. Fra dette

litteratursøket har Beaudet et al. sammenfattet en «Preferred utility value set». For hendelsene «Hjerteinfarkt» og «Slag» har Novo Nordisk skilt mellom om hendelsen inntraff siste 12 måneder eller >12 måneder siden. På bakgrunn av denne tidsinndelingen er det benyttet to ulike nyttetapsvekter for hver hendelse, hentet fra Clarke et al. (14). Tabell 11 gir en oversikt over nytteverdiene.

Tabell 11: Nyttetap ved senkomplikasjoner og hypoglykemier. Kilde: Novo Nordisk.

Type	HRQoL decrements (SE)	Source
<i>Baseline QoL level</i>	0.785 (0.053) ^c	[32]
<i>Diabetic complication</i>		
Retinopathy - background, and macular edema (ME)	-0.040 (0.013) ^c	[32]
Retinopathy - proliferative diabetic retinopathy (PDR)	-0.070 (0.015) ^c	[32]
ME and PDR		Assumption same as PDS
Severe visual loss	-0.074 ^a (0.025) ^c	[32]
Symptomatic neuropathy	-0.084 (0.014)	[32]
Peripheral vascular disease	-0.061 (0.015)	[32]
Lower extremity amputation (in current and subsequent years)	-0.280 (0.056) ^c	[32]
Microalbuminuria	0	Assumption
Macroalbuminuria	-0.048 (0.022)	[32]
End-stage renal disease	-0.176 ^b (0.064) ^c	[32]
Ischemic heart disease	-0.090 (0.02) ^c	[32]
Myocardial infarction (in current and subsequent years)	-0.129 (0.076) and -0.078 (0.031)	[9]
Stroke (in current and subsequent years)	-0.181 (0.106) and -0.269 (0.051)	[9]
Congestive heart failure	-0.108 (0.03) ^c	[32]
<i>Population characteristics</i>		
Obesity per 1 BMI over 25	-0.006 (0.001)	[32]
<i>Hypoglycemic events</i>	<i>QALY decrements</i>	
Non-severe hypoglycemia	-0.014 (0.003)	[32]
Severe hypoglycemia	-0.047 (0.009)	[32]

^a Utility decrement associated with blindness in 1 eye.

^b Utility decrement associated with renal failure (based on the proportional use of different dialysis techniques in Norway (70% hemodialysis and 30% peritoneal dialysis [33]), the utility decrement used was calculated as the weighted average of the utility decrement associated with hemodialysis and peritoneal dialysis, respectively)

^c SE derived from confidence interval.

Nyttetap som følge av bivirkninger ble i utgangspunktet kun angitt for hypoglykemier. Etter forespørsel fra Legemiddelverket har Novo Nordisk inkorporert nyttetap for de hyppigst rapporterte bivirkningene (kvalme, diaré og oppkast). Kun bivirkninger av moderat til alvorlig grad er tatt inn i modellen, se Tabell 12.

Tabell 12 Nyttetap ved bivirkninger. Kilde: Novo Nordisk.

	Nytteverditap per hendelse	Kommentar
Kvalme	-0.01	Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. <i>Diabetes Ther</i> (2017) 8: 513
Brekninger	-0.01	Antatt same nytteverditap som for kvalme
Diare	-0.02	Antatt at diaré gir noe høyere nytteverditap enn kvalme /brekninger

Innsendt modell

I modellen benyttes en baseline nytteverdi (0,785) som representerer pasienter med T2DM uten komplikasjoner (14). Modellen legger inn et nyttetap basert på en rekke parametere (mikro- og makrovaskulære hendelser og fedme). For hver hendelse som inntreffer, trekkes det fra nyttetapet for inneværende modellsyklus og resten av modellens tidshorisont. Dersom en pasient opplever flere hendelser i modellen, vil nyttetapet adderes og akkumuleres. I tillegg beregner modellen et nyttetap for pasienter med BMI > 25 og bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Beaudet et al. bruker Clarke et al. som kilde for en rekke hendelser. Beaudet et al. velger å ikke dele inn hendelser i tid (siste 12 mnd. eller >12 mnd. siden). De begrunner dette med at resultatene fra Clarke et al. ikke klarte å vise signifikante forskjeller basert på denne tidsavgrensningen. I deres «Preferred utility value set» er det derfor kun én nyttetapsvekt knyttet til hver enkelt hendelse. Nyttetapsvektene inndelt i tid er derfor meget usikre. Novo Nordisk gjør dette for kun «Hjerteinfarkt» og «Slag», og begrunner dette med at det kun er oppgitt tidsavgrensede nyttevekter for disse komplikasjonene. Legemiddelverket har gjennomgått Clarke et al. og funnet tidsavgrensede nyttevekter for «Iskemisk hjertesykdom», «Hjertesvikt», «Amputasjon», og «Blindhet, ett øye», i tillegg til «Hjerteinfarkt» og «Slag». Det er ikke mulighet for å legge inn disse nyttevektene i modellen, men Legemiddelverket har gjort en scenarioranalyse der det kun benyttes nyttevekter fra «Preferred utility value set» fra Beaudet et al., dvs. uten tidsavgrensninger for alle komplikasjonene, se kapittel 4.2.3.

Nyttetap for kvalme, oppkast og diaré er basert på en ekstern kostnad-effektanalyse utført av Novo Nordisk (15) og antakelser, se Tabell 12. Nyttetapet rapportert fra Vega-Hernandez et al. er igjen

basert på en ekstern kilde. Det er derfor usikkerhet rundt størrelsen på nyttetapet for disse bivirkningene.

Modellering av helsenytte for pasienten ved å trekke fra nyttetap for komplikasjoner fra en baseline nytteverdi er tidligere akseptert av Legemiddelverket.

Baseline nytteverdi er aldersjustert etter forespørsel fra Legemiddelverket. Aldersjusteringen er av tekniske årsaker, ifølge Novo Nordisk, ikke mulig å gjennomføre iht. Legemiddelverkets retningslinjer. Novo har i stedet implementert en nedgang i nytteverdi på 0,02 hvert tiår. Denne nedgangen i nytte (0,02) virker noe arbitrær. Legemiddelverket har derfor beregnet og implementert egne vektorer for aldersjustering, slik at baseline nytteverdi følger Legemiddelverkets retningslinjer for aldersjustering. Resultatet av denne aldersjusteringen er i favør av semaglutid.

Legemiddelverket har valgt å fjerne nyttetapet for pasienter med BMI > 25. Det er flere grunner til dette. Baseline nytteverdi er basert på en pasientpopulasjon hvor kroppsvekt er inkludert i baseline. Det vil si at pasientene allerede hadde en BMI > 25. Som tilsvarende til Legemiddelverkets merknad om dobbelttelling av kroppsvekt, viser Novo Nordisk til Clarke et al. (2004) (16) og at gjennomsnittlig BMI for pasientpopulasjonen i nevnte artikkel var på 27,8. Dette er en annen referanse/kilde enn det som danner grunnlag for baseline nytteverdi, nemlig Clarke et al. (2002) (14). Det er ikke oppgitt BMI i Clarke et al. (2002). Det er allikevel noen holdepunkter for å anta at denne pasientpopulasjonen hadde enn høyere BMI:

- BMI på 27,8 som Novo Nordisk oppgir var ved tidspunkt for diagnose av T2DM.
- Pasientpopulasjonen fra Clarke et al. (2002) hadde i gjennomsnitt hatt T2DM i over 10 år. Pasientpopulasjonen fra SUSTAIN 7 hadde i gjennomsnitt hatt T2DM i underkant av 8 år, og hadde en gjennomsnittlig BMI på >33.
- Pasientpopulasjonen og data fra Clarke et al (2002) er fra 1977 – 1997. SUSTAIN 7 er fra nyere tid og behandlingen av diabetes er mye bedre i dag enn det var på 70-tallet. Det er dermed plausibelt at pasientpopulasjonen fra Clarke et al. (2002) også hadde en BMI > 33.

Legemiddelverket har også oppdaget feil parameterverdier i modellen for nyttetap som følge av hypoglykemier. Dette er rettet opp i Legemiddelverkets analyse.

Legemiddelverket godtar i hovedsak innsendt dokumentasjon og modellering av helsenytte/helsetap med noen mindre endringer, men påpeker at det er (stor) usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Legemiddelverket har ikke validert nyttetap ved kvalme, oppkast og diaré. Disse verdiene kan derfor ikke uten videre benyttes i eventuelle framtidige metodevurderinger.

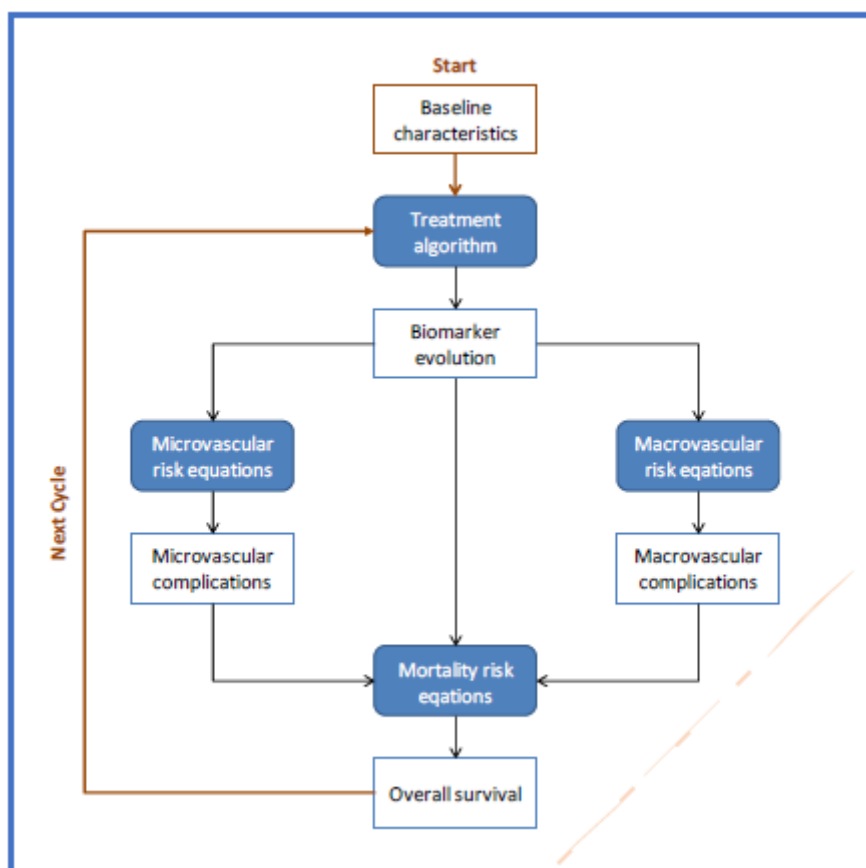
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den innsendte økonomiske analysen sammenlignes semaglutid som tillegg til metformin med dulaglutid som tillegg til metformin.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) har utviklet en Markov kohorte modell for T2DM. Den overordnede modellstrukturen vises i Figur 2 under. Modellen har fokus på mikro- og makrovaskulære komplikasjoner som følge av T2DM. Dette modelleres ved hjelp av to parallelle Markov-kjeder. Markov-kjeden for mikrovaskulære komplikasjoner består av 120 helsetilstander (kombinasjoner av ulike grader av retinopati, nefropati og nevropati), se Tabell 13. Markov-kjeden for makrovaskulære komplikasjoner består av 100 helsetilstander (kombinasjoner av ulike grader av ischemisk hjertesykdom (IHD), hjerteinfarkt (MI), hjerneslag og kongestiv hjertesvikt (CHF)), se Tabell 14. I tillegg er det en absorberende helsetilstand, død. Overgangssannsynlighetene mellom helsetilstandene estimeres ut fra flere risikoligninger. Disse ligningene styres av en rekke demografiske variabler (alder, kjønn) og biomarkører for utvikling av senkomplikasjoner hos T2DM-pasienter (HbA1c, blodtrykk, blodlipider, estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR), BMI, m.m.). Disse biomarkørverdiene hentes fra SUSTAIN 7. Modellen tillater endring av alle biomarkørene.



Figur 2: Overordnet modellstruktur. Kilde: Novo Nordisk.

Tabell 13: Mikrovaskulære komplikasjoner. Kilde: Novo Nordisk.

Retinopathy	Neuropathy	Nephropathy
None	None	None
Background diabetic retinopathy (BDR)	Symptomatic neuropathy	Microalbuminuria
Proliferative diabetic retinopathy (PDR)	Peripheral vascular disease (PVD)*	Macroalbuminuria
Macular edema (ME)	Lower extremity amputation (LEA)	End stage renal disease (ESRD)
ME and PDR	Post LEA	
Severe vision loss (SVL)		
*For operational reasons PVD has been included among the neuropathy health states even though clinically it is a macrovascular health complication.		

Tabell 14: Makrovaskulære komplikasjoner. Kilde: Novo Nordisk.

IHD	MI	Stroke	CHF
None	None	None	None
IHD	First MI	First stroke	CHF
	Post first MI	Post first stroke	
	Subsequent MIs	Subsequent strokes	
	Post subsequent MIs	Post subsequent strokes	

Mikrovaskulære risikoligninger

Fra den innsendte søknaden står det: «... The model uses separate risk equations for retinopathy, nephropathy and neuropathy from Eastman et al.(17), Brown et al. (18) and Bagust et al. (19)...» Modellen bruker disse ligningene til å estimere overgangssannsynligheter for helsetilstandene som utgjør de mikrovaskulære komplikasjonene, jf. Tabell 13. Ligningene er avhengig av følgende parametere: varighet av T2DM, HbA1c, SBP og etnisitet.

Makrovaskulære risikoligninger

Tilsvarende som for de mikrovaskulære komplikasjonene, bruker modellen separate risikoligninger for IHD, første MI, påfølgende MI, første slag, påfølgende slag og CHF for å estimere overgangssannsynligheter for makrovaskulære helsetilstander, jf. Tabell 14. I Novo Nordisk sin basecase brukes ligningssettet for de makrovaskulære komplikasjonene fra UKPDS-OM²-2 (20). Det er i tillegg lagt inn mulighet for å endre ligningssettet til enten UKPDS-OM-1 (16) eller basert på svenske registerdata (21). Novo Nordisk nevner følgende parametere som styrende for ligningene: HbA1c, SBP, lipider og BMI.

Mortalitet

Modellen bruker fire gjensidig utelukkende risikoligninger for død basert på UKPDS 82-data (20):

- 1) «Død uten hendelse(r)»
- 2) «Død første året med hendelse(r)»
- 3) «Død uten hendelse(r) inneværende år, men har hatt hendelse(r) tidligere år»
- 4) «Død med hendelse(r) og har hatt hendelse(r) tidligere år».

For ligning i) og iii) brukes Gompertz overlevelsesh funksjoner (død uten hendelse inneværende år) og for ligning ii) og iv) brukes log-logistic overlevelsesh funksjoner (død med hendelse inneværende år). Det er mulighet for å endre risikoligningene fra å være basert på UKPDS 82 til UKPDS 68-data (16). Flere av parameterne som inngår i risikoligningene for makrovaskulære komplikasjoner inngår også i risikoligningene for død.

² United Kingdom Prospective Diabetes Study – Outcomes Model

Bivirkninger

Opprinnelige innsendt modell inkorporerte kun ikke-alvorlige og alvorlige hypoglykemier. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, ble de mest frekvente bivirkningene (kvalme, oppkast og diaré) tatt inn i modellen, men kun tilfeller av moderat til alvorlig grad.

Kostnader og nyttetap

Normalt knyttes tilstandsspesifikke kostnader og nytte til hver helsetilstand, men dette var ifølge søker ikke mulig i dette tilfellet på grunn av det store antallet helsetilstander. I stedet inntreffer kostnader og nyttetap ved mikro- og makrovaskulære hendelser i modellen. Når en hendelse inntreffer, pådras kostnader og nyttetap for den spesifikke hendelsen for inneværende syklus og alle framtidige sykluser til modellslutt. Modellen har en sykluslengde på ett år og kostnader og nyttetap er halvsykluskorrigerte.

Legemiddelverkets vurdering

Markov kohorte-modellering er en vanlig og veletablert metode ved helseøkonomiske analyser. For T2DM er mikrosimulering (simulerer på individnivå) ansett som mer egnet på grunn av kompleksiteten i sykdomsforløpet. Slike modeller er ofte tunge å kjøre og mindre transparente enn simulering på kohortenivå. Kohorte-modellen mister noe nøyaktighet, men dette kompenseres med en mye raskere modell. En kortere kjøringstid letter arbeidet med valideringen av modellen og kjøring av sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket vurderer at det kan være hensiktsmessig med kohorte-modellering av T2DM (raskere kjøretid), selv om man mister noe nøyaktighet. Lundqvist et al. demonstrerte at resultater fra kohorte-modellen var sammenlignbare med andre etablerte modeller (22). Det er også positivt at alle baseline pasientkarakteristika og behandlingseffekter (endring i biomarkører som f.eks. HbA1c) enkelt kan endres i modellen.

Risikoligninger for mikro-/makrovaskulære komplikasjoner og mortalitet

Det var en del uklarheter med hensyn på valg av kilder til de ulike risikoligningene. Dette ble senere oppklart med Novo Nordisk og valgene er blitt begrunnet.

Bivirkninger

I den oppdaterte modellen har Novo Nordisk estimert kostnader og nyttetap som følge av kvalme, oppkast og diaré kun i første modellsyklus. Det er ikke angitt noen nærmere begrunnelse for dette. I den opprinnelige innsendte modellen, ble bivirkninger (dersom man legger inn disse manuelt) fra intervensjons- og komparatorarmen modellert i tre sykluser, sammenfallende med behandlingstiden (tiden pasientene i modellen får rendyrket behandling med henholdsvis semaglutid og dulaglutid). Ideelt sett ville det optimale vært å modellere utviklingen av bivirkningsraten over tid basert på studiedata. Når slike data ikke foreligger, er det usikkert hva som er mest korrekt av ett eller tre års modellering av bivirkninger. Legemiddelverket har tidligere godtatt en modellering der alle kostnader og effekter av bivirkningene ble estimert kun i første modellsyklus, med den begrunnelse at disse hadde en liten innvirkning på modellresultatet. I denne metodevurderingen er det derimot veldig

små forskjeller i kostnader og effekt mellom intervensjon og komparator. Dette betyr at en liten endring kan utgjøre en stor forskjell i IKER.

Kostnader og nyttetap

Den innsendte modellen skiller seg ut fra andre kohorte-modeller ved det store antallet helsetilstander i modellen. Som følge av dette inntreffer kostnader og nyttetap ved mikro- og makrovaskulære hendelser i modellen. Kostnader og nyttetap påføres og akkumuleres hver syklus fra start til modellslutt. Legemiddelverket vurderer at det ikke er plausibelt at alle hendelser i modellen vil medføre en livslang kostnad og nyttetap. Som følge av denne måten å modellere nyttetap, vil den gjennomsnittlige gjenlevende pasienten i Novo Nordisk sin basecase (semaglutid vs. dulaglutid i tillegg til metformin) ha en QALY-verdi på 0,52 etter 10 år og 0,32 etter 20 år. Dette er etter Legemiddelverkets vurdering for lavt. Som referanse har Legemiddelverket i metodevurdering av okrelizumab til behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS), beregnet en QALY-vekt for en pasient med PPMS og en EDSS³-score på 7 til 0,43. En score på 7 tilsier at pasienten ikke klarer å gå mer enn 5 meter uten hjelp og i praksis avhengig av rullestol. Pasienten klarer heller ikke gjennomføre heldagsaktiviteter og jobb uten tilrettelegging.

Legemiddelverket ba Novo Nordisk om å legge inn passende tidsavgrensninger for de ulike komplikasjonene og hypoglykemier. Novo Nordisk erkjenner at enkelte komplikasjoner er av en forbigående natur og derfor vil medføre en overestimering av nyttetap og kostnader. Novo Nordisk argumenter for at dette kompenseres av senkomplikasjoner som har en progredierende natur. Legemiddelverket mener at noe av dette allerede er tatt høyde for i modellen (vha. de 220 helsetilstandene) og at modellen i sum derfor overestimerer nyttetap og kostnader knyttet til dette.

Novo Nordisk har levert resultater fra to sensitivitetsanalyser for å belyse konsekvenser av akkumulert nyttetap i modellen. Den første sensitivitetsanalysen ser på begrensningen av effekten av de makrovaskulære hendelsene «hjerteinfarkt» og «slag» i 2 år. Den andre sensitivitetsanalysen ser på en begrensning av en rekke mikrovaskulære hendelser, der nyttetap er fjernet, men kostnader er beholdt i modellen. Begge analysene må betraktes som konservative, altså i disfavør av semaglutid. IKER fra begge sensitivitetsanalysene går noe opp. Selv om dette er resultater gjort med konservative antakelser, støtter det opp om Legemiddelverkets bekymring om at modellen overestimerer kostnader og nyttetap.

Den opprinnelige halvsykluskorrigeringen i modellen var feil anvendt. I stedet for å kompensere for en overestimering, forsterket den overestimeringen ytterligere. Dette ble rettet etter påpekning av Legemiddelverket.

³ Expanded Disability Status Scale – måleinstrument for å klassifisere sykdomsprogresjon hos MS-pasienter.

Legemiddelverket godtar den innsendte helseøkonomiske modellen, men bemerker at måten kostnader og nyttetap appliseres på (kumulativ nyttetap og kostnader over hele modellforløpet) ikke er optimalt, men burde vært tidsavgrenset. Slik modellen er nå, er det fare for overestimering av nyttetap og kostnader.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen har et helsetjenesteperspektiv der direkte kostnader knyttet til behandlingen og pasientens nytte er inkludert. Produktivitetstap som følge av sykdommen er ikke inkludert i modellen. Både nytte og kostnader er diskontert med 4 %. Tidshorisonten er 40 år (livstidsperspektiv).

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler.

Legemiddelverket godtar det innsendte analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Alle behandlingskostnader er basert på apotekets utsalgspris (AUP) ekskludert mva, sendt inn av Novo Nordisk.

Legemiddelkostnader

BC1 metformin + semaglutid 1 mg vs. metformin + dulaglutid 1.5 mg (basert på SUSTAIN 7 (9))

Første tre sykluser: pasientene står på metformin, men har ikke oppnådd tilfredsstillende behandlingsrespons. Pasientene får derfor i tillegg semglutid (intervensjon) eller dulaglutid (komparator) én gang i uken. Fra syklus fire, legges det til basalinsulin for begge armer. Fra syklus syv, slutter pasientene på GLP-1-analogene og videre behandling ut modellens tidshorisont består av basal- og hurtigvirkende insulin for begge armer. Årskostnadene for de respektive behandlingene vises under i Tabell 15.

Tabell 15: Årlige legemiddelkostnader. Kilde: Novo Nordisk.

	Once-weekly semaglutide	Comparator			Rescue treatment	
	Once-weekly semaglutide (0.5 mg, 1 mg)	Liraglutide (1.2 mg)	Liraglutide (1.8 mg)	Dulaglutide (1.5 mg)	Insulin NPH (40 IU)	Insulin aspart (40 IU)
Drug cost	13,115	10,556	15,833	11,179	2,712	3,282
Needles	-	374 ^d	374 ^d	-	374 ^d	1,122 ^e
Test strips	-	-	-	-	1,955 ^f	5,864 ^g
OAD	490 ^a 1,069 ^b 411 ^c	1,069 ^b	411 ^c	490 ^a 411 ^c		
Total cost per year	13,605 ^a 14,184 ^b 13,526 ^c	11,998 ^b	16,619 ^c	11,668 ^a 11,590 ^c	5,040	10,268
^a BC1 and SA1 ^b BC2 and SA2 ^c BC3, SA3 and SA4 ^d One needle per day ^e Three needles per day ^f One test strips and one lancet per day ^g Three test strips per day						

Rett før ferdigstillelse av metodevurderingen sendte Novo Nordisk inn ny refusjonspris for semaglutid. Ny refusjonspris (AUP u/mva) er NOK 929,12. Det er denne refusjonsprisen som brukes i modellen. Årskostnaden for semaglutid med refusjonspris vil da være NOK 12078,56.

Kostnader ved mikro- og makrovaskulære komplikasjoner

Tabell 16 viser alle komplikasjonene som inngår i modellen med tilhørende årlige kostnader. Kostnadene er hovedsakelig basert på Innsatsstyrt finansiering/DRG-koder (23) og antakelser fra NorCad-modellen (24). Det var opprinnelig ikke oppgitt hvilke DRG-koder som lå til grunn for kostnadspostene. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, sendte Novo Nordisk en mer detaljert oversikt over de ulike kostnadspostene.

Tabell 16: Kostnader ved diabetesrelaterte komplikasjoner. Kilde: Novo Nordisk.

State of complication	Costs		Source
	First year	Subsequent years	
<i>Stages of retinopathy</i>			
Background diabetic retinopathy	1,240	1,240	[24]
Proliferative diabetic retinopathy	29,243	1,240	[24]
Macular edema	38,264	1,240	[24]
Proliferative diabetic retinopathy and macular edema	38,264	1,240	Assumption: Same as ME
Severe vision loss	93,762	1,042	[25]
<i>States of neuropathy</i>			
Symptomatic neuropathy	43,523	0	[24]
Peripheral Vascular Disease (PVD)	118,384	54,244	[26]
Lower Extremity Amputation (LEA)	11,501	1,796	[24]
<i>States of nephropathy</i>			
Microalbuminuria	3,900	3,900	[24, 27, 28]
Macroalbuminuria	1,891	1,891	[24, 27, 28]
End Stage Renal Disease (ESRD)	488,051	488,051	[24]
<i>Macrovascular complications</i>			
Myocardial infarction (first and second)	147,149	3,815	[27]
Stroke (first and second)	209,972	2,769	[27]
Ischemic heart disease	99,339	2,769	[27]
Congestive Heart Failure (CHF)	39,400	6,772	[27, 29]

Kostnader ved hypoglykemi/ bivirkninger

Novo Nordisk skiller mellom ikke-alvorlige og alvorlige hypoglykemier. For kostnader ved ikke-alvorlig hypoglykemi oppgir de som kilde Normaltariffen 2017, men ikke hvilken takst. For alvorlig hypoglykemi, benyttes enhetskostnad fra Jönsson et al. (25). Fra samme kilden finnes det også enhetskostnader for milde og moderate hypoglykemier.

Tabell 17 Kostnader ved hypoglykemier. Kilde: Novo Nordisk.

Type of hypoglycemic event	Direct health care costs	Source
None-severe	39	[31]
Severe	39,469	[30]

Novo Nordisk inkluderte opprinnelig ingen andre bivirkninger i modellen. Etter en diskusjon med Legemiddelverket ble andre bivirkninger inkludert. Novo Nordisk valgte å inkludere de hyppigst rapporterte bivirkningene (kvalme, oppkast og diaré), men da kun for moderate til alvorlige tilfeller. Bivirkningsratene er hentet fra SUSTAIN 7. Se Tabell 18 og Tabell 19 for hvordan disse kostnadene er beregnet.

Tabell 18 Kostnader ved kvalme og brekninger. Kilde: Novo Nordisk.

	Kostnader (NOK)	Kommentar
HCP kontakt	308	2ad, Normaltariffen, lovdata 2017
Legemiddelkostnader (5 dagers behandling), ex MVA	20.72	Afipran 30 mg/dag
Sum	164.36	Det er antatt at 50% av pasientene har HCP kontakt og behandles med legemiddel

Tabell 19 Kostnader ved diaré. Kilde: Novo Nordisk.

	Kostnader (NOK)	Kommentarer
HCP kontakt	308	2ad, Normaltariffen, lovdata 2017
Legemiddelkostnader (5 dagers behandling), ex MVA	-	
Sum	154	Det er antatt at 50% av pasientene har HCP kontakt og behandles med legemiddel

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener de innsendte legemiddelbehandlingskostnadene virker rimelige.

Det er stor usikkerhet knyttet til bruken av DRG-koder og NorCad-modellen. Denne modellen er over 10 år gammel og forutsetninger og antakelser i denne modellen kan ha endret seg over tid. I tillegg benyttes det DRG-takster fra 2005 (inflasjonsjustert til 2018-priser) i stedet for oppdaterte DRG-takster fra 2017. For flere av de makrovaskulære senkomplikasjonene var det store forskjeller i årskostnader mellom Novo Nordisk sine estimater og estimater fra en pågående metodevurdering. Det er usikkert hvilke estimater som er de mest korrekte. For å vise betydningen av bruken av ulike kostnadsestimater, vil Legemiddelverket presentere resultater fra begge sett.

Etter en nærmere diskusjon med Novo Nordisk, har Legemiddelverket fått en nærmere beskrivelse av hva enhetskostnaden for ikke-alvorlige hypoglykemier består av. Videre har Novo Nordisk og Legemiddelverket kommet til enighet om at det benyttes enhetskostnader fra Jönsson et al. for både milde og moderate hypoglykemier (tilsvarer ikke-alvorlige og alvorlige hypoglykemier som definert i SUSTAIN 7). Novo Nordisk hadde opprinnelig inkludert produksjonstap i kostnaden for alvorlige hypoglykemier. Dette er blitt rettet i de oppdaterte CUA-modellene, se Tabell 20.

Tabell 20 Oppdaterte kostnader ved hypoglykemier. Kilde: Novo Nordisk.

	Direkte kostnader (€, 2006)	Direkte kostnader (NOK, 2018)
Milde hypoglykemiske hendelser	26,0	269
Moderate hypoglykemiske hendelser	334,7	3457

(1 € = 8,051 NOK (2006 verdi))

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadsdata. Når det gjelder kostnader for senkomplikasjoner, er det stor usikkerhet rundt bruken av DRG-takster/koder. Kostnadsestimatene brukt i denne analysen er ikke validerte, og kan derfor ikke uten videre brukes i eventuelle framtidige metodevurderinger.

4.2 RESULTATER

Alle resultater er beregnet med legemiddelkostnader på AUP-nivå ekskludert mva.

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

	Intervensjon	Komparator	Differanse
Totale kostnader	529 395	519 842	9 553
Totale QALYs	8,89	8,85	0,04
Merkostnad per vunnet QALY			265 743

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket mener at hovedkomparator er semaglutid 1 mg + metformin versus dulaglutid 1,5 mg + metformin (BC1). Resultater fra øvrige analyser er presentert i Appendiks 1.

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Novo Nordisk sin analyse bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen endret fra 56 til 62 år
- Aldersjusterte nyttevekter endret ihht. Legemiddelverkets retningslinjer
- Nyttetap for BMI>25 fjernet fra modellen
- Ny tilbudt refusjonspris av 27. desember 2018

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 22: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

	Intervensjon	Komparator	Differanse
Totale kostnader	446 604	442 785	3 818
Totale QALYs	7,61	7,59	0,02
Merkostnad per vunnet QALY			250 832

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Under presenteres scenarioanalyser der alternative input-data benyttes. Dette er kostnads- og effektparametere som Legemiddelverket vurderer som plausible og som kan representere norsk klinisk praksis. Det er imidlertid usikkert hvilke parameterverdier som er de mest korrekte, jf. kapittel

4.1 og 4.1.2, og resultater fra disse presenteres derfor som scenarioanalyser og ikke i hovedanalysen. Resultatene er basert på refusjonspris for semaglutid:

1. Bruke nyttevekter fra «preferred utility set» (ikke skille på tid)
 - 264 152 NOK per QALY
2. Kostnader for senkomplikasjoner
 - 274 863 NOK per QALY
3. Endringer i 1) og 2) i samme scenario
 - 289 459 NOK per QALY
4. Nyttetap for BMI>25
 - 110 354 NOK per QALY

Dulaglutid skal prisrevurderes med nye maksimalpriser gjeldene fra 1.3.2019. Legemiddelverket har utført en scenarioanalyse av kostnadseffektiviteten av semaglutid 1 mg + metformin mot dulaglutid 1,5 mg + metformin med forventet ny maksimalpris for dulaglutid og refusjonspris av 27.12.2018 for semaglutid, og konkluderer med at ressursbruken vil stå i et rimelig forhold til nytten også etter prisendringen.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for semaglutid 1 mg + metformin sammenlignet med dulaglutid 1,5 mg + metformin:

250 832 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser og refusjonspris for semaglutid.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at Ozempic får refusjon er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Preparatet får innvilget refusjon
- B) Preparatet får ikke innvilget refusjon

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over, samt Legemiddelverkets estimat av antall pasienter som kan være aktuelle for behandling (Appendiks 3) har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Ozempic (semaglutid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 21 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

6 DISKUSJON

Generelt

Legemiddelverket har i flere runder etterspurt utfyllende og oppklarende informasjon fra Novo Nordisk i forbindelse med denne metodevurderingen. Legemiddelverket og Novo Nordisk hadde også et møte 7. november 2018, der flere sentrale momenter i metodevurderingen ble diskutert. I denne metodevurderingen har det vært små forskjeller i kostnader og effekt mellom intervensjon og komparator. Det medfører at små endringer i modellparametere kan gi et relativt stort utslag i resultatene, IKER. I tilsvarende fra Novo Nordisk, fremheves det ofte at sensitivitetsanalyser viser små endringer i IKER. Legemiddelverket kan være enige i at hver enkelt endring av ovennevnte parametere ikke nødvendigvis gir store endringer i IKER. Men endring av parametere og antakelser kan medføre endringer av betydning og flere parametere sammen kan gi store utslag. Når effektforskjellene er svært små over et langt tidsperspektiv (som her), mener Legemiddelverket at det i fremtidige metodevurderinger vil være hensiktsmessig å vurdere dette som tilsvarende effekt i en kostnadsminimeringsanalyse.

Effekt av BMI i modellen

Vedrørende bortfallet av nyttetap som følge av BMI > 25, vil Legemiddelverket presisere at BMI fremdeles inngår i modellen i risikoligningene for hjertesvikt og mortalitet. En effektforskjell i BMI mellom intervensjons- og komparatorarmen (som observert i SUSTAIN 7 etter 40 uker) har derfor fremdeles en innvirkning i modellen. Novo Nordisk sendte inn 06.12.2018 en referanse til NICE Guidelines 28, der det vises til at NICE i sin helseøkonomiske modell har inkludert nyttetap for overvekt. Dette er en helt annen modell med helt andre forutsetninger enn Novo Nordisk sin modell og kan ikke sammenlignes direkte. Legemiddelverket mener derfor fremdeles det er korrekt å ikke inkludere nyttetap for overvekt i denne metodevurderingen.

Andre nyttetapsvekter for senkomplikasjoner

Legemiddelverket har gjort en sensitivitetsanalyse som viser en økt IKER ved å benytte «preferred utility set» fra Beaudet et al. Disse er hentet fra Clarke et al. (2002) og er basert på en tverrsnittstudie fra 1997. Alva et al. har gjort en oppdatert longitudinal studie med data fra 1997 til 2007, basert på samme studiepopulasjon (UKPDS) (26). Alva et al. samlet helserelatert livskvalitetsdata fra UKPDS-populasjonen fram til 2007, i alt 7 runder med EQ-5D spørreskjema. Nyttetapsvektene fra Alva et al. er gjennomgående lavere enn de som er rapportert av Clarke et al. Legemiddelverket mener at nyttetapsvektene fra Alva et al. er basert på et bedre datagrunnlag enn nyttetapsvektene fra Clarke et al., men har ikke hatt anledning til å validere disse. I den helseøkonomiske modellen ville disse vektene gitt en mindre effektforskjell mellom intervensjon og komparator, alt annet likt. Denne usikkerheten er ikke vist i sensitivitetsanalysene, men dette vil bidra til en høyere IKER.

Fare for overestimering av kostnader og nyttetap knyttet til mikro- og makrovaskulære hendelser

I kapittel 4.1 Modell, metode og forutsetninger ble det diskutert om faren for overestimering av nyttetap og kostnader som følge av modelleringen (kumulativ nyttetap og kostnader over hele modellforløpet). Flere studier behøves som ser på sammenhengen mellom livskvalitet og tid siden en

eller flere hendelser. Sensitivitetsanalyser utført av Novo Nordisk (kap. 4.1) og Legemiddelverket (scenario 1) viser at en avgrensning av nyttetap og kostnader vil bidra til en høyere IKER.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

I hovedanalysen er merkostnad for semaglutid 1 mg + metformin sammenlignet med dulaglutid 1,5 mg + metformin:

250 832 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår med dagens legemiddelpriser.

Legemiddelverket mener at ressursbruken (sammenlignet med hovedkomparator) sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen.

Statens legemiddelverk, 15-01-2019

Hallstein Husbyn (e.f.)
enhetsleder

Ingrid Albert
Leung Ming Yu
Saksutredere

REFERANSER

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Diabetes type 2 (oppdatert 2018). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/diabetes-type-2/>.
2. Norsk legemiddelhåndbok. Diabetes mellitus (oppdatert 2018). Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bdiabetes/4549>.
3. Diabetesforbundet. Diabetes Type 2, 2016 (oppdatert 2018). Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/om-diabetes/diabetes-type-2/>.
4. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten; Diabetes. 2014 (oppdatert 2017). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>
5. Ruiz PLD, Stene LC, Bakken IJ, Håberg SE, Birkeland KI, Gulseth HL. Decreasing incidence of pharmacologically and non-pharmacologically treated type 2 diabetes in Norway: a nationwide study. Diabetologica. 2018.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes (oppdatert 2018). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
7. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Ozempic. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_no.pdf
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Trulicity. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_no.pdf.
9. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdermann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-86.
10. Weids A. Systematic literature review and network meta-analysis to assess the relative efficacy and safety of once weekly semaglutide compared with GLP-1 receptor agonists in patients inadequately controlled with 1–2 oral anti-diabetic drugs: analysis at 24 ±4 weeks - Technical report.: DRG Abacus; 2018.
11. Weids A. Systematic literature review and network meta-analysis to assess the relative efficacy and safety of once weekly semaglutide compared with GLP-1 receptor agonists in patients inadequately controlled on basal insulin -Technical report.: DRG Abacus; 2018.
12. Persson F, Bodegård J, Nyström T, Nathanson D, Thuresson M, Jensen ML, et al., editors. Second line treatment after metformin monotherapy of type 2 diabetes in a real life setting 2006 to 2015: nationwide data comparison between Denmark, Norway and Sweden. 53rd Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes EASD; 2017.
13. Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. Value in Health. 2014;17(4):462-70.
14. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Medical Decision Making. 2002;22(4):340-9.
15. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. Diabetes Therapy. 2017;8(3):513-30.

16. Clarke P, Gray A, Briggs A, Farmer A, Fenn P, Stevens R, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59.
17. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Zbrozek AS, Dong F, et al. Model of complications of NIDDM: I. Model construction and assumptions. *Diabetes care*. 1997;20(5):725-34.
18. Brown JB, Russell A, Chan W, Pedula K, Aickin M. The global diabetes model: user friendly version 3.0. *Diabetes research and clinical practice*. 2000;50:S15-S46.
19. Bagust A, Hopkinson P, Maier W, Currie C. An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(12):2140-55.
20. Hayes A, Leal J, Gray A, Holman R, Clarke P. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.
21. Kiadaliri AA, Gerdtham U-G, Nilsson P, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Carlsson KS. Towards renewed health economic simulation of type 2 diabetes: risk equations for first and second cardiovascular events from Swedish register data. *PloS one*. 2013;8(5):e62650.
22. Lundqvist A, Carlsson KS, Johansen P, Andersson E, Willis M. Validation of the IHE Cohort Model of type 2 diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations. *PloS one*. 2014;9(10):e110235.
23. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering, 2017 (oppdatert 2017). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/innsatsstyrt-finansiering-isf-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-isf-2017>.
24. Wisløff T, Selmer RM, Halvorsen S, Kristiansen IS. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD)—a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions. Rapport fra Kunnskapssenteret. 2008.
25. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. *Value in health*. 2006;9(3):193-8.
26. Alva M, Gray A, Mihaylova B, Clarke P. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. *Health economics*. 2014;23(4):487-500.

APPENDIKS 1 : STØTTEANALYSER ØVRIGE KOMPARATORER

Under vises et kort sammendrag av forutsetninger og resultater fra de andre analysene. Alle analysene benytter den samme underliggende modellen, men med ulike input-data for de ulike analysene.

- BC2: Semaglutid 1 mg + 1-2 OADs (hovedsakelig metformin og/ eller sulfonyleurea) vs. liraglutid 1.2 mg + 1-2 OADs (basert på NMA (10))
- BC3: Semaglutid 1 mg + basalinsulin vs. dulaglutid 1.5 mg + basalinsulin (basert på NMA (11))

Pasientpopulasjon

For inklusjon i NMA for GLP-1 analoger som tillegg til peroral antidiabetika (OAD), ble studier med lignende pasientpopulasjon som i SUSTAIN 2-4 og 7, definert som pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende behandling på 1-2 OADs, vurdert for inklusjon. 34 studier er inkludert, se Tabell 1 for pasientkarakteristika. I de fleste studiene bestod den perorale grunnbehandlingen av metformin og/ eller sulfonyleurea.

Tabell 1: Baseline pasientkarakteristika for studier som inngår i NMA for GLP-1 analoger som tillegg til OAD

	Mean age (years)	Females (%)	Mean weight (kg)	Mean BMI (kg/m ²)	Mean HbA1c (%)	Mean duration of T2DM
Overall mean	55	46	89	32	8,2	7 years
Min	43	29	70	26	7,9	0,6 years
Max	58	60	101	37	8,7	11 years

For inklusjon i NMA for GLP-1 analoger som tillegg til basalinsulin, ble studier med lignende pasientpopulasjon som i SUSTAIN 5, definert som pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende behandling på basalinsulin + 0-2 OADs, vurdert for inklusjon. 12 studier er inkludert. Baseline karakteristika varierer noe mellom disse, se Tabell 2.

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristika i studiene som inngår i NMA for GLP-1 analoger som tillegg til basalinsulin

	Mean age (years)	Females (%)	Mean weight (kg)	Mean BMI (kg/m ²)	Mean HbA1c (%)	Mean duration of T2DM
Overall mean	59	49	86	31	8,2	12 years
Min	56	42	66	25	7,6	9 years
Max	74	55	94	33	8,5	14 years

I modellen har Novo Nordisk tatt utgangspunkt i følgende to kliniske studier for baseline pasientkarakteristika og risikoprofil i innsendte analyser, se tabell 3-4:

- 1) SUSTAIN 3 (BC2): pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende behandling med 1-2 OADs
- 2) SUSTAIN 5 (BC3): pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende behandling med basal insulin ± metformin

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika i innsendte analyser

	SUSTAIN 3	SUSTAIN 5
Patients failing on:	OAD	OAD + Basal insulin
Base case/Scenario	BC2 and SA2	BC3, SA3 and SA4
Age, years	56.56	58.81
Female (%)	44.70	43.94
Ethnicity (%)*		
Caucasian	69.22	83.33
Black	6.18	5.05
Hispanic	24.35	11.62
Diabetes duration, years	9.21	13.32
Smoker (%)	16.10	19.19
HbA1c (%)	8.35	8.37
Systolic Blood Pressure (SBP, mmHg)	133.51	134.76
Diastolic Blood Pressure (DBP, mmHg)	79.90	78.99
Total Cholesterol (TC, mmol/L)	4.83	4.71
Low Density Lipoprotein (LDL, mmol/L)	2.69	1.26
High Density Lipoprotein (HDL, mmol/L)	1.22	2.61
Triglycerides (TGR, mmol/L)	2.16	1.99
Body mass index (BMI, kg/m ²)	33.76	32.18
Heart rate (HR, bpm)	75.14	73.48
White blood cell count (WBC, 1x10 ⁶)	7.27	7.40
eGFR (ml/min/1.73m ²)	100.52	91.30

Tabell 4: Risikoprofil i innsendte analyser

	SUSTAIN 3	SUSTAIN 5
Percentages (%)		
Background diabetic retinopathy (BDR)	3.71	13.88
Proliferative diabetic retinopathy (PDR)	0.25	0.25
Macular edema (ME)	0.12	
PDR & ME	0.12	
Severe visual loss (SVL)	0.99	2.02
Symptomatic neuropathy	6.55	25.0
Peripheral vascular disease (PVD)	1.85	3.54
Lower extremity amputation (LEA)	0.37	0.51
Microalbuminuria	2.35	2.53
Macroalbuminuria	0.62	2.02
End stage renal disease (ESRD)	0	0
Ischaemic heart disease (IHD)	8.78	5.30
Myocardial infarction (MI)	2.84	6.06
Stroke	1.24	3.28
Congestive heart failure (CHF)	1.61	4.04

Legemiddelverket mener NMAs fremstår som velgjennomførte, men at det likevel kan være forskjeller i baselinekarakteristika av potensielt effektmodifiserende art mellom de inkluderte studiene, jf kapittel 2.2. Ettersom det foreligger en direkte sammenlignende studie mot det Legemiddelverket anser som hovedkomparator (SUSTAIN 7), ble det ikke vurdert hensiktsmessig å bruke ressurser på å validere NMAs ytterligere. Legemiddelverket anser resultatene fra nettverksmetaanalysene som rimelige nok for bruk i analyser som støtter opp om hovedanalysen, men gjør oppmerksom på at resultatene ikke er fullt ut validert og at de dermed ikke uten videre kan brukes i eventuelt fremtidige metodevurderinger.

Utfallsmål og relative effektestimater

I nettverksmetaanalysene er endepunktene for indirekte sammenligning blant annet endring fra baseline til 24±4 uker (NMA GLP-1 analog som tillegg til OAD) eller 23-30 uker (NMA GLP-1 analog som tillegg til basalinsulin) i HbA1c, systolisk blodtrykk, vekt og fastende blodglukose, samt andel pasienter som nådde ulike måltall for HbA1c. I de helseøkonomiske analysene er effektestimatene

endring i HbA1c, SBP og BMI inkludert. Tall for relativ effekt stammer fra netverksmetaanalysene, og er oppsummert i tabell 5 og 6.

Tabell 5: Behandlingseffekter i BC2, hovedsakelig hentet fra NMA for GLP-1 RA som tillegg til OAD

	Once-weekly semaglutide	Liraglutide	Rescue treatment 1 – add-on insulin NPH	Rescue treatment 2 – insulin NPH + insulin aspart
Dose	1 mg	1.2 mg	40 IU	80 IU
HbA1c (%)	-1.47 (0.12) ^a	-0.87 (0.12) ^a	Adjusted to 7%	0 (0)
SBP (mmHg)	-6.28 (1.52) ^a	-4.45 (1.39) ^a	Revert to baseline	0 (0)
DBP (mmHg)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)
TC (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)
LDL (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)
HDL (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)
Triglycerides (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)
BMI (kg/m ²)	-1.35 (0.10) ^a	-0.64 (0.10) ^a	Revert to baseline	0 (0)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)
Non-severe hypoglycemic events (per patient-year)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0.20 (0.4 ^c) ^e	10.20 (2.04 ^c) ^d
Severe hypoglycemic events (per patient- year)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0) ^e	0.70 (0.14 ^c) ^d

^a Source: Network meta-analysis [21].

^b Source: Not part of network meta-analysis. Assumed to be 0.

^c Source: When SEs were unavailable, they were assumed to be 20% of the mean value.

^d Source: the SUSTAIN 5 trial

^e Source: UK Hypoglycaemia Study Group (2007).

Tabell 6: Behandlingseffekter i BC3, hovedsakelig hentet fra NMA for GLP-1 RA som tillegg til basalinsulin

	Once-weekly semaglutide	Dulaglutide	Rescue treatment – insulin NPH + insulin aspart
Dose	1 mg	1.5 mg	80 IU
HbA1c (%)	-1.69 (0.13) ^a	-0.77 (0.13) ^a	Adjusted to 7%
SBP (mmHg)	-3.69 (2.11) ^a	0 (0) ^b	0 (0)
DBP (mmHg)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)
TC (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)
LDL (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)
HDL (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)
Triglycerides (mmol/L)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)
BMI (kg/2)	-1.62 (0.20) ^a	-0.85 (0.15) ^a	Revert to baseline BMI
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0)
Non-severe hypoglycemic events (per patient- year)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	10.20 (2.04) ^c ^d
Severe hypoglycemic events (per patient- year)	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0.70 (0.014) ^c ^d

^a Source: Network meta-analysis [22].^b Source: Not analysed in the network meta-analysis. Assumed to be 0.^c Source: When SEs were unavailable, they were assumed to be 20% of the mean value.^d Source: UK Hypoglycaemia Study Group (2007)

Legemiddelverket fremhever at nettverksmetaanalysene ikke er fullt ut validert, jf kapittel 2.2, og at det er usikkerhet knyttet til resultatene som presenteres her.

For BC3 var det i opprinnelig innsendt analyse kun inkludert effekt på SBP for intervensjonsarmen, mens effekten var satt til 0 i komparatorarmen med bakgrunn i manglende data, se Tabell 6.

Legemiddelverket mener dette kan gi et skjevt bilde av relativ effekt, da det fremstår urimelig å anta at dulaglutid, som er i samme legemiddelklasse og med lik virkningsmekanisme som semaglutid, ikke gir noen effekt på SBP. På forespørsel fra Legemiddelverket, har Novo Nordisk i revidert BC3 satt effekten av dulaglutid på systolisk blodtrykk lik effekten av semaglutid.

Legemiddelkostnader

Tilsvarende behandlingsalgoritme er brukt i BC2 som i BC1.

For BC3 avslutter pasientene behandling med GLP-1-analog som tillegg til basalinsulin etter tre sykluser. Fra syklus fire og ut modellens tidshorisont består behandlingen av basal- og hurtigvirkende insulin.

Resultater

Forutsetningene er som i Novo Nordisk sin analyse bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen endret fra 56 til 62 år
- Aldersjusterte nyttevekter endret ihht. Legemiddelverkets retningslinjer
- Nyttetap for BMI>25 fjernet fra modellen
- Ny tilbudt refusjonspris av 27. desember 2018

Under vises resultatene fra BC2 og BC3:

Tabell 7: Legemiddelverkets resultater fra støtteeanalyser

	Intervensjon	Komparator	Differanse
Totale kostnader			
- BC2	468 801	465 754	3 047
- BC3	493 704	494 975	-1 271
Totale QALYs			
- BC2	7,83	7,80	0,03
- BC3	6,98	6,95	0,03
Merkostnad per vunnet QALY			
- BC2			99 207
- BC3			Dominant

BC2: Semaglutid 1 mg + OAD vs liraglutid 1,2 mg + OAD

BC3: Semaglutid 1 mg + basalinsulin vs dulaglutid 1,5 mg + basalinsulin

Legemiddelverket gjør oppmerksom på at de to nettverksmetaanalysene som ligger til grunn for relative effektestimater ikke er fullt ut validert, og at resultatene som presenteres her derfor må tolkes med varsomhet. Med refusjonspris av 27.12.2018 er imidlertid prisforskjellen mellom semaglutid og aktuelle komparatorer i en størrelsesorden som sannsynliggjør at preparatet vil være kostnadseffektivt, selv dersom reell mereffekt skulle være noe mindre enn det som fremkommer av NMAs.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREKNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med dulaglutid og liraglutid (i kombinasjon med metformin eller basalinsulin).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er Norsk pasientregister og Dødsårsakregisteret, presentert av Persson et al. (12).
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for en gjennomsnittsperson fra generelle befolkningen med alder A. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al. (2012)⁵ og Burström et al. (2001)⁶. Tabell viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom anslaget i punkt 2 og anslaget i punkt 3: $APT = QALY_A - P_A$

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no>

⁵ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Absolutt prognosetap (APT) for pasienter med type 2 diabetes mellitus som er aktuelle for andrelinjebehandling er noe usikkert, da det er stor variasjon i beregnet alvorlighetsgrad mellom lignende metodevurderinger til behandling hos Legemiddelverket. Med utgangspunkt i den helseøkonomiske modellen sendt inn av Novo Nordisk, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 7 QALYs når dagens standardbehandling er definert som semaglutid 1,5 mg + metformin, se Tabell 1.

Tabell 1: Beregnet alvorlighetsgrad, med utgangspunkt i BC1

Alder	A	62
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALYs _A	17,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	10,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,4

I en lignende metodevurdering under utredning oppgis et APT på om lag 4 QALYs. Ved å bruke forutsetninger fra denne andre modellen i kombinasjon med modellen innsendt av Novo Nordisk, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 5 QALYs.

Det er usikkert hva den reelle alvorlighetsgraden for pasientgruppen er, men det fremstår for Legemiddelverket, med tilgjengelig dokumentasjon p.t., som sannsynlig at absolutt prognosetap befinner seg i intervallet 4 - 7 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 2: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUDSJETT

Dette beregnes for at en skal kunne vurdere om forventet virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett er under eller over fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner i minst ett av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverkets estimat for antall pasienter som forventes å bli behandlet med Ozempic (semaglutid) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Ozempic (semaglutid) får forhåndsgodkjent refusjon. Dersom legemidlet til vurdering ikke får forhåndsgodkjent refusjon, er antall pasienter som anslått i tabell 2. Framskrivningen er basert på Novo Nordisk sine estimater for markedsandeler for 2018, samt veksten i GLP-1-markedet siste fem år fra Reseptregisteret (gjennomsnittlig årlig vekst på om lag 19 %).

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ozempic og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ozempic refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ozempic (semaglutid)	1 668	4 617	8 138	12 356	17 388
Trulicity (dulaglutid)	3 034	3 034	3 034	3 034	3 034
Victoza (liraglutid)	10 321	10 321	10 321	10 321	10 321

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ozempic og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Ozempic IKKE refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ozempic (semaglutid)	0	0	0	0	0
Trulicity (dulaglutid)	3 571	6 520	10 041	14 259	19 290
Victoza (liraglutid)	11 453	11 453	11 453	11 453	11 453

A.1.3 Estimat av utgifter per pasient

Legemiddelutgiftene er hentet fra Novo Nordisk sine budsjettberegninger. Disse er basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift og dosering som angitt i preparatomtalen. Årskostnaden for Ozempic er basert på refusjonspris.

Årskostnad per pasient:

- Ozempic: kr 15 098,20
- Trulicity: kr 13 973,42
- Victoza: kr 13 194,45

A.1.4 Budsjettvirkning

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 3. Dette er basert på Legemiddelverkets antakelser om at veksten til Trulicity og Victoza flater ut som følge av innføring av Ozempic.

Tabell 3: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ozempic (semaglutid) får refusjon	kr 203 854 699	kr 248 536 113	kr 301 876 726	kr 365 778 312	kr 442 004 420
Ozempic (semaglutid) får ikke refusjon	kr 201 010 271	kr 242 221 508	kr 291 419 428	kr 350 358 104	kr 420 664 121
Budsjettvirkning av anbefaling	kr 2 844 428	kr 6 314 605	kr 10 457 298	kr 15 420 208	kr 21 340 300

Med Novo Nordisk sine antakelser om markedsandeler, vil budsjettkonsekvensen i det femte året bli om lag 12 mill. kr. Dersom man inkluderer nålekostnader (ved bruk av Victoza), blir budsjettkonsekvensene i underkant av hhv. ca 21 og 10 mill. kr.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle pasienter med Ozempic (semaglutid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 21 mill. NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.