

Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Rybelsus (semaglutid) til behandling av type 2 diabetes mellitus

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20.09.2021

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 hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. 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 Rybelsus etter blåreseptforskriften § 2.

Bakgrunn

Rybelsus (peroral semaglutid) er et legemiddel til behandling av diabetes type 2, og er den første GLP-1-analogen i tablettform. Nytte/risikoforholdet ved behandling av diabetes type 2 er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

Effekt

Metformin er førstevalget ved behandling av diabetes type 2, og Rybelsus vil være et alternativ til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig blodsukkerkontroll med metformin alene. En rekke behandlingsalternativer er sidestilt som andrevalg etter metformin monoterapi. Legemiddelverket vurderer at GLP-1-analogen Ozempic (semaglutid injeksjon) er et relevant sammenlikningsalternativ. Imidlertid er andre perorale antidiabetika også trukket frem som relevante av norske klinikere, og Rybelsus sammenlignes derfor mot DPP4-hemmeren Januvia (sitagliptin) i analyse 2.

Resultater fra indirekte sammenligninger viser at Rybelsus og Ozempic har tilnærmet lik effekt og bivirkningsprofil. I en direkte sammenlignende klinisk studie har Rybelsus vist å redusere blodsukker og vekt mer effektivt enn Januvia.

Langvarighet

Diabetes type 2 oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at diabetes 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 ved bruk av den helseøkonomiske modellen beregnet at pasienter med diabetes type 2 som mottar metformin kombinasjonsbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 7 kvalitetsjusterte leveår (QALY). Legemiddelverket fremhever at modellen er beheftet med usikkerhet, og at APT beregnet i denne metodevurderingen ikke nødvendigvis er overførbart til andre pasientpopulasjoner med diabetes type 2.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert ressursbruken ved bruk av Rybelsus i forhold til den nytten behandlingen gir i to analyser.

Analyse 1:

Rybelsus er sammenliknet med Ozempic i en kostnadsminimeringsanalyse. Med tilbudt refusjonspris fra Novo Nordisk er behandlingskosten lik for Rybelsus og Ozempic.

Analyse 2:

Rybelsus er sammenlignet med Januvia i en kostnad per QALY-analyse. I scenariet Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, og med tilbudt refusjonspris fra Novo Nordisk, er merkostnad for Rybelsus, sammenlignet med Januvia:

413 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

637 000 NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Rybelsus, er med utgangspunkt i dagens pristilbud beregnet til å ligge på om lag 146 - 237 millioner kroner i det femte budsjettåret, og er dermed over Legemiddelverkets fullmaktsgrense på 100 millioner kroner.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriftens 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.

Når det kommer til forventede budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett, er imidlertid Legemiddelverkets fullmaktsgrense overskredet. På bakgrunn av dette kan forhåndsgodkjent refusjon ikke innvilges, og saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet.

3-siders sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Rybelsus (peroral semaglutid). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

Pasientgrunnlag i Norge

Nye beregninger viser at mellom 316 000 og 345 000 personer i Norge lever med diabetes i dag. Av disse har om lag 90 % type 2 diabetes mellitus (T2DM) – altså om lag 284 000 - 311 000 personer (1). Ifølge Reseptregisteret var det 208 000 brukere av diabetesmidler i 2019, hvorav 169 000 brukte andre blodsukkersenkende midler enn insuliner. På bakgrunn av innspill fra klinikere, har Legemiddelverket estimert at det vil være aktuelt å behandle mellom 27 000 og 48 000 pasienter med Rybelsus i det femte året etter innføring dersom refusjon innvilges. Samlet bruk vil være avhengig av markedsopptak og andeler fra andre klasser av antidiabetika som fortrenses.

Langvarighet

T2DM er en kronisk sykdom, og det er som oftest behov for behandling over en langvarig periode.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at T2DM oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften. Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved bruk av den helseøkonomiske modellen har Legemiddelverket beregnet at pasienter med T2DM, og som mottar metformin kombinasjonsbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 7 kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Legemiddelverket bemerker at modellen er beheftet med usikkerhet, og at APT beregnet i denne metodevurderingen ikke nødvendigvis er overførbar til andre pasientpopulasjoner med T2DM.

Behandling i norsk klinisk praksis

Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av T2DM anbefaler metformin som førstevalg ved behov for medikamentell behandling. Effekt av behandling og eventuelt behov for behandlingsintensivering vurderes ut fra nivået på langtidsblodsukkeret (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.

Rybelsus er den første GLP-1-analogen i tablettform. Pasienter foretrekker generelt perorale legemidler fremfor legemidler som må gis som injeksjon. Tilbakemeldingene fra norske klinikere tyder på at Rybelsus vil erstatte GLP-1-analoger i injeksjonsform, men også andre klasser av antidiabetika. Legemiddelverket vurderer at GLP-1-analogen Ozempic (subkutan semaglutid) er et relevant sammenlikningsalternativ. Imidlertid er også andre antidiabetika trukket frem som aktuelle behandlingsalternativer. Rybelsus sammenlignes derfor også mot DPP4-hemmeren, Januvia (sitagliptin) i analyse 2.

Effekt

Ettersom det ikke finnes direkte sammenlignende studier, har Novo Nordisk levert flere indirekte sammenligninger for å dokumentere relativ effekt av Rybelsus sammenlignet med Ozempic. Legemiddelverket vurderer at det er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil vil være tilnærmet like for de to legemidlene, gitt at HbA1c-nivå og legemiddeldosering følges opp hos den enkelte pasient i klinisk praksis.

Dokumentasjon for relativ effekt og sikkerhet av Rybelsus sammenlignet med sitagliptin, baserer seg på PIONEER 3-studien, som inkluderte 1 864 pasienter med T2DM utilstrekkelig kontrollert på metformin alene. PIONEER 3 er en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert fase 3 studie. Resultatene viser at Rybelsus reduserer HbA1c og kroppsvekt i større grad enn sitagliptin. HbA1c ble redusert med 1,1 prosentpoeng fra baseline til uke 78 ved behandling med Rybelsus 14 mg daglig, mens sitagliptin ga en reduksjon på 0,7 prosentpoeng. Kroppsvekt ble redusert med 3,2 kg i semaglutid-armen (14 mg) og 1 kg i sitagliptin-armen etter 78 uker.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene av Rybelsus er gastrointestinale plager som kvalme, oppkast og diaré. Det er ikke vist vesentlige forskjeller i bivirkninger mellom peroral og subkutan 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. Rybelsus gir noe høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med sitagliptin, og dette reflekteres i den helseøkonomiske analysen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om prioriteringskriteriene er oppfylt for Rybelsus i to analyser.

Analyse 1:

I den første analysen sammenlignes Rybelsus (peroral semaglutid) og Ozempic (subkutan semaglutid) i en kostnadsminimeringsanalyse. Med tilbudt refusjonspris fra Novo Nordisk er behandlingskostnaden lik for Rybelsus og Ozempic.

Analyse 2:

I den andre analysen sammenlignes Rybelsus med sitagliptin i en kostnad per QALY-analyse. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i Novo Nordisk sitt base case, bortsett fra følgende:

- Effektdata er basert på «treatment policy estimand» fra uke 78 i stedet for «trial product estimand» fra uke 52
- Inklusjon av ikke-signifikante effektresultater
- Alder ved modellstart er endret fra 58 år til 62 år
- Baseline nyttevekt er justert for å ta hensyn til pasientenes BMI ved baseline
- Nyttetap for pasienter med BMI > 25 kg/m² er fjernet fra modellen
- Aldersjustering av nyttevekter er endret iht. Legemiddelverkets retningslinjer

Novo Nordisk har tilbudt å redusere prisen på Rybelsus slik at den tilsvarer prisen på Ozempic. Under denne forutsetningen har Legemiddelverket vurdert om merkostnaden ved bruk av Rybelsus står i et rimelig forhold til den inkrementelle nytten behandlingen gir. Hovedelementene i Legemiddelverkets analyse er gjengitt i tabellen nedenfor:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverket hovedanalyse. Per pasient. Diskonterte tall. Pristilbud fra firma lagt til grunn (maks AUP ekskl. mva.).

	Peroralt semaglutid	Sitagliptin	Differanse
Totale kostnader	487 277	444 925	42 352
Totale QALYs Totale leveår	8,10 12,422	7,99 12,356	0,103 0,067
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			412 689 636 773

Under forutsetning av at pristilbudet fra Novo Nordisk opprettholdes, har Legemiddelverket beregnet følgende kostnadseffektivitetsbrøker:

- 413 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 637 000 NOK per vunnet leveår

Novo Nordisk sin analyse avviker fra det Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Novo Nordisk sin analyse

	Semaglutid	Sitagliptin	Differanse
Totale kostnader	549 904	521 226	28 678
Totale QALYs Totale leveår	8,301 13,622	8,066 13,544	0,235 0,077
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			121 803 372 442

Usikkerhet i analysene

Analyse 1 er en relativ enkel analyse og Legemiddelverket har ikke identifisert vesentlige kilder til usikkerhet som kan påvirke konklusjonen i betydelig grad.

Analyse 2 inneholder flere usikkerhetsmomenter. De viktigste usikkerhetsmomentene er knyttet til valg av kilder for mortalitetslikninger i modellen og modellering av nyttetap knyttet til komplikasjoner og BMI.

Budsjettkonsekvenser

Merkostnadene for folketrygden ved å innføre Rybelsus er vurdert å overstige Legemiddelverkets fullmaktsgrense på 100 millioner. Med utgangspunkt i prisforslaget fra Novo Nordisk, anslås merutgiftene til mellom 146 og 237 millioner kroner i det femte budsjettåret.

Legemiddelverkets totalvurdering

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

Legemiddelverket vurderer at ressursbruken mest sannsynlig står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet, samt usikkerhet i analysen.

Legemiddelverket vurderer at folketrygdens merutgifter ved å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Rybelsus vil medføre at fullmaktsgrensen overskrides, og kan derfor ikke fatte vedtak om refusjon. I henhold til legemiddelforskriften §14-7 oversendes saken til Helse- og omsorgsdepartementet.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE.....	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 Problemstilling.....	15
1.2 Type 2 diabetes mellitus	15
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	16
1.4 Behandling med peroral semaglutid	16
1.5 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis	17
1.6 Komparator.....	19
1.7 Behandling med subkutan semaglutid	20
1.8 Behandling med sitagliptin.....	20
2 RELATIV EFFEKT OG HELSEØKONOMISKE ANALYSER.....	22
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	22
2.2 Analyse 1 – peroral semaglutid sammenlignet med subkutan semaglutid	25
2.2.1 Dokumentasjon for å vise relativ effekt	25
2.2.1.1 Nettverksmetaanalyser	25
2.2.1.2 Bucher ITC.....	28
2.2.2 Økonomisk analyse	31
2.2.2.1 Analysemetode og forutsetninger.....	31
2.2.2.2 Kostnader (legemiddelkostnader)	31
2.2.2.3 Legemiddelverkets vurdering	32
2.2.2.4 Resultater	32

2.3	Analyse 2 – peroral semaglutid sammenlignet med sitagliptin.....	33
2.3.1	PICO.....	34
2.3.1.1	Pasientpopulasjonen	34
2.3.2.2	Intervensjon.....	37
2.3.2.3	Komparator	39
2.3.2.4	Utfallsmål.....	39
	Effekt.....	39
	Bivirkninger	43
	Helsenytte/helsetap	45
2.3.3	Økonomisk analyse	51
2.3.3.1	Modell, metode og forutsetninger	51
2.3.3.1.1	Analyseperspektiv.....	55
2.3.3.2	Kostnader (input data)	56
2.3.3.4	Resultater	60
2.3.3.4.1	Novo Nordisk sin analyse.....	60
2.3.3.4.2	Legemiddelverkets analyse	61
2.3.3.4.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio	63
3	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	64
4	OPPSUMMERING	67
5	KONKLUSJON	70
	REFERANSER	71
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	75
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER	79
A.1	Folketrygdens legemiddelbudsjett	79
A.1.1	Novo Nordisk sine beregninger	79
A.1.2	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	82
A.1.3	Estimat av utgifter per pasient.....	84
A.1.4	Budsjettvirkning	85
	Anslag for markedsandelene til Rybelsus.....	86

Logg

Legemidlets rettighetshaver	
Novo Nordisk	
Preparat:	Rybelsus
Virkestoff:	Semaglutid
Indikasjon:	Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner. I kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes.
ATC-nr:	A10BJ06
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-03-2020
Saksbehandling startet	19-03-2020
Opphold i saksbehandlingen	Fra 19-06-2020 til 06-07-2020 Fra 06-11-2020 til 13-11-2020 Fra 15-01-2021 til 23-01-2021 Fra 08-03-2021 til 26-04-2021 Totalt 81 dager
Vedtak fattet	07-09-2021
Innstilling sendt til departementet	07-09-2021
Saksbehandlingstid:	463 dager
Saksutredere:	Maria Lexberg

	Victoria Fife Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Kåre I. Birkeland Tore J. Berg Ståle O. Sagabråten Johanna Westin Kristine Gaarder
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). 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

AIP	Apotekenes maksimale innkjøpspris
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes maksimale utsalgspris
BMI	Kroppsmasseindeks
CoEQ	The Control of Eating Questionnaire
CMA	Kostnadsminimeringsanalyse
CUA	Kostnad per QALY-analyse
DBP	Diastolisk blodtrykk
DPP4-hemmer	Dipeptidylpeptidase-4-hemmer
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
EQ-5D-3l	Health-related quality of life-spørreskjema
ESRD	Terminal nyresvikt
GLP-1-analog	Glukagonlignende peptid-1-analog
HbA1c	Glykolisert hemoglobin
HDL	Høy-densitet-lipoproteiner
HR	Hjerterytme
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IHD	Iskemisk hjertesykdom
IHE	Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirekte sammenligning
IWQoL-Lite-CT	The Impact of Weight on Quality of Life–Lite Clinical Trial Version

LDL	Lav-densitet-lipoproteiner
LEA	Lower Extremity Amputation
MI	Hjerteinfarkt
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
OAD	Perorale antidiabetika
p.o.	Peroral
PVD	Perifer vaskulær sykdom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SBP	Systolisk blodtrykk
s.c.	Subkutan
SF-36v2	The Short Form 36Version 2 health survey acute version
SGLT2-hemmer	Natriumglukose-kotransportør 2-hemmere
SLR	Systematisk litteraturgjennomgang
SoC	Standard of care
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TC	Totalkolesterol
TG	Triglyserider
WBC	Hvite blodlegemer

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Rybelsus (peroral semaglutid) er en ny formulering av Ozempic (subkutan semaglutid) og er en glukagonlignende peptid (GLP)--1--analog, godkjent til behandling av utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes mellitus som tillegg til andre blodsukkersenkende midler eller som monoterapi når metformin er uegnet. Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk. Det ble i første omgang levert en kostnadsminimeringsanalyse mot subkutan semaglutid. Etter tilbakemelding fra klinikere mener Legemiddelverket det er rimelig å forvente at peroral semaglutid kommer til å erstatte også andre klasser av antidiabetika utover GLP-1-analoger. Novo Nordisk har derfor på forespørsel fra Legemiddelverket også sendt inn en kostnad per QALY-analyse mot sitagliptin. I hvor stor grad de ulike legemiddelklassene vil bli fortrent av peroral semaglutid er forbundet med stor usikkerhet. I denne metodevurderingen vurderer Legemiddelverket kostnadseffektiviteten av peroral semaglutid i to analyser. I den første analysen vurderes kostnadseffektiviteten av peroral semaglutid sammenlignet med subkutan semaglutid i en kostnadsminimeringsanalyse. I den andre analysen vurderes kostnadseffektiviteten av peroral semaglutid sammenlignet med DPP-4 hemmeren sitagliptin i en kostnad per QALY analyse. Begge analysene anses som relevante for norske forhold.

1.2 Type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) er en kronisk sykdom kjennetegnet ved insulinresistens og/eller manglende insulinproduksjon som fører til vedvarende forhøyet blodglukose (hyperglykemi) og forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen i kroppen. T2DM skyldes til en viss grad arvelige faktorer, men arv alene er sjelden nok til å utvikle T2DM. De viktigste risikofaktorene for å utvikle T2DM er overvekt og fedme, fysisk inaktivitet, kosthold, røyking og tidligere svangerskapsdiabetes (2).

Diagnosen stilles ved måling av glykolisert hemoglobin (HbA1c), også kalt langtidsblodsukker. Når denne er høyere enn 48 mmol/mol (6,5 %), stilles diagnosen diabetes (3). Senkomplikasjoner forbundet med T2DM og forhøyet blodglukose er økt dødelighet og risiko for komplikasjoner fra hjerte- og karsystemet, nyrer, øyne og nerver.

Stadig flere lever med diabetes, men antall nye årlige tilfeller kan ha flatet noe ut. Nye beregninger utført av diabetesforskere fra Folkehelseinstituttet, NTNU, UiT Norges arktiske universitet og Oslo universitetssykehus anslår at mellom 316 000 og 345 000 personer kan ha diabetes i Norge (1). Disse tallene inkluderer om lag 60 000 personer som har diabetes uten å vite det. Av det totale antallet personer med diabetes estimerer man at om lag 90 % har T2DM – altså 284 000 - 311 000 personer. I 2016 viste beregninger fra Folkehelseinstituttet at nær 3 prosent av befolkningen (156 000) har

T2DM som behandles med blodsukkersenkende legemidler og at antallet nye pasienter som bruker disse legemidlene øker med rundt 15 000 - 16 000 hvert år (4).

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 (www.lovdata.no).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med T2DM. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på om lag 7 kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Legemiddelverket understreker at beregningen er beheftet med usikkerhet, og at APT beregnet i denne metodevurderingen ikke nødvendigvis er overførbar til andre pasientpopulasjoner med T2DM.

1.4 Behandling med peroral semaglutid

- **Indikasjon**
Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett og fysisk aktivitet: (1) Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner, eller (2) i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes.
Denne metodevurderingen gjelder som tillegg til andre antidiabetika og/eller som tillegg til basalinsulin, i tilfeller der denne behandlingen alene ikke er tilstrekkelig.
- **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**
Startdose 3 mg oralt én gang daglig i én måned. Etter 1 måned skal dosen økes til en vedlikeholdsdose på 7 mg 1 gang daglig. Etter minst 1 måned på 7 mg 1 gang daglig, kan dosen økes til en vedlikeholdsdose på 14 mg 1 gang daglig for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Maksimalt anbefalt daglig dose er 14 mg.
- **Bivirkninger**
I 10 fase IIIa-studier ble 5 707 pasienter behandlet med semaglutid alene eller i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler. De hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene var gastrointestinale plager, inkludert kvalme (svært vanlig), diaré (svært vanlig) og oppkast (vanlig). Alvorlig hypoglykemi ble primært observert når semaglutid ble brukt

sammen med et sulfonylureapreparat eller insulin (svært vanlig).

Det henvises til preparatomtalen for nærmere beskrivelse av behandling med peroral semaglutid (5).

1.5 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av T2DM 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 %) (3).

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 sulfonylurea, dipeptidylpeptidase-4-hemmer (DPP-4-hemmer), natriumglukose-kotransportør 2-hemmer (SGLT2-hemmer), GLP-1-analog eller basalinsulin. Flytdiagram for blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes er vist i Figur 1. Valg av tilleggsmedisin tilpasses etter pasientens situasjon og behov. SGLT2-hemmere og GLP-1-analoger er særlig egnet hos overvektige pasienter, da bruken 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 (3).

Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2

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

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

Metformin +		Kombinasjonsbehandling ¹					
	Pasient UTEN kjent hjerte- og karsykdom					Pasient MED kjent hjerte- og karsykdom og/eller med nyreaffeksjon ³	
Legemiddelklasse ²	Sulfonyl-urea	DPP4-hemmer	GLP1-analog	SGLT2-hemmer	Basalinsulin	SGLT2-hemmer	GLP1-analog
Bivirkninger	Få	Få	Kvalme, gastro-intestinale	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose	Hypoglykemi, vektøkning	• Ved etablert eller høy risiko for hjertesvikt, eller etablert nyreaffeksjon: Vurder en SGLT2-hemmer	
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy	• Ved etablert hjerte- og karsykdom: Vurder en SGLT2-hemmer eller GLP1-analog med dokumentert effekt på kardiovaskulære endepunkter	
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning		
Redusert nyrefunksjon	Forsiktighet ved eGFR < 30, se preparat-omtale (SPC) for de ulike legemidlene			Se preparat-omtale (SPC) for de ulike SGLT2-hemmere vedr eGFR-verdi for oppstart. Seponeres ved eGFR<30	Dose reduksjon kan være nødvendig	Se preparat-omtale (SPC) for de ulike SGLT2-hemmere vedr eGFR-verdi for oppstart. Seponeres ved eGFR<30	Forsiktighet ved eGFR < 30, se preparat-omtale (SPC) for de ulike legemidlene
	Se «Vær varsom» i kap. 8 «Nyresykdom ved diabetes» i retningslinjen						
Kommentar	Fortrinnsvis Glimepirid	Velg et legemiddel som har dokumentert sikkerhet i langtidsstudier	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 kar hendelser og/eller nyre-hendelser	

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

¹ For kombinasjon av tre eller flere legemidler, se utfyllende tekst under Praktisk i anbefalingen i retningslinjen.

² Se preparatomtale som gjelder for de enkelte legemidler. Det vises til Statens Legemiddelverks gjeldende refusjonsvilkår. Det kan være mindre ulikheter mellom legemidlene når det gjelder enkelte endepunkter.

³ Forhøyet albuminutskillelse (uAKR>3)

Flere internasjonale retningslinjer anbefaler at SGLT2-hemmere og GLP-1-analoger bør brukes tidligere i behandlingen av T2DM for noen pasientgrupper. Retningslinjene fra European Society of Cardiology (6) foreslår å erstatte metformin med et medikament fra en av de to ovennevnte gruppene hos pasienter med etablert eller høy risiko for hjerte-/karsykdom. American Diabetes Association (ADA) samt retningslinjer fra the European Association for the Study of Diabetes (EASD) foreslår at medikamenter fra disse gruppene vurderes som tillegg til metformin hos pasienter med hjerte-/karsykdom eller nyreaffeksjon, uavhengig av HbA1c (7). Tilsvarende anbefaling er foreløpig ikke tatt inn i de norske diabetesretningslinjene, som for tiden er under revisjon.

Legemiddelverket har spurt norske klinikere om hvilke antidiabetika som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis fortrent dersom peroral semaglutid blir tilgjengelig på forhåndsgodkjent refusjon. Pasienter foretrekker generelt perorale legemidler fremfor legemidler som må injiseres. Tilbakemeldingen fra norske klinikere er at peroral semaglutid vil erstatte GLP-1-analoger i injeksjonsform, men også andre antidiabetika, som sulfonylureaderivater, DPP-4-hemmere og SGLT2-hemmere. Det er flere perorale antidiabetika som kan tenkes å bli fortrent av peroral semaglutid, men særlig DPP-4-hemmere ble fremhevet av norske klinikere.

Anslagene Legemiddelverket har fått fra klinikere er forbundet med stor usikkerhet. Utviklingen i bruken av peroral semaglutid sammenliknet med andre klasser av antidiabetika vil avhenge av bl.a. markedsføring, pris og anbefalingene i Nasjonal diabetesretningslinje som for tiden er under revidering.

1.6 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at peroral semaglutid i størst grad vil fortrenge GLP-1-analoger i injeksjonsform og andre perorale antidiabetika (spesielt DPP-4-hemmere), og at det derfor er relevant å belyse kostnadseffektiviteten av behandlingen mot to komparatorer i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har valgt GLP-1-analogen semaglutid (gitt som subkutan injeksjon) og DPP-4-hemmeren sitagliptin (den mest brukte DPP-4-hemmeren i Norge). Subkutan semaglutid anses som relevant for å vurdere kostnadseffektiviteten av peroral semaglutid for norske forhold og vurderes i analyse 1. På bakgrunn av tilbakemeldinger fra klinikere har Legemiddelverket vurdert det som relevant med en analyse mot DPP-4-hemmeren sitagliptin (analyse 2) for å belyse kostnadseffektiviteten av peroral semaglutid sammenliknet mot et peroralt antidiabetikum.

I den første dokumentasjonspakken sendte Novo Nordisk inn en indirekte sammenligning av peroral semaglutid mot subkutan semaglutid (Ozempic) som legges til grunn i en kostnadsminimeringsanalyse. På forespørsel fra Legemiddelverket har Novo Nordisk også sendt inn en kostnad per QALY-analyse der peroral semaglutid sammenlignes med sitagliptin (Januvia).

1.7 Behandling med subkutan semaglutid

- *Indikasjon*

Subkutan semaglutid er indisert til behandling av 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.

Semaglutid injeksjon har forhåndsgodkjent refusjon til pasienter med T2DM som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin, gitt i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

- *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*

Startdosen er 0,25 mg semaglutid én gang per uke. Etter 4 uker skal dosen økes til 0,5 mg én gang per uke. Etter minst 4 uker på 0,5 mg én gang per uke kan dosen økes til 1 mg én gang per uke. Semaglutid gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

- *Bivirkninger*

I 8 fase IIIa-studier ble 4 792 pasienter behandlet med subkutan semaglutid. De hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene var gastrointestinale sykdommer, inkludert kvalme (svært vanlig), diaré (svært vanlig) og oppkast (vanlig).

Det henvises til preparatomtalen for en nærmere beskrivelse av behandling med subkutan semaglutid (Ozempic) (8).

1.8 Behandling med sitagliptin

- *Indikasjon*

Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling med andre antidiabetika (metformin, insulin, sulfonylurea eller glitazoner). For fullstendig indikasjon, se preparatomtalen (9).

Sitagliptin har forhåndsgodkjent refusjon til pasienter med T2DM som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin, gitt i kombinasjon med metformin og evt. andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin.

- *Virkningsmekanisme*

Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker dermed plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, GLP-1 og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukkernivåer øker GLP-1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere HbA1c og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner.

- *Dosering*

Dosen er 100 mg oralt én gang daglig. Ved bruk i kombinasjon med metformin, bør dosen av metformin opprettholdes, og sitagliptin bør gis samtidig.

- *Bivirkninger*

Hypoglykemi har vært rapportert når brukt i kombinasjon med sulfonylurea (4,7 %-13,8 %) og insulin (9,6 %). I tillegg var kvalme og oppkast vanlig ved kombinasjon med metformin.

Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert.

Det henvises til preparatomtalen for en nærmere beskrivelse av behandling med sitagliptin (Januvia) (9).

2 Relativ effekt og helseøkonomiske analyser

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Sikkerhet og effekt av peroral semaglutid har blitt undersøkt i studieprogrammet PIONEER som inkluderer 10 randomiserte, kontrollerte, multisenter fase III-studier med totalt 9 543 T2DM-pasienter. Tre orale semaglutid-doser (3, 7 og 14 mg) ble undersøkt i fem fase IIIa-studier (PIONEER 1, 3 og 8–10). Fire studier undersøkte oral semaglutid 14 mg (PIONEER 2 og 4-6). Det inngår to randomiserte og kontrollerte studier på en japansk T2DM-populasjon i PIONEER-programmet (PIONEER 9-10). Tabell 3 gir en kort oppsummering av PIONEER 1-10.

Peroral semaglutid reduserte HbA1c og kroppsvekt doseavhengig i større grad enn komparator i alle PIONEER-studiene. Peroral semaglutid 7 og 14 mg viste en statistisk signifikant forbedring sammenlignet med de fleste komparatorer, bortsett fra mot liraglutid 1,8 mg, hvor effekten av peroral semaglutid 14 mg var sammenlignbar med effekten av liraglutid ved uke 26 (PIONEER 4).

Tabell 3: Oversikt studieprogrammet PIONEER (kilde Novo Nordisk).

	PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 4	PIONEER 5	PIONEER 6	PIONEER 7	PIONEER 8	PIONEER 9	PIONEER 10
Populasjon	T2DM n=703	T2DM på MET n=822	T2DM på MET +/- SU n=1 864	T2DM på MET +/- SGLT-2i n=711	T2DM med moderat nedsatt nyrefunksjon på MET +/- SU; eller basalinsulin +/- MET n=324	T2DM ≥50 år og hjerte- og karsykdom eller kronisk nyresykdom eller ≥60 år og CV-faktorer N=3 183	T2DM på 1-2 diabetes- medisiner: MET, SU, SGLT- 2i og/eller THIA n=504	T2DM på insulin +/- MET n=731	(JAPAN) T2DM +/- OAD monoterapi n=243	(JAPAN) T2DM +/- OAD monoterapi n=458
Intervensjon	OS 3, 7, eller 14 mg QD.	OS 14 mg QD (dose eskalering fra 3 mg til 14 mg)	OS 3, 7, eller 14 mg QD. (dose eskalering, forskjellig vedlikeholdsdo se)	OS 14 mg QD (dose eskalering fra 3 mg til 14 mg)	OS 14 mg QD (dose eskalering fra 3 mg til 14 mg)	OS 14 mg QD (dose eskalering fra 3 mg til 14 mg)	Fleksibel dosering (3, 7, eller 14 mg OS QD).	OS 3, 7, eller 14 mg QD (dose eskalering, forskjellig vedlikeholdsdo se)	OS 3, 7, eller 14 mg QD	OS 3, 7, eller 14 mg QD
Komparator	Placebo	EMP 25 mg QD dose eskalering fra 10 mg til 25 mg)	SITA 100 mg QD	LIRA 1,8 mg QD og PBO. LIRA dose eskalering fra 0,6 mg til 1,8 mg	Placebo	Placebo	SITA 100 mg QD	Placebo	Placebo LIRA 0,9 mg	DULA 0,75 mg
Studievarighet	26 uker	52 uker	78 uker	52 uker	26 uker	83 uker	52 uker	52 uker	52 uker	52 uker
Primært endepunkt	Endring i HbA1c (%) fra baseline					Tid til første MACE- hendelse	Andel pasienter som oppnår HbA1c <7,0%	Endring i HbA1c (%) fra baseline	Endring i HbA1c (%) fra baseline	Antall TEAE-er
Sekundært endepunkt	Endring kroppsvekt fra baseline					Endring i HbA1c (%) fra baseline, vekt. Tid til død av alle årsaker	Endring kroppsvekt fra baseline	Endring kroppsvekt fra baseline	Endring i HbA1c (%) fra baseline til uke 52. Endring kroppsvekt fra baseline	Endring i HbA1c (%) fra baseline. Endring kroppsvekt fra baseline

OS, Oral semaglutide; QD, én gang daglig; EMP, empagliflozin; SITA, sitagliptin; LIRA, liraglutid; CV, cardiovascular; MACE, major adverse cardiovascular event; SU, sulfonyleaderivater; OAD, oral antidiabetic drug; TEAE, Treatment-emergent Adverse Events; MET, metformin; THIA, Thiazolidinediones; DULA, dulaglutid.

Pågående studier

Pågående studier er oppsummert i Tabell 4 under. Studiene anses ikke som relevante for denne analysen pga. feil komparator, for kort studievarighet eller manglende resultater.

Tabell 4: Pågående studier. Kilde:clinicaltrials.gov

	PIONEER 11	PIONEER 12
Populasjon	T2DM Pasienter ≥ 18 år med HbA1c mellom 7,0-10,5 % (53-91 mmol/mol). N= 664	T2DM Pasienter ≥ 18 år med HbA1c mellom 7,0-10,5 % (53-91 mmol/mol), behandling i minimum 60 dager med metformin monoterapi $\geq 1\,500$ mg (eller maksimalt tolererte dose). N= 1 444
Intervensjon	p.o. semaglutid, 3 mg, 7 mg, 14 mg	p.o. semaglutid, 3 mg, 7 mg, 14 mg
Komparator	Placebo	Sitagliptin 100 mg
Studievarighet	26 uker	26 uker
Primært endepunkt	Endring i HbA1c (%) fra baseline til 26 uker	Endring i HbA1c (%) fra baseline til 26 uker
Sekundært endepunkt	Endring i kroppsvekt fra baseline til 26 uker	Endring i kroppsvekt fra baseline til 26 uker
Sluttdato for den kliniske studien (estimert)	07.10.2021	01.11.2021

Legemiddelverket har vurdert effekt, sikkerhet og ressursbruk av peroral semaglutid mot to ulike komparatorer. Fordi det er ulik relativ effekt og sikkerhet avhengig av hvilken komparator peroral semaglutid sammenlignes med, anvendes det to ulike analyseformer. Det neste kapittelet er derfor todelt, der peroral semaglutid sammenlignes mot subkutan semaglutid i en kostnadsminimeringsanalyse (analyse 1), og deretter mot sitagliptin i en kostnad per QALY-analyse (analyse 2).

2.2 Analyse 1 – peroral semaglutid sammenlignet med subkutan semaglutid

2.2.1 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Novo Nordisk har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse basert på en indirekte sammenligning av peroral semaglutid mot subkutan semaglutid. Novo Nordisk har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser og sendt inn flere indirekte sammenligninger, som dokumentasjon på relativ effekt:

- En nettverksmetaanalyse (NMA) som sammenligner peroral semaglutid med subkutan semaglutid som tillegg til andre perorale antidiabetika (OAD)
- En NMA som sammenligner peroral semaglutid med subkutan semaglutid som tillegg til basalinsulin
- En indirekte sammenligning (ITC) av peroral semaglutid og subkutan semaglutid hos behandlingsnaive pasienter med T2DM ved bruk av Bucher-metoden.

2.2.1.1 Nettverksmetaanalyser

En systematisk litteraturgjennomgang (SLR) ble utført i 2016 og oppdatert i 2019 for å identifisere relevante studier for peroral semaglutid og subkutan semaglutid. Målet var å vurdere den relative effekten og sikkerheten av peroral semaglutid sammenlignet med andre GLP-1-analoger for behandling av T2DM som et tillegg til insulinbehandling eller andre OAD.

Begge NMAene tar utgangspunkt i SLRen og estimerer behandlingseffekten av de to behandlingene nevnt ovenfor.

Resultatene fra NMAen som sammenligner peroral semaglutid med subkutan semaglutid, som tillegg til andre OAD (peroral semaglutid 14 mg vs. subkutan semaglutid 1 mg og peroral semaglutid 7 mg vs. subkutan semaglutid 0,5 mg) er vist i Tabell 5 og Tabell 6.

Tabell 5. Resultater fra NMA. Peroral semaglutid 14 mg vs. subkutan semaglutid 1 mg som tillegg til andre OAD. (Kilde: innsendt fra firma)

Outcome	Rybelsus® (semaglutide tablets) 14 mg QD vs Ozempic® (semaglutide injection) 1 mg QW
Continuous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median relative treatment difference (95% CrI)	
HbA _{1c} , %	0.21 (−0.04, 0.47)
SBP, mmHg	2.26 (0.46, 4.05)
DBP, mmHg	−0.003 (−1.17, 1.15)
Weight, kg	0.64 (−0.32, 1.53)
Dichotomous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median odds ratio (95% CrI)	
HbA _{1c} <7%	0.59 (0.31, 1.14)
HbA _{1c} ≤6.5%	0.62 (0.33, 1.18)
Discontinuation due to AEs	1.26 (0.31, 4.53)
GIAEs	1.28 (0.24, 7.28)

Abbreviations: AEs, adverse events; BID, twice-daily; CrI, credible interval; DBP, diastolic blood pressure; GIAE, gastrointestinal adverse event; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; QD, once-daily; QW, once-weekly; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Tabell 6. Resultater fra NMA. Peroral semaglutid 7 mg vs. subkutan semaglutid 0,5 mg som tillegg til andre OAD. (Kilde: innsendt fra firma)

Outcome	Rybelsus® (semaglutide tablets) 7 mg QD vs Ozempic® (semaglutide injection) 0.5 mg QW
Continuous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median relative treatment difference (95% CrI)	
HbA _{1c} , %	0.31 (−0.02, 0.64)
SBP, mmHg	2.05 (−0.06, 4.12)
DBP, mmHg	0.26 (−1.13, 1.62)
Weight, kg	0.54 (−0.63, 1.63)
Dichotomous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median odds ratio (95% CrI)	
HbA _{1c} <7%	0.52 (0.24, 1.17)
HbA _{1c} ≤6.5%	0.58 (0.26, 1.30)
Discontinuation due to AEs	0.83 (0.19, 3.31)
GIAEs	0.89 (0.14, 5.92)

Abbreviations: AEs, adverse events; BID, twice-daily; CrI, credible interval; DBP, diastolic blood pressure; GIAE, gastrointestinal adverse event; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; QD, once-daily; QW, once-weekly; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

Resultatene fra NMAen som sammenligner peroral semaglutid med subkutan semaglutid, som tillegg til basalinsulin (peroral semaglutid 14 mg vs. subkutan semaglutid 1 mg og peroral semaglutid 7 mg vs. subkutan semaglutid 0,5 mg) er vist i Tabell 7 og Tabell 8.

Tabell 7. Resultater fra NMA. Peroral semaglutid 14 mg vs. subkutan semaglutid 1 mg som tillegg til basalinsulin. (Kilde: innsendt fra firma)

Outcome	Rybelsus® (semaglutide tablets) 14 mg QD vs Ozempic® (semaglutide injection) 1 mg QW
Continuous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median relative treatment difference (95% CrI)	
HbA _{1c} , %	0.08 (−0.32, 0.47)
SBP, mmHg	3.66 (−1.57, 8.98)
Weight, kg	1.30 (−0.17, 2.76)
BMI, kg/m ²	0.43 (−0.08, 0.94)
Dichotomous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median odds ratio (95% CrI)	
HbA _{1c} <7%	0.64 (0.21, 2.13)
HbA _{1c} ≤6.5%	0.55 (0.14, 2.23)
Composite GIAES	1.81 (0.38, 15.62)
Nausea	1.03 (0.23, 5.25)
Vomiting	0.32 (0.04, 2.34)
Diarrhoea	0.23 (0.03, 1.63)
Discontinuation due to AEs	0.78 (0.02, 32.51)
Non-severe hypoglycaemic events	0.25 (0.04, 1.24)

Abbreviations: AEs, adverse events; BID, twice-daily; CrI, credible interval; DBP, diastolic blood pressure; GIAE, gastrointestinal adverse event; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; QD, once-daily; QW, once-weekly; SBP, systolic blood pressure

Tabell 8. Resultater fra NMA. Peroral semaglutid 7 mg vs. subkutan semaglutid 0,5 mg som tillegg til basalinsulin. (Kilde: innsendt fra firma)

Outcome	Rybelsus® (semaglutide tablets) 7 mg QD vs Ozempic® (semaglutide injection) 0.5 mg QW
Continuous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median relative treatment difference (95% CrI)	
HbA _{1c} , %	0.12 (−0.27, 0.52)
SBP, mmHg	3.18 (−2.11, 8.50)
Weight	−0.44 (−1.89, 1.01)
BMI	−0.24 (−0.75, 0.26)
Dichotomous outcomes at 26 ± 4 weeks: Median odds ratio (95% CrI)	
HbA _{1c} <7%	0.66 (0.22, 2.08)
HbA _{1c} ≤6.5%	0.62 (0.16, 2.50)
Composite GIAES	1.22 (0.25, 10.38)
Nausea	1.81 (0.38, 9.54)
Vomiting	0.66 (0.08, 5.05)
Diarrhoea	0.58 (0.06, 4.20)
Discontinuation due to AEs	1.18 (0.03, 50.26)
Non-severe hypoglycaemic events	0.80 (0.17, 3.53)

Abbreviations: AEs, adverse events; BID, twice-daily; CrI, credible interval; DBP, diastolic blood pressure; GIAE, gastrointestinal adverse event; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; QD, once-daily; QW, once-weekly; SBP, systolic blood pressure

Resultatene fra de to NMAene viser en numerisk noe dårligere effekt av peroral semaglutid sammenlignet med subkutan semaglutid, men forskjellene (med unntak av SBP) er ikke signifikante.

2.2.1.2 Bucher ITC

Bucher-metoden for indirekte behandlingssammenligning (ITC) er også benyttet. Dette er en etablert metode for å utføre indirekte sammenligninger i situasjoner der behandlingsarmene av interesse er sammenlignet med en felles komparator, i dette tilfellet placebo.

To studier fra PIONEER- og SUSTAIN-programmene ble inkludert i den indirekte sammenligningen; PIONEER 1 (peroral semaglutid vs. placebo) og SUSTAIN 1 (subkutan semaglutid vs. placebo), se Tabell 9.

PIONEER 1 var en 26-ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase IIIa-studie utført ved 93 steder i ni forskjellige land (10). Behandlingsnaive voksne med T2DM som med diett og trening ikke oppnådde tilstrekkelig glykemisk kontroll, ble randomisert til peroral semaglutid én gang daglig (3 mg, 7 mg, 14 mg) eller placebo.

SUSTAIN 1 var en 30-ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase IIIa-studie utført ved 72 steder i åtte forskjellige land (11). Behandlingsnaive voksne med T2DM behandlet med bare diett og trening alene i minst 30 dager før screening ble randomisert til behandling med subkutan semaglutid (0,5 mg eller 1 mg én gang ukentlig) eller med placebo (0,5 mg eller 1 mg én gang ukentlig).

Tabell 9. Oversikt over SUSTAIN 1- og PIONEER 1-studiene. (Kilde: innsendt fra firma)

	PIONEER 1	SUSTAIN 1
Trial design	Randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national trial	Randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national trial
Interventions and comparators	• Oral semaglutide 3 mg QD • Oral semaglutide 7 mg QD • Oral semaglutide 14 mg QD • Placebo QD	• S.c. semaglutide 0.5 mg QW • S.c. semaglutide 1 mg QW • Placebo QW
Background medication	None	None
Trial duration	26 weeks	30 weeks
Primary endpoint	Change from baseline to Week 26 in HbA _{1c} (%)	Change from baseline to Week 30 in HbA _{1c} (%)
Confirmatory secondary endpoint	Change from baseline to Week 26 in body weight (kg)	Change from baseline to Week 30 in body weight (kg)
Patients randomised	703	388

Resultatene fra den indirekte sammenligningen er vist i Tabell 10.

Tabell 10. Relative effektestimater for peroral semaglutid (14 mg) vs. subkutan semaglutid (1 mg) og peroral semaglutid (7 mg) vs. subkutan semaglutid (0,5 mg) (kilde: innsendt fra Novo Nordisk)

	Relative treatment effect estimates	
	Semaglutide 14 mg vs semaglutide 1 mg	Semaglutide 7 mg vs semaglutide 0.5 mg
<i>Change from baseline in: (mean difference (95% CI))</i>		
HbA _{1c} (%)	0.110 [−0.252; 0.473]	0.193 [−0.170; 0.555]
Body weight (kg)	0.923 [−0.490; 2.336]	1.742 [0.330; 3.155]
Body-mass index (kg/m ²)	0.241 [−0.254; 0.736]	0.598 [0.092; 1.104]
Systolic blood pressure (mmHg)	−1.424 [−5.621; 2.772]	−0.566 [−4.767; 3.635]
<i>Proportion of patients with:(OR (95% CI))</i>		
Severe hypoglycaemia	NC*	3.045 [0.019; 485.076]
Non-severe hypoglycaemia	5.206 [0.116; 232.841]	5.126 [0.114; 229.286]

Abbreviations: CI, confidence interval; HbA_{1c}, glycated haemoglobin. Estimates that do not include the null value in the 95% CI are bold and italicised.; OR, odds ratio. NC*, not calculable (no events observed in both relevant arms in SUSTAIN 1 and PIONEER 1 trials) calculable as no events observed in both relevant arms in SUSTAIN 1 and PIONEER 1 trials.

Novo Nordisk konkluderer med at resultatene fra NMAene og den indirekte sammenligningen viser at det ikke er noen betydningsfulle forskjeller i kliniske behandlingsresultater mellom peroral semaglutid (14 mg og 7 mg én gang daglig) og subkutan semaglutid (1 mg og 0,5 mg én gang ukentlig) som tillegg til 1–2 OAD eller som tillegg til basalinsulin.

Bivirkninger

Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var generelt tilsvarende for peroral semaglutid sammenlignet med komparatorarmene i PIONEER 1-5, 7 og 8. De hyppigst observerte bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger som kvalme, diaré og oppkast, som hovedsakelig var mild eller moderat i intensitet. Det samme ble observert i SUSTAIN-studiene. Novo Nordisk konkluderer med at det ikke er noen forskjeller av betydning med hensyn på sikkerhetsprofilene mellom semaglutidformuleringene ved sammenlignbare doser når det gjelder seponering av behandling og opplevde gastrointestinale bivirkninger.

2.2.1.3 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke gjort egne vurderinger av den innsendte indirekte sammenligningen, men støtter seg til vurderingene gjort av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige (12).

TLV vurderer at peroral semaglutid og subkutan semaglutid har en sammenlignbar klinisk effekt på gruppenivå når de doseres i samsvar med anbefalingene i produktomtalen. Legemiddelverket velger å støtte seg til denne vurderingen.

2.2.2 Økonomisk analyse

2.2.2.1 Analysemetode og forutsetninger

En kostnadsminimeringsanalyse er en analyse som kan brukes i tilfeller hvor det er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og komparator. Dersom dette kravet er oppfylt, er det tilstrekkelig å sammenligne kostnadene forbundet med de ulike behandlingene. I den innsendte kostnadsminimeringsanalysen har Novo Nordisk kun inkludert legemiddelkostnaden forbundet med de ulike behandlingene. Alle priser er oppgitt uten merverdiavgift (mva.).

2.2.2.2 Kostnader (legemiddelkostnader)

Peroral semaglutid og subkutan semaglutid leveres begge i tre forskjellige styrker på hhv. 3 mg, 7 mg og 14 mg tabletter, og 0,25 mg, 0,5 mg, og 1 mg ferdigfylte penner. Prisen er lik på tvers av styrkene for hhv. peroral semaglutid og subkutan semaglutid.

Novo Nordisk søkte om apotekenes maksimale innkjøpspris (AIP) og apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) for peroral semaglutid i henhold til legemiddelforskriftens § 12. Prisen var i utgangspunktet basert på forventet listepriis i referanselandene da preparatet skulle få MT i Norge. Novo Nordisk har imidlertid tilbudt peroral semaglutid til en redusert pris for alle styrker, forutsatt at det gis forhåndsgodkjent refusjon med samme betingelser som for subkutan semaglutid. Dette medfører at de daglige behandlingskostnadene for de to alternative semaglutidformuleringene er like, og uavhengig av daglige doser som brukes (Tabell 11).

Tabell 11: Kostnad for behandling (maksimal AUP ekskl. mva.) med peroral semaglutid (Rybelsus) uten og med prisbinding mot subkutan semaglutid (Ozempic)

	Pris per pakke	Behandlingsdager per pakke	Årlig behandlingskostnad
Peroral semaglutid (Rybelsus) maksimal AUP ekskl. mva.	1 075 NOK	30	13 088 NOK
Peroral semaglutid (Rybelsus) tilbudt refusjonspris ekskl. mva.	993 NOK	30	12 088 NOK
Subkutan semaglutid (Ozempic) maksimal AUP ekskl. mva.	927 NOK	28	12 088 NOK

2.2.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Behandlingsetterlevelse er nødvendig for optimal effekt av semaglutid. Peroral semaglutid skal tas på tom mage sammen med vann, minst 30 minutter før inntak av mat, drikke og andre orale medisiner. Det at peroral semaglutid må tas daglig, til forskjell fra subkutan semaglutid som injiseres ukentlig, kan føre til en noe lavere behandlingsetterlevelse. Analysen har ikke tatt høyde for etterlevelse av behandling, og Legemiddelverket har heller ikke gått nærmere inn på dette.

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilsvarende for peroral semaglutid og subkutan semaglutid, og at forutsetningen for en kostnadsminimeringsanalyse er oppfylt. Videre vurderer Legemiddelverket at kostnadene er tilstrekkelig belyst i innsendt analyse fra Novo Nordisk.

2.2.2.4 Resultater

Med tilbudt refusjonspris fra Novo Nordisk er døgnekostnaden for peroral semaglutid den samme som for subkutan semaglutid. Legemiddelkostnaden er lik for de tre forskjellige styrkene av peroral semaglutid (3 mg, 7 mg og 14 mg). Det vil derfor ikke påvirke behandlingskostnaden dersom f.eks. en større andel av pasientene har behov for en høyere vedlikeholdsdose med peroral semaglutid.

2.3 Analyse 2 – peroral semaglutid sammenlignet med sitagliptin

Legemiddelverket vurderer at PIONEER 3 er den mest relevante studien for å vurdere relativ effekt og sikkerhet av peroral semaglutid mot sitagliptin i analyse 2. Studien er presentert i Tabell 12 under.

Tabell 12. PIONEER 3

PIONEER 3	Fase 3a, multinasjonal, randomisert, dobbelblindet studie med aktiv kontrollarm (NCT02607865) (13)
Pasienter	T2DM pasienter ≥ 18 år med HbA1c mellom 7,0-10,5 % (53-91 mmol/mol), behandlet i minimum 90 dager med metformin monoterapi ≥ 1 500 mg (eller maksimalt tolererte dose) var kvalifiserte for studien. Kriterier for ekskludering inkluderte pasienter med tidligere pankreatitt, hjertesvikt NYHA klasse IV og kronisk nyresykdom. N= 1 864
Intervensjon	Pasienter ble randomisert 1:1:1:1 til tilleggsbehandling med en daglig dosering av peroral semaglutid (vedlikeholdsbehandling) på 3 mg, 7 mg, 14 mg, eller sitagliptin tabletter 100 mg. Pasienter som fikk semaglutid startet med en oppstartsdosering på 3 mg daglig, etterfulgt av en økning av dosen hver fjerde uke inntil vedlikeholdsdosering ble nådd (7 mg eller 14 mg). Pasienter som skulle ha 3 mg som vedlikeholdsbehandling fortsatte med denne dosen til studieslutt. Behandlingen ble gitt over 78 uker, og ble etterfulgt av en oppfølgingsperiode på 5 uker. (Figur 2)
Sammenligning/ kontrollarm	Sitagliptin 100 mg daglig. Pasienter randomisert til sitagliptin fikk 100 mg daglig fra start, uten doseeskalering.
Primære utfallsmål	Endring i HbA1c (%) fra baseline til uke 26 og uke 78
Sekundære utfallsmål	Endring i kroppsvekt fra baseline til uke 26 og uke 78

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Pioneer 3-studien benyttet relevante og anerkjente utfallsmål, og innsendt klinisk dokumentasjon vurderes som relevant for vurderingen av peroral semaglutid sammenlignet med sitagliptin.

2.3.1 PICO¹

2.3.1.1 Pasientpopulasjonen

Norsk klinisk praksis

T2DM-pasienter som starter på tilleggsbehandling etter minst seks måneder med metformin monoterapi i norsk klinisk praksis er i gjennomsnitt om lag 62 år gamle, og 39 % av disse er kvinner (14).

Innsendt klinisk dokumentasjon

PIONEER 3 inkluderte pasienter som ikke når behandlingsmål med metformin alene, og som derfor er aktuelle for tilleggsbehandling med GLP-1-analog eller annen andrelinjebehandling. Pasientkarakteristika og risikoprofil for studiepopulasjonen i PIONEER 3 er oppsummert i Tabell 13.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 13: Demografi og baseline sykdomskarakteristika (PIONEER 3 (13))

Characteristics	Oral Semaglutide			Sitagliptin, 100 mg/d (n = 467)
	3 mg/d (n = 466)	7 mg/d (n = 465)	14 mg/d (n = 465)	
Sex, No. (%)				
Male	254 (54.5)	245 (52.7)	247 (53.1)	238 (51.0)
Female	212 (45.5)	220 (47.3)	218 (46.9)	229 (49.0)
Age, mean (SD), y	58 (10.0)	58 (10.0)	57 (10.0)	58 (10.0)
Race, No. (%)				
White	344 (73.8)	330 (71.0)	317 (68.2)	333 (71.3)
Black or African American	38 (8.2)	38 (8.2)	45 (9.7)	39 (8.4)
Asian	56 (12.0)	69 (14.8)	61 (13.1)	59 (12.6)
American Indian or Alaska Native	4 (0.9)	3 (0.6)	5 (1.1)	6 (1.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0
Other	13 (2.8)	11 (2.4)	20 (4.3)	12 (2.6)
Not applicable ^a	10 (2.1)	14 (3.0)	17 (3.7)	18 (3.9)
Hispanic or Latino ethnicity	76 (16.3)	77 (16.6)	75 (16.1)	93 (19.9)
Background medication, No. (%)				
Metformin	466 (100.0)	465 (100.0)	465 (100.0)	467 (100.0)
Sulfonylurea	220 (47.2)	218 (46.9)	220 (47.3)	219 (46.9)
Glimepiride	93 (20.0)	88 (18.9)	107 (23.0)	97 (20.8)
Gliclazide	47 (10.1)	59 (12.7)	51 (11.0)	53 (11.3)
Glibenclamide	46 (9.9)	41 (8.8)	36 (7.7)	46 (9.9)
Glipizide	33 (7.1)	30 (6.5)	26 (5.6)	23 (4.9)
Gliquidone	1 (0.2)	0	0	0
Duration of diabetes, y				
Mean (SD)	8.4 (6.1)	8.3 (5.8)	8.7 (6.1)	8.8 (6.0)
Median (IQR)	7.3 (3.9-10.8)	7.5 (4.4-10.7)	7.4 (4.0-12.2)	7.9 (4.3-12.2)
Body weight, kg				
Mean (SD)	91.6 (22.0)	91.3 (20.8)	91.2 (21.7)	90.9 (21.0)
Median (IQR)	88.5 (76.8-104.5)	89.8 (76.2-103.9)	88.5 (75.4-104.6)	88.9 (76.7-101.6)
Body mass index ^b				
Mean (SD)	32.6 (6.7)	32.6 (6.4)	32.3 (6.3)	32.5 (6.2)
Median (IQR)	31.9 (27.7-36.2)	32.0 (28.0-36.4)	31.4 (28.0-36.0)	31.7 (28.0-35.9)
HbA _{1c} , %				
Mean (SD)	8.3 (1.0)	8.4 (1.0)	8.3 (0.9)	8.3 (0.9)
Median (IQR)	8.2 (7.5-9.0)	8.3 (7.6-9.1)	8.1 (7.5-8.8)	8.1 (7.5-8.8)
Fasting plasma glucose, mg/dL				
Mean (SD)	174.2 (50.5)	170.3 (42.9)	167.9 (45.1)	171.8 (41.9)
Median (IQR)	163.4 (141.4-198.2)	161.8 (142.4-193.9)	160.1 (135.7-189.9)	165.5 (142.0-192.3)
Estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ^{2c}				
Mean (SD)	96 (15)	96 (16)	95 (16)	96 (15)
Median (IQR)	96 (87-106)	97 (88-107)	97 (86-105)	98 (87-106)
Comorbidities of relevance affecting ≥10% of patients at screening in any treatment group (by MedDRA preferred term), No. (%) ^d				
Hypertension	348 (74.7)	328 (70.5)	357 (76.8)	339 (72.6)
Dyslipidemia	134 (28.8)	132 (28.4)	136 (29.2)	141 (30.2)
Obesity	125 (26.8)	142 (30.5)	119 (25.6)	133 (28.5)
Diabetic neuropathy	127 (27.3)	102 (21.9)	115 (24.7)	129 (27.6)
Hyperlipidemia	104 (22.3)	99 (21.3)	94 (20.2)	102 (21.8)
Gallbladder disease	75 (16.1)	66 (14.2)	84 (18.1)	85 (18.2)
Ischemic heart disease	73 (15.7)	76 (16.3)	77 (16.6)	81 (17.3)
Diabetic retinopathy	73 (15.7)	73 (15.7)	74 (15.9)	81 (17.3)
Osteoarthritis	67 (14.4)	61 (13.1)	74 (15.9)	59 (12.6)
Hepatic steatosis	55 (11.8)	47 (10.1)	56 (12.0)	55 (11.8)
Cholecystectomy	51 (10.9)	49 (10.5)	52 (11.2)	46 (9.9)
Cataract	45 (9.7)	46 (9.9)	54 (11.6)	45 (9.6)
Diabetic nephropathy	46 (9.9)	43 (9.2)	52 (11.2)	40 (8.6)
Depression	37 (7.9)	47 (10.1)	36 (7.7)	32 (6.9)

Abbreviations: HbA_{1c}, glycated hemoglobin; IQR, interquartile range; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 20.1.

SI conversion factor: To convert fasting plasma glucose from mg/dL to mmol/L, multiply by 0.055.

^a Not applicable for Brazil and France.

^b Calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^c Glomerular filtration rate was estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula.

^d Comorbidities include medical history of comorbidities at screening as well as ongoing comorbidities at screening based on data collected in the case report form.

Innsendt modell

Novo Nordisk har tatt utgangspunkt i studiepopulasjonen som inngikk i PIONEER 3 for baseline pasientkarakteristika og risikoprofil i innsendte analyser, se Tabell 14 og Tabell 15.

Tabell 14: Baseline pasientkarakteristika i innsendt modell (kilde: PIONEER 3)

Baseline characteristics	PIONEER 3
Age, years	57.9
Female	47.2%
Ethnicity:	
Caucasian	74.3%
Black	8.5%
Hispanic	17.2%
Diabetes duration, years	8.6
Smoker	14.2%
History of Atrial Fibrillation	2.5%
Glycated Hemoglobin (HbA1c), %	8.3
Systolic Blood Pressure (SBP), mmHg	133.8
Diastolic Blood Pressure (DBP), mmHg	80.1
Total Cholesterol (TC), mmol/L	4.6
Low Density Lipoprotein (LDL), mmol/L	2.6
High Density Lipoprotein (HDL), mmol/L	1.2
Triglycerides (TG), mmol/L	2.0
Body Mass Index (BMI), kg/m ²	32.5
Heart Rate (HR), bpm	74.5
White Blood Cell Count (WBC), 1x10 ⁶	7.0
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), ml/min/1.73m ²	95.9

Tabell 15: Baseline risikoprofil i innsendt modell (kilde: PIONEER 3)

Complication at baseline	
Background Retinopathy	15.8%
Proliferative Retinopathy	0.3%
Macular Edema	0.9%
Proliferative Retinopathy & Macular Edema	0.1%
Severe Visual Loss	0.5%
Symptomatic Neuropathy	25.4%
Peripheral Vascular Disease (PVD)	4.9%
Lower Extremity Amputation (LEA)	0.4%
Microalbuminuria	0.3%
Macroalbuminuria	0.8%
End Stage Renal Disease (ESRD)	0.1%
Ischemic Heart Disease (IHD)	16.5%
Myocardial Infarction (MI)	6.0%
Stroke	2.7%
Heart Failure	8.3%

Legemiddelverkets vurdering

Populasjonen i PIONEER 3 og innsendt modell er noe yngre enn gjennomsnittet for T2DM-populasjon i norsk klinisk praksis (14, 15), og Legemiddelverket har derfor endret startalder til 62 år i tråd med metodevurderingen av Ozempic (16). Novo Nordisk påpeker at Legemiddelverket tidligere har godtatt en lavere alder i andre metodevurderinger for samme indikasjon, men disse daterer seg fra tidsrommet 2009-2013. Legemiddelverket endrer startalderen i den helseøkonomiske modellen til 62 år basert på nyere dokumentasjon fra 2015, hvor tilleggsbehandling ved type 2 diabetes etter metformin monoterapi i Danmark, Finland, Norge og Sverige ble undersøkt (14). I denne studien ble det vist at gjennomsnittsalder ved oppstart av tilleggsbehandling hos disse pasientene var 61,7 år i Norge, 62 år i Danmark, 65 år i Sverige og 65,3 år i Finland.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen som er lagt til grunn i innsendt analyse, men endrer startalderne i den helseøkonomiske modellen fra 58 år til 62 år.

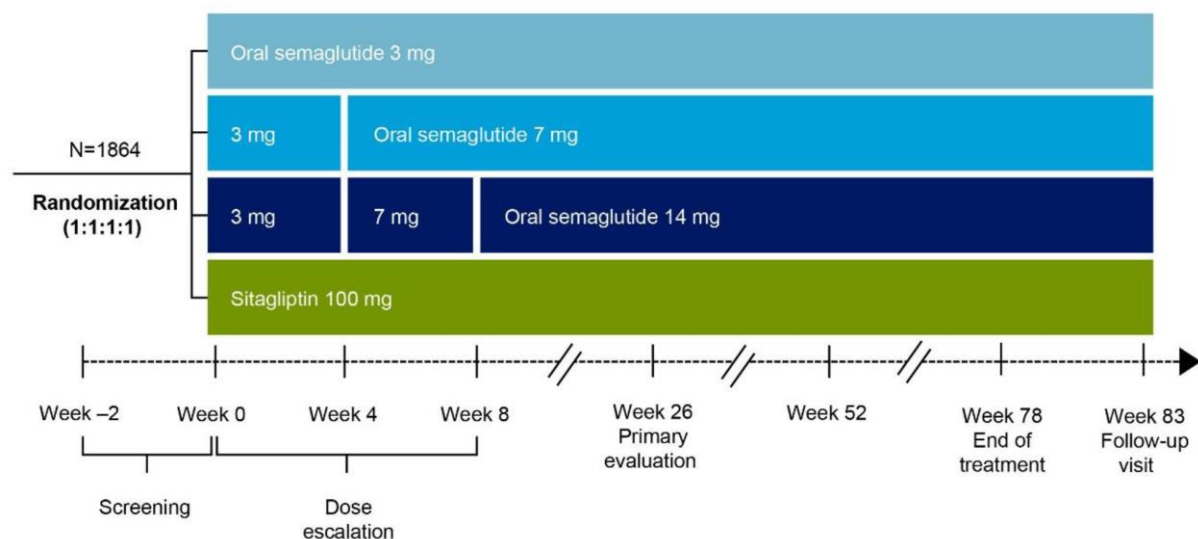
2.3.2.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Peroral semaglutid forventes dosert i henhold til preparatomtalen i norsk klinisk praksis. Startdosen er 3 mg semaglutid én gang daglig i 4 uker. Etter 4 uker økes dosen til en vedlikeholdsdose på 7 mg én gang daglig. Etter minst 4 uker på 7 mg én gang daglig, kan dosen økes til en vedlikeholdsdose på 14 mg én gang daglig ved behov.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I PIONEER 3 ble 3 mg semaglutid administrert peroralt én gang daglig i 4 uker. Deretter ble dosen økt (unntatt i 3 mg-armen) til en vedlikeholdsdose på 7 mg. Dosen ble økt ytterligere i 14 mg-armen til 14 mg semaglutid daglig etter nye 4 uker. Studiedesign og doseeskalering i PIONEER 3 er vist i Figur 2.



Figur 2: PIONEER 3 studiedesign

Innsendt modell

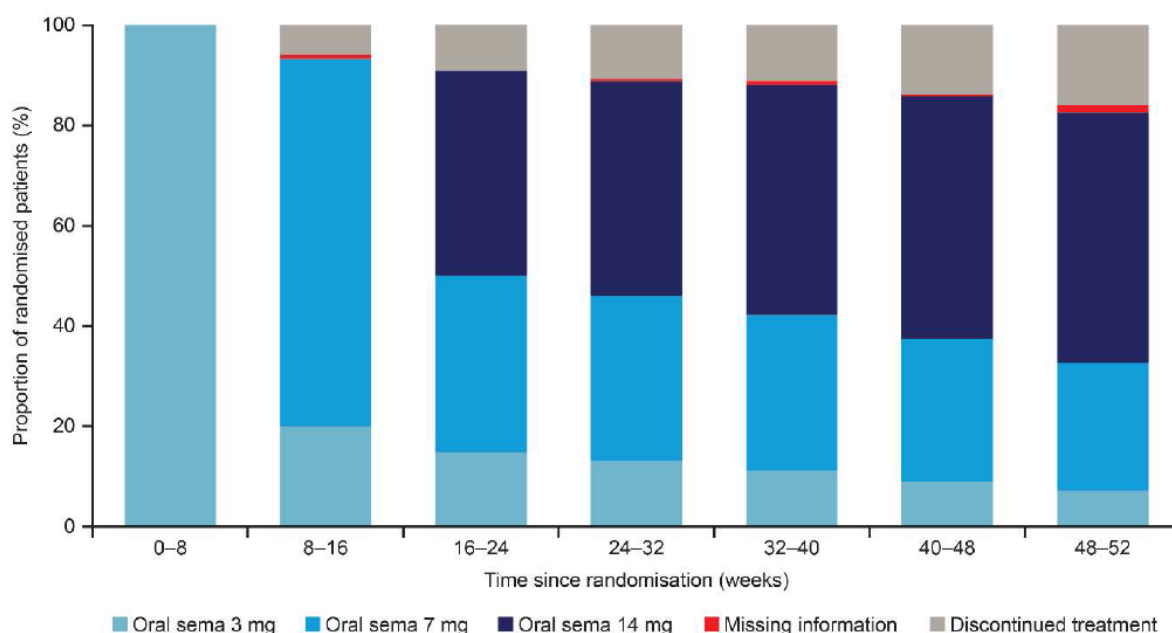
Doseringen som har blitt brukt for effektestimater og kostnadsberegninger i innsendt modell er 14 mg semaglutid én gang daglig. Novo Nordisk har ikke modellert opptrapping i dose iht. anbefaling i preparatomtalen. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, sendte Novo Nordisk inn en tilleggsanalyse

med vedlikeholdsdose 7 mg peroral semaglutid, samt en analyse med fleksibel dosering basert på PIONEER 7.

Legemiddelverkets vurdering

Både 7 mg og 14 mg er vedlikeholdsdoser og relevante for denne metodevurderingen.

I klinisk praksis vil man vurdere hvilken dose peroral semaglutid pasientene bør ta ut ifra oppnådd effekt på langtidsblodsukkeret og bivirkninger av legemiddelet. I PIONEER 7, som var en åpen, fase III studie, ble pasienter randomisert til én gruppe med fleksibel dose semaglutid og én gruppe som fikk sitagliptin (100 mg) (17). Studien er relevant for å se hvor stor andel av pasientene som bruker de forskjellige doseringene av semaglutid (3 mg, 7 mg og 14 mg) etter et års behandling, se Figur 3.



Figur 3. Andel pasienter som får de tre forskjellige doseringene i løpet av studien i den perorale semaglutid-gruppen for fleksibel dosejustering (komplett analysesett, PIONEER 7)

Blant pasientene som fortsatt ble behandlet etter 52 uker, fikk 9 %, 30,2 % og 59,4 % henholdsvis 3 mg, 7 mg og 14 mg peroral semaglutid. Etter 52 uker er det altså en del pasienter som bruker 7 mg og noen som fortsatt får oppstartdosen på 3 mg peroral semaglutid. Som det blir diskutert i 2.3.2.4

Utfallsmål, vil resultatene for pasienter som mottar 14 mg kunne overestimere reell effekt i klinisk praksis (siden pasienter behandles med både 7 mg og 14 mg), mens studieresultater for pasienter som mottar 7 mg vil kunne underestimere reell effekt som kan forventes i klinisk praksis. Ettersom den største andelen bruker 14 mg peroral semaglutid etter 52 uker, vil Legemiddelverket fokusere på 14 mg i beregningen av kostnadseffektivitet.

Foruten at modellering av oppstartdosering ikke er inkludert i analysen, er intervensjonen stort sett beskrevet og benyttet som forventet i norsk klinisk praksis. Oppstartdosering har liten betydning for kostnader og effekt i analysen, og relevant vedlikeholdsdose på 7 mg utforskes i en scenarioanalyse.

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

2.3.2.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

I henhold til behandlingsretningslinjen for diabetes er en rekke behandlingsalternativer, deriblant tillegg av DPP4-hemmer, sidestilte dersom man ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin monoterapi (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon

PIONEER 3 belyser den relative effekten av peroralt semaglutid som tillegg til metformin sammenlignet med sitagliptin som tillegg til metformin. Komparator i studien er brukt i henhold til godkjent preparatomtale og norsk klinisk praksis.

Innsendt modell

Effektestimat og kostnadsberegninger i innsendt analyse er basert på resultater fra PIONEER 3, hvor komparatoren sitagliptin 100 mg daglig har blitt brukt i tråd med norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

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

Legemiddelverket godtar komparator brukt i innsendt analyse.

2.3.2.4 Utfallsmål

Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

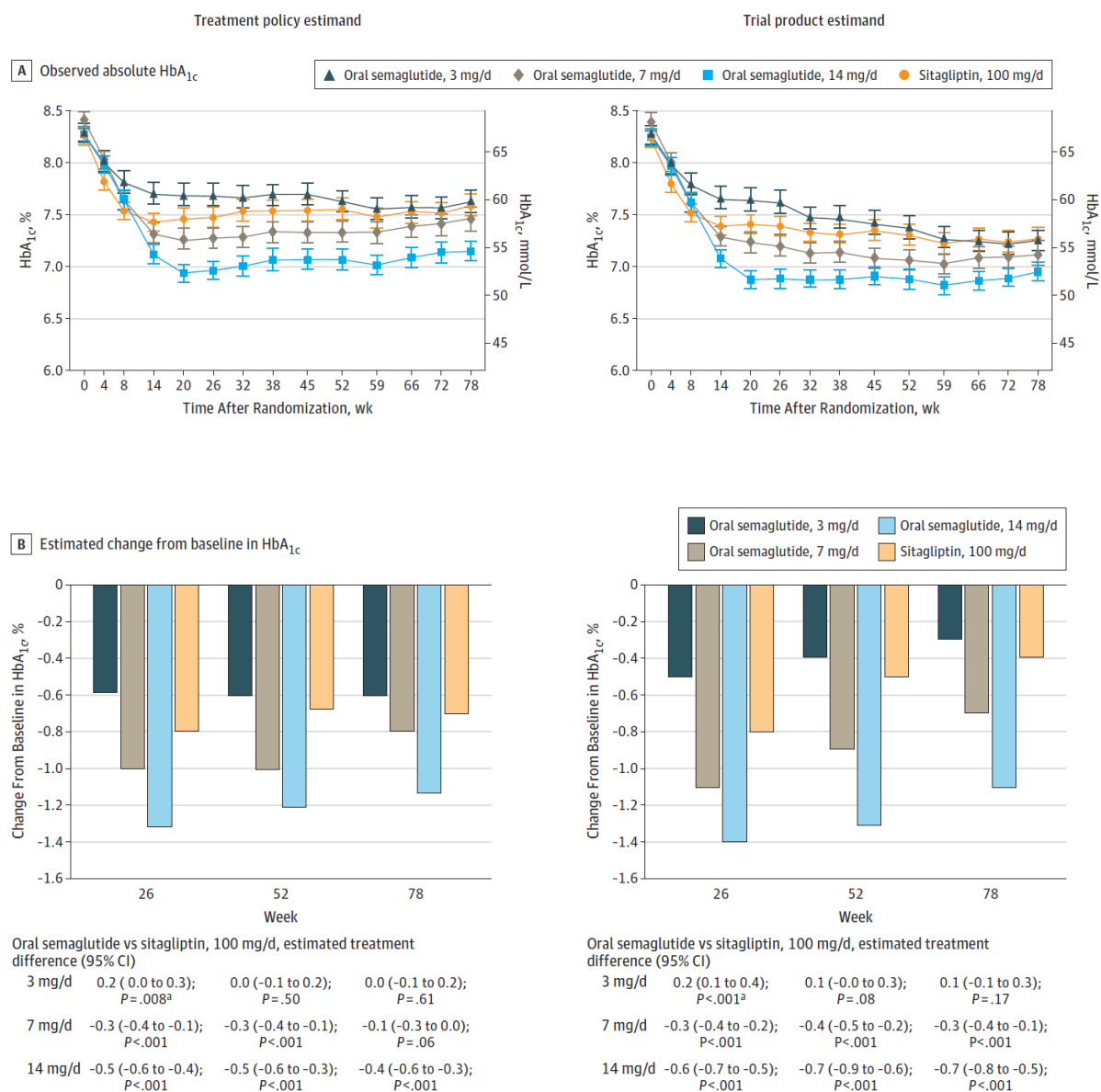
Det primære utfallsmålet i PIONEER 3 var endring i HbA1c fra baseline til uke 26, mens endring i HbA1c og kroppsvekt fra baseline til uke 52 og 78 var sekundære utfallsmål (Figur 4 og Figur 5). Videre ble det sett på blant annet systolisk og diastolisk blodtrykk og andel pasienter som oppnår en endring i kroppsvekt på $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$. En rekke andre sekundære utfallsmål var også inkludert, deriblant fastende blodglukose, 7-punkts selvmålt blodglukose, HbA1c-mål, BMI, blodlipider, midjeomkrets og pasientrapporterte utfallsmål og tilfredshet (SF-36v2™ (acute version) health survey, IWQoL-Lite Clinical Trial Version og CoEQ). Alle sekundære endepunkter ble vurdert i uke 26, 52 og 78.

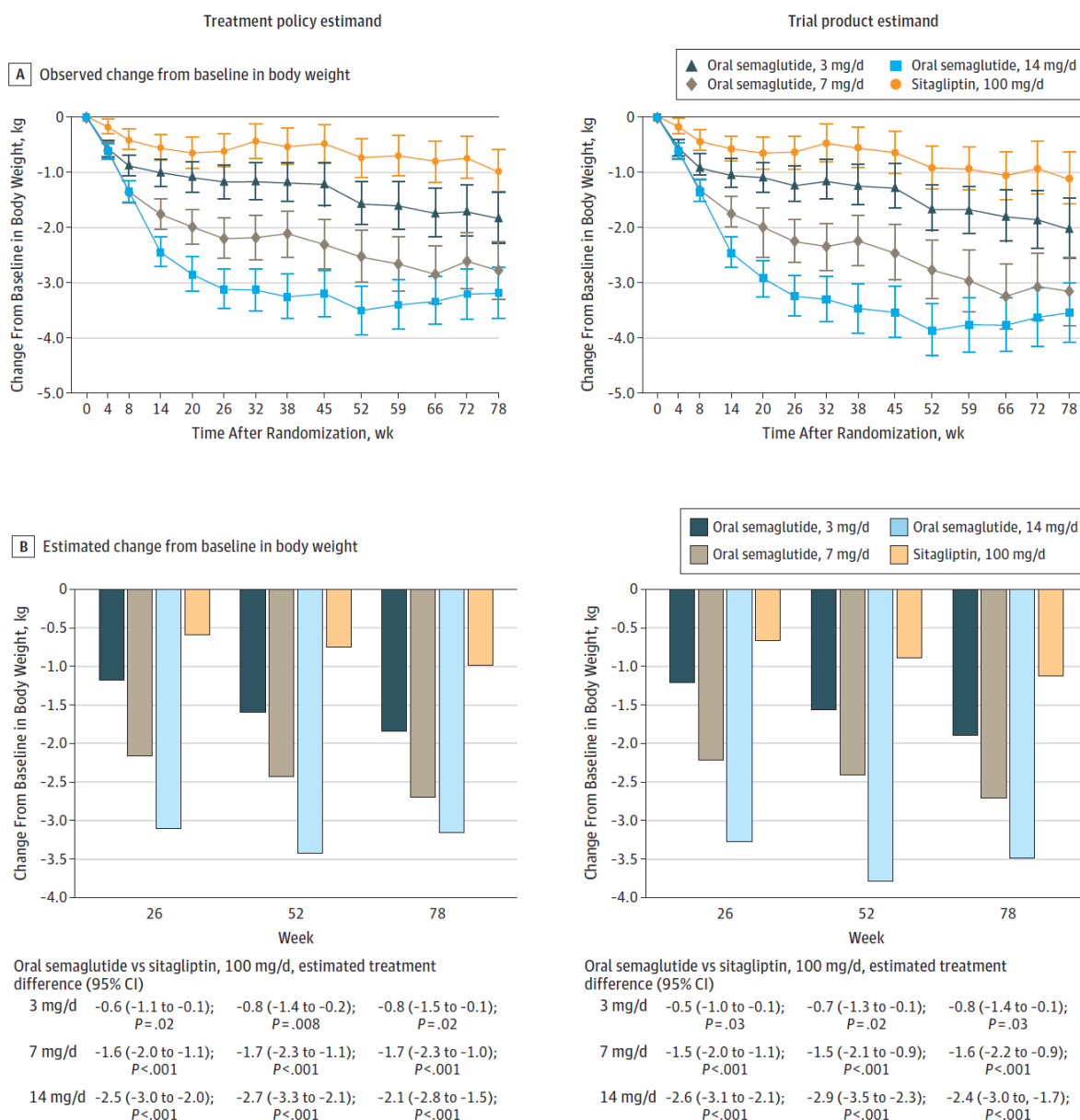
Novo Nordisk har i de kliniske studiene kvantifisert behandlingseffekten ved hjelp av to estimander: «treatment policy estimand» og «trial product estimand»:

- «Treatment policy estimand» er basert på et intention-to-treat prinsipp hvor behandlingseffekt blir vurdert for alle randomiserte pasienter. Denne estimanden inkluderer også effekten av ytterlige antidiabetika som eventuelt gis ved behandlingssvikt på studiemedisin og er uavhengig av når behandlingen med studiemedisin avsluttes.
- «Trial product estimand», derimot, vurderer behandlingseffekten for alle randomiserte pasienter uten de mulig konfunderende effektene av ytterligere antidiabetika. I analysen inngår baselinedata og data fra første til siste dose av studiemedisin eller til oppstart av ytterligere antidiabetika for alle randomiserte pasienter.

Både «treatment policy estimand» og «trial product estimand» for endring i HbA1c og endring i kroppsvekt fra baseline til uke 26, 52 og 78 vises i Figur 4 og Figur 5.

Novo Nordisk har valgt «trial product estimand» for uke 52 i sin effektberegning.

Figur 4 Endring i HbA_{1c} fra baseline til uke 26, 52 og 78 (PIONEER 3 (13))



Figur 5 Endring i kroppsvekt fra baseline til uke 26, 52 og 78 (PIONEER 3 (13))

Innsendt modell.

Modellen sammenligner effekt og kostnader ved behandling med semaglutid 14 mg og sitagliptin 100 mg. Effektestimater er hentet fra PIONEER 3 ved bruk av «trial product estimand» ved uke 52, og Novo Nordisk har kun inkludert utfallsmål som var statistisk signifikante. Utfallsmålene som inngår i modellen er HbA1c, systolisk blodtrykk (SBP), totalkolesterol (TC), og endring i BMI som vist i Tabell 16.

Tabell 16: Effektestimater med «trial product estimand» for behandling med semaglutid og sitagliptin ved uke 52, hentet fra PIONEER 3 (standardavvik oppgitt i parentes).

	Semaglutid	Sitagliptin
Glykert hemoglobin (HbA1c), %	-1.25 (0.05)	-0.52 (0.05)
Systolisk blodtrykk, mmHg	-3.13 (0.63)	-0.82 (0.61)
Totalkolesterol, mmol/L	-0.09 (0.039)	0.03 (0.015)
Kroppsmasseindeks (BMI), kg/m ²	-1.36 (0.07)	-0.32 (0.07)

Legemiddelverkets vurdering

Novo Nordisk har valgt «trial product estimand» for sin analyse. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, skal den helseøkonomiske modellen gi en best mulig beskrivelse av sykdomsforløpet, og gjenspeile norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke «treatment policy estimand» i modellen, da denne tar hensyn til annen medisiner og dermed gjenspeiler klinisk praksis, samt at den følger intention-to-treat prinsippet.

Videre har Novo Nordisk brukt effektestimater fra uke 52. Legemiddelverket er ikke enig i bruken av resultater fra uke 52 når det finnes resultater fra et senere tidspunkt. Forventet behandlingsvarighet er mye lenger enn 52 uker. Dermed er det nærliggende å bruke effektdata fra et senere tidspunkt når dette foreligger. Novo Nordisk sin modell har en tidshorisont på 40 år, noe som underbygger at forventet behandling vil være langvarig. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke effektdata fra uke 78 i egne analyser, da dette representerer bedre langtidseffekten av intervensjonen.

Novo Nordisk har valgt å begrense inklusjon av utfallsmål i modellen til de som var statistisk signifikante i studien. Legemiddelverket mener at ikke-signifikante utfall bør inkluderes ettersom de kan være klinisk relevante og har valgt å inkludere disse i egne analyser.

Tabell 17. Utfallsmål med «treatment policy estimand» ved uke 78 med både signifikante og ikke-signifikante effektestimater. Tilhørende standardavvik i parentes. (innsendt dokumentasjon fra Novo Nordisk).

	Semaglutid	Sitagliptin
Glykert hemoglobin (HbA1c), %	-1.11 (0.05)	-0.68 (0.05)
Systolisk blodtrykk (SBP), mmHg	-2.51 (0.66)	-0.36 (0.65)
Totalkolesterol (TC), mmol/L	-0.04 (0.042)	0.01 (0.04)
Lav-densitet-lipoproteiner (LDL) mmol/L	0.02 (0.04)	0.09 (0.04)
Høy-densitet-lipoproteiner (HDL) mmol/L	0.00 (0.01)	-0.01 (0.01)

Triglycerides (TG), mmol/L	-0.14 (0.05)	-0.15 (0.05)
Body Mass Index (BMI), kg/m ²	-1.14 (0.09)	-0.36 (0.09)
Heart Rate (HR), bpm	1.29 (0.44)	0.31 (0.43)
White Blood Cell Count (WBC), 1x10 ⁶	-0.06 (0.08)	0.25 (0.08)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), ml/min/1.73m ²	-1.47 (0.46)	-1.87 (0.45)

Utfallsmålene inkludert i analysen anses som relevante. Legemiddelverket endrer «trial product estimand» i uke 52 til «treatment policy estimand» i uke 78, og inkluderer ikke-signifikante utfallsmål i sin analyse som vist i Tabell 17.

Videre har Legemiddelverket vurdert bruken av 7 mg peroral semaglutid i en sensitivitetsanalyse, se Tabell 29. I den kliniske studien PIONEER 3, hvor pasienter ble randomisert til to vedlikeholdsdoser (7 mg og 14 mg), vil man kunne få en overestimering av effekt i 14 mg-gruppen og en underestimering av effekt i 7 mg-gruppen, sammenlignet med hva som kan forventes i klinisk praksis da det antas at begge doseringene vil benyttes. Pasienter som ikke fikk tilfredsstillende effekt i 7 mg-gruppen, fikk ikke økt dosen til 14 mg, men måtte bruke andre antidiabetika i tillegg. Samtidig kan det også ha vært pasienter i 14 mg-gruppen som kunne oppnådd god nok effekt og mindre bivirkninger ved å bruke 7 mg peroral semaglutid. I klinisk praksis vil man tilpasse semaglutid-dosen etter HbA1c og bivirkninger, men pasientene vil ikke ha like god oppfølging som pasientene fikk i PIONEER 7. Verken PIONEER 3 eller PIONEER 7 er i så måte helt overførbare til klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at effekten av 14 mg-dosen i PIONEER 3 er mest relevant å inkludere i våre analyser, men utforsker i tillegg effekten av vedlikeholdsdosen på 7 mg fra PIONEER 3 i en scenarioanalyse.

Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger rapportert i PIONEER 3 er oppsummert i Tabell 18. Gastrointestinale bivirkninger var de vanligste, og forekom i større grad hos pasienter som fikk semaglutid 7 eller 14 mg enn hos pasienter som fikk sitagliptin 100 mg. Bivirkninger førte til seponering hos 5,6 %, 5,8 % og 11,6 % av pasientene som mottok henholdsvis 3, 7, og 14 mg semaglutid, og for 5,2 % av pasientene som fikk sitagliptin. Gastrointestinale bivirkninger var hovedårsaken til seponering hos disse pasientene (13). Bivirkninger ble rapportert hos 79 %, 78 %, 80 % og 83 % av pasientene som fikk hhv. semaglutid 3 mg, 7 mg, 14 mg og sitagliptin 100 mg. Det var ingen store forskjeller i forekomsten av alvorlige bivirkninger.

Tabell 18: Forekomst av bivirkninger i PIONEER 3 (13)

Adverse Events	Oral Semaglutide			Sitagliptin, 100 mg/d (n = 466)
	3 mg/d (n = 466)	7 mg/d (n = 464)	14 mg/d (n = 465)	
Patients experiencing ≥1 adverse event				
Any adverse events ^b	370 (79.4)	363 (78.2)	370 (79.6)	388 (83.3)
Serious adverse events	64 (13.7)	47 (10.1)	44 (9.5)	58 (12.4)
Severity of any adverse event ^b				
Mild	323 (69.3)	318 (68.5)	321 (69.0)	340 (73.0)
Moderate	186 (39.9)	171 (36.9)	199 (42.8)	197 (42.3)
Severe	47 (10.1)	37 (8.0)	40 (8.6)	53 (11.4)
Adverse events leading to premature trial product discontinuation	26 (5.6)	27 (5.8)	54 (11.6)	24 (5.2)
Severe or whole-blood glucose-confirmed symptomatic hypoglycemia ^c	23 (4.9)	24 (5.2)	36 (7.7)	39 (8.4)
Most frequent adverse events occurring in ≥5% of patients in any treatment group (by MedDRA preferred term) ^b				
Nausea	34 (7.3)	62 (13.4)	70 (15.1)	32 (6.9)
Diarrhea	45 (9.7)	53 (11.4)	57 (12.3)	37 (7.9)
Nasopharyngitis	53 (11.4)	49 (10.6)	47 (10.1)	47 (10.1)
Vomiting	13 (2.8)	28 (6.0)	42 (9.0)	19 (4.1)
Headache	29 (6.2)	30 (6.5)	37 (8.0)	36 (7.7)
Decreased appetite	8 (1.7)	14 (3.0)	32 (6.9)	14 (3.0)
Upper respiratory tract infection	36 (7.7)	35 (7.5)	26 (5.6)	32 (6.9)
Hypertension	30 (6.4)	24 (5.2)	26 (5.6)	29 (6.2)
Back pain	24 (5.2)	25 (5.4)	25 (5.4)	29 (6.2)
Urinary tract infection	30 (6.4)	21 (4.5)	23 (4.9)	26 (5.6)
Arthralgia	22 (4.7)	14 (3.0)	21 (4.5)	30 (6.4)
Influenza	30 (6.4)	25 (5.4)	18 (3.9)	30 (6.4)
Diabetic retinopathy	27 (5.8)	24 (5.2)	16 (3.4)	27 (5.8)
Kaplan-Meier estimated duration of gastrointestinal events, median (IQR), d				
Nausea	28.0 (3.0-105.0)	9.0 (4.0-41.0)	20.5 (4.0-61.5)	5.5 (1.5-25.0)
Diarrhea	4.0 (2.0-26.0)	3.0 (1.0-7.0)	9.0 (3.0-44.0)	5.5 (2.0-16.5)
Vomiting	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-7.0)	2.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-2.0)

Abbreviations: IQR, interquartile range; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 20.1.

^a Data are expressed as No. (%) of participants unless otherwise indicated.

^b Includes serious adverse events.

^c Episodes of hypoglycemia were reported on a form separate from adverse events. Reported episodes were either severe (defined according to the American Diabetes Association classification) or confirmed by a whole-blood glucose value <56 mg/dL (<3.1 mmol/L), with symptoms consistent with hypoglycemia.

Innsendt modell

I analysen er de alvorligste rapporterte bivirkningene i PIONEER 3 og forekomsten av hypoglykemier inkludert. I analysen er det forutsatt at raten for hypoglykemiske hendelser i sitagliptin-armen er lik som for semaglutid-armen (Tabell 19).

Tabell 19: Forekomsten (raten) av bivirkninger og hypoglykemiske hendelser i modellen, basert på PIONEER 3.

	Semaglutid	Sitagliptin
Non-severe hypoglycemia	0.12 (0.012)	0.12 (0.012)
Severe hypoglycemia	0.0024 (0.0002)	0.0024 (0.0002)
Nausea	0.192 (0.021)	0.088 (0.007)
Vomiting	0.159 (0.019)	0.048 (0.010)
Diarrhea	0.152 (0.019)	0.088 (0.014)

Legemiddelverkets vurdering

Peroral semaglutid gir høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger enn sitagliptin, og dette reflekteres i den helseøkonomiske analysen. Det er omtrent lik forekomst av bivirkninger i de lavere dosene av semaglutid, mens det er flere som avslutter behandling pga. bivirkninger i 14 mg-gruppen. Noen av forskjellene kan muligens forklares med at flere pasienter i 3 mg- og 7 mg-gruppen hadde større behov for ytterligere antidiabetisk medisiner. Firma har antatt lik forekomst av hypoglykemiske hendelser mellom armene, uten en nærmere beskrivelse av bakgrunnen for et slikt valg. Legemiddelverket har ikke gjort noen endringer av dette da forekomsten av hypoglykemiske hendelser var tilnærmet lik mellom armene i PIONEER 3, og er samtidig av liten betydning for analysen.

Legemiddelverket bemerker at Novo Nordisk i sin analyse modellerer kostnader og nyttetap forbundet med disse bivirkningene kun det første året pasientene får behandling, uten noen videre begrunnelse for dette.

Legemiddelverket godtar bivirkningene modellert i analysen, men fremhever at det er noe usikkerhet forbundet med varigheten av disse bivirkningene i modellen.

Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I PIONEER 3 ble det samlet inn data fra tre pasientrapporterte undersøkelser med fokus på helserelatert livskvalitet (HRQoL):

- The Impact of Weight on Quality of Life–Lite Clinical Trial Version (IWQoL-Lite-CT)
- The Short Form 36Version 2 health survey *acute version* (SF-36v2)
- The Control of Eating Questionnaire (CoEQ)

Pasientene besvarte spørreskjemaene ved studiestart, uke 26, uke 52 og uke 78. Svarprosenten var over 90 % ved alle målingene.

For IWQoL-Lite-CT kunne man se en signifikant forskjell mellom behandlingsarmene til fordel for semaglutid ved uke 52 (13). Utenom dette var det ikke signifikante forskjeller i total score på tvers av kategoriene som ble målt i undersøkelsen ved de andre tidspunktene, selv om man kan se numeriske forskjeller i favør av semaglutid. Resultatene fra SF-36v2 og CoEQ gir varierende utslag der man ikke kan fastslå en trend mot verken sitagliptin eller semaglutid. Det er heller ikke presentert en totalskår på tvers av kategoriene for SF-36v2 og CoEQ, slik det ble gjort for IWQoL-Lite-CT.

Novo Nordisk har benyttet seg av eksterne kilder for å estimere helserelatert livskvalitet for T2DM-pasienter i innsendt modell. Den primære kilden for nyttetap og nytte ved baseline er hentet fra Beaudet et al. (18). Beaudet et al. utførte et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante publikasjoner som rapporterte nytte data basert på EQ-5D spørreskjema for én eller flere komplikasjoner/hendelser som følge av T2DM. Fra dette litteratursøket har Beaudet et al. sammenfattet et «Preferred utility value set» for ulike komplikasjoner/hendelser som følge av T2DM. 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. (19).

Novo Nordisk har også inkludert nyttetap for de hyppigst rapporterte bivirkningene (kvalme, diaré og oppkast). Kun bivirkninger av moderat til alvorlig grad er tatt inn i modellen. Tabell 20 gir en oversikt over nytteverdiene.

Tabell 20: Oversikt over HRQoL og nyttetap assosiert med komplikasjoner og bivirkninger (Kilde: Novo Nordisk)

Type of event	QoL (SE)	Source
Baseline QoL level	0.890 (0.178) ^a	NoMA ^b
Diabetic complications		
Background retinopathy or macular edema	-0.040 (0.013) ^c	Beaudet et al 2014
Proliferative diabetic retinopathy	-0.070 (0.015) ^c	Beaudet et al 2014
Macular edema and proliferative diabetic retinopathy	-0.070 (0.015) ^c	Assumption: same as PDR
Severe visual loss	-0.074 ^d (0.025) ^c	Beaudet et al 2014
Symptomatic Neuropathy	-0.084 (0.014)	Beaudet et al 2014
Peripheral Vascular Disease	-0.061 (0.015)	Beaudet et al 2014
Lower Extremity Amputation	-0.280 (0.056) ^c	Beaudet et al 2014
Macroalbuminuria	-0.048 (0.022)	Beaudet et al 2014
End-stage renal disease	-0.176 ^e (0.064) ^c	Beaudet et al 2014
Ischemic heart disease	-0.090 (0.018) ^c	Beaudet et al 2014
Myocardial infarction, year of event	-0.129 (0.076)	Clarke et al
Myocardial infarction, years with event history	-0.078 (0.031)	Clarke et al
Stroke, year of event	-0.181 (0.106)	Clarke et al
Stroke, years with event history	-0.269 (0.051)	Clarke et al
Heart Failure	-0.108 (0.031) ^c	Beaudet et al 2014
Population characteristics		
Age, per 10 years	-0.017 (0.003) ^a	Calculation ^f
Obesity, per 1 BMI over 25	-0.006 (0.001)	Beaudet et al 2014
Hypoglycemic events		QALY decrements
Non-severe hypoglycemia	-0.004 ^g (0.001) ^a	Beaudet et al 2014
Severe hypoglycemia	-0.012 ^g (0.002) ^a	Beaudet et al 2014
Other adverse events		
Nausea	-0.01 (0.002) ^a	Vega-Hernandez et al 2017
Vomiting	-0.01 (0.002) ^a	Antatt samme nyttetap som for kvalme
Diarrhea	-0.02 (0.004) ^a	Antatt noe høyere nyttetap som for kvalme/brekninger
^a SE assumed to be 20% of mean value. ^b General population QoL at age zero. ^c SE derived from confidence interval. ^d QoL decrement associated with blindness in 1 eye. ^e QoL decrement associated with renal failure (based on the proportional use of different dialysis techniques in Norway (70% hemodialysis and 30% peritoneal dialysis [45]), the QoL decrement used		

was calculated as the weighted average of the QoL decrement associated with hemodialysis and peritoneal dialysis, respectively)

^f Calculated as average QoL decrement in the age adjusted QoL between age 0 and 100 from NoMA guidelines. Implemented as -0.0017 per year in the model.

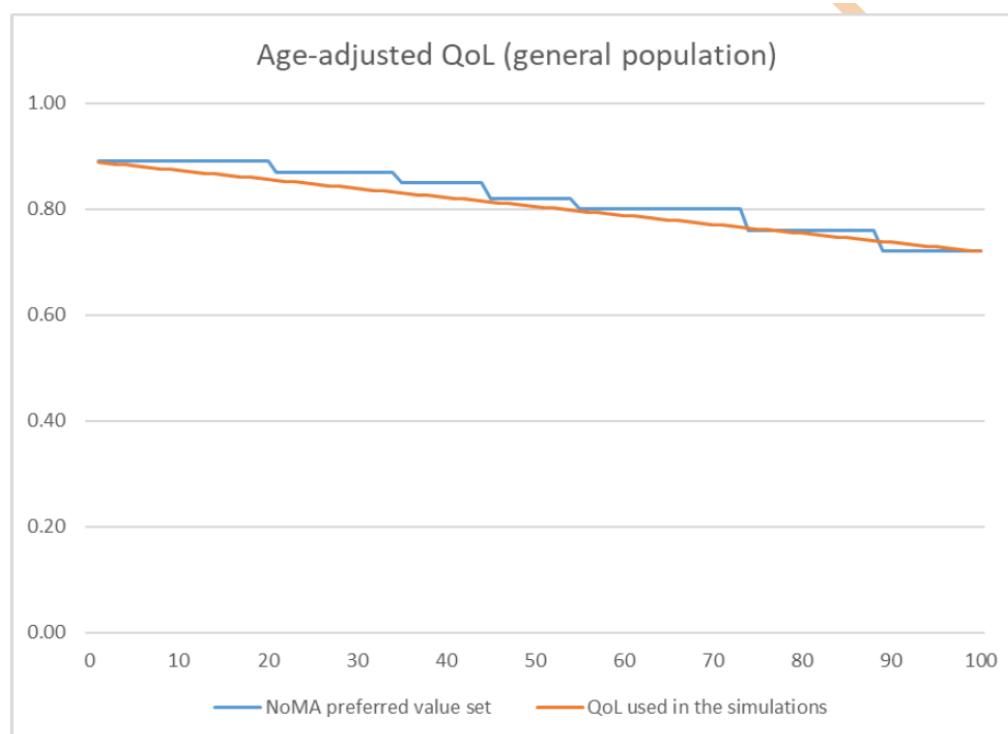
^g Annualized values

Innsendt modell

I modellen benyttes en baseline nytteverdi (0,89) som representerer nyttevekten for den generelle befolkningen ved modellstart, uten komplikasjoner (14). Modellen beregner nyttetap for bivirkninger, en rekke mikro- og makrovaskulære hendelser og fedme ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$). For hver hendelse som inntreffer, trekkes det fra et nyttetap for inneværende modellsyklus og resten av modellens tidshorisont. Dersom en pasient opplever flere hendelser i modellen, vil nyttetapet adderes og akkumuleres.

Novo Nordisk har lagt inn aldersjustering med en fast sats på -0,017 som multipliseres med gjeldende nyttevekt hvert år i modellens tidshorisont. Denne satsen er kalkulert som gjennomsnittet av nedgangssatsen i nytte mellom alderen 0 og 100 i Legemiddelverket sin foretrukne metode for aldersjustering. I Figur 6 kan man sammenligne hvordan de ulike metodene for aldersjustering påvirker nyttevektene over tid.

Figur 6: Visuell presentasjon av effekten av aldersjusteringsmetodene på HRQoL over tidshorisonten i modellen (Kilde: Novo Nordisk)



Legemiddelverkets vurdering

Novo Nordisk opplyser at de har benyttet seg av samme fremgangsmåte for modellering av HRQoL som i metodevurderingen av Ozempic (15). I opprinnelig innsendt dokumentasjon har Novo Nordisk likevel ikke belyst eller begrunnet hvorfor baseline nyttevekt i nåværende modell er annerledes enn i metodevurderingen av Ozempic. På forespørsel fra Legemiddelverket har Novo Nordisk forklart at forskjellen skyldes aldersjustering av baseline nyttevekt. Utenom dette er både modelltekniske antakelser og kilder for å informere parametere like på tvers av analysene.

At livskvalitetsdata ikke er hentet fra PIONEER 3 er en svakhet ved innsendt analyse. Det er vanskelig å validere det akkumulerte nyttetapet og den relative forskjellen i nytte mellom behandlingsarmene som modellen genererer. SF-36v2 ble brukt i PIONEER 3 og er et utbredt, generisk instrument som brukes for å fange endringer i HRQoL. Imidlertid er det sparsomt med data som demonstrerer at det er en direkte korrelasjon mellom god kontroll av HbA1c-nivåer og bedringer i HRQoL (20). PIONEER 3 var heller ikke designet for å måle gevinster i HRQoL ved bruk av semaglutid. Legemiddelverket vil imidlertid ikke utelukke at semaglutid på sikt kan redusere noe av nyttetapet assosiert med komplikasjoner som følge av sykdommen. Legemiddelverket godtar derfor at nyttetap er inkludert i komplikasjonsligningene, til tross for manglende dokumentasjonsgrunnlag fra primærstudien.

Legemiddelverket har tidligere vurdert det eksterne kildematerialet og metodene for modellering av helsenytte/helsetap. Det ble påpekt at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen fordi studiene som danner datagrunnlaget er gamle og pasientpopulasjonene ikke er direkte overlappende med aktuell populasjon. Imidlertid har endringer i nyttetap forbundet med komplikasjoner og bivirkninger liten betydning for resultatet i analysen, derfor benytter Legemiddelverket seg stort sett av de samme verdiene som Novo Nordisk har levert med unntak av noen få justeringer beskrevet nedenfor:

Aldersjustering

Aldersjusteringen i modellen er ikke i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Novo Nordisk har i stedet modellert en stegvis nedgang i nytteverdi på 0,017 for hvert år.

Legemiddelverket har beregnet og implementert egne vekter for aldersjustering, slik at baseline nytteverdi følger Legemiddelverkets retningslinjer for aldersjustering. Resultatet av denne aldersjusteringen er i favør av semaglutid.

Nyttetap knyttet til BMI

Novo Nordisk har i innsendt modell beregnet et nyttetap på -0,006 per enhet økning i BMI > 25 kg/m².

Legemiddelverket er enig i at BMI er en viktig parameter for vurdering av vektrelatert sykdomsrisiko. BMI indikerer om en person er over- eller undervektig, eller har normal vekt gjennom å måle vekt i forhold til høyde. BMI kan benyttes for å klassifisere grad av overvekt og fedme i en befolkning, og med økende BMI øker risikoen for vektrelaterte sykdommer og dødelighet (21).

Legemiddelverket er imidlertid kritisk til Novo Nordisk sin antakelse om at en endring i BMI har en lineær sammenheng med den helserelaterte livskvaliteten til pasientene. Dette er en problemstilling som har vært drøftet senest i forbindelse med metodevurderingen av Ozempic, men også andre metodevurderinger (15, 22-24). Felles for disse er at inkludering av nyttetap knyttet til økning i BMI gir store utslag i analyseresultatene. I nåværende analyse har nyttetapet ved økt BMI større betydning enn de fleste andre parametere knyttet til komplikasjoner og bivirkninger i modellen.

Legemiddelverket mener det ikke er plausibelt at nyttetapet knyttet til økning i BMI skal gi så store utslag i analysen, når det i PIONEER 3 ikke ble vist signifikante forskjeller mellom armene ved uke 78 i totalscore i «Change From Baseline in Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version Questionnaire Scores». Pasientene i semaglutid- og sitagliptin-armen oppnådde en vektreduksjon på hhv. -3,2 kg og -1 kg fra en baseline på 91 kg og 90 kg. Dette tilsvarer en reduksjon på 3,5 % og 1 %, og er mindre enn det som er definert som et klinisk relevant vekttap med reelle helsefordeler, altså minst -5 % fra baseline (25).

Den største usikkerheten er knyttet til styrken og formen på ligningen for BMI og helserelatert livskvalitet i helseøkonomiske analyser. Her antas en tilnærmet lineær sammenheng mellom BMI og nytte i likhet med hva Novo Nordisk har gjort i analysen sin.

Denne et al. belyser at det er tre sentrale elementer som må tas høyde for når man skal vurdere hvor stor betydning vektendringen har på nytte (26):

1. Verdsetting av vekttap kontra vektøkning
2. Om det er en liten eller stor endring i vekt
3. Baseline BMI

Generelt er det sparsomt med forskning på nytteeffekten som følge av mindre endringer i kroppsvekt (26). De fleste studiene tar sikte på å tallfeste HRQoL hos pasienter ved forskjellige nivåer av BMI. Dette er ikke det samme som å evaluere effekten på HRQoL av en gitt vektendring.

Novo Nordisk argumenterer med at NICE i en analyse fra 2015 har validert bruken av det nyttetapet knyttet til BMI som er inkludert i innsendt modell (27). Novo Nordisk sin modell er basert på modellen som Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) har utviklet. Legemiddelverket vil trekke fram tre utfordringer som gjør at NICE sin vurdering ikke er overførbart til IHE-modellen anvendt i denne metodevurderingen:

- I NICE og Novo Nordisk sine modeller er baseline BMI forskjellige, hhv. 27,7 og 33,5. Det er dermed ulike pasientpopulasjoner med ulike forutsetninger for baseline HRQoL i de to modellene.
- Novo Nordisk sin modell er en Markov kohort-modell, mens NICE sin modell er basert på mikrosimulering (simulerer på individnivå). Strukturelle forskjeller mellom modellene gjør at resultater produsert i den ene modellen ikke nødvendigvis er overførbare til den andre modellen.
- NICE sin modell benyttet seg av en eldre kilde (UKPDS-OM-1) for ligningssettene knyttet til sykdomsrelaterte komplikasjoner enn hva Novo Nordisk har gjort i sin modell. Som demonstrert i en sensitivitetsanalyse (Tabell 29) har dette stor innvirkning på hvordan modellene simulerer sykdomsforløpet og mortaliteten til pasientene. Endring av en parameter vil derfor gi forskjellig utslag i NICE sin modell sammenlignet med IHE-modellen, og modellene kan derfor ikke valideres mot hverandre uten å ta høyde for disse ulikhetene.

På bakgrunn av ovennevnte svakheter kan ikke NICE sin modell brukes til å validere sammenhengen mellom BMI og livskvalitet inkludert i IHE-modellen. IHE-modellen er internt validert mot kliniske og epidemiologiske studier som ble brukt som datakilde for å konstruere modellen (28). Den er også eksternt validert mot kliniske og epidemiologiske studier som ikke utgjorde datakilde for modellen,

men siden modelleringen av nyttetap knyttet til endringer i BMI ikke er utforsket i samme publikasjon, antar Legemiddelverket at modelleringen av BMI ikke er validert utover at Novo Nordisk viser til NICE sin vurdering.

Legemiddelverket ser at nyttetap i forbindelse med økning i BMI allerede er tatt høyde for i analysen ved at vekt inngår som risikofaktor i UKPDS-ligningen for CHF, som igjen inngår i flere av de andre ligningene. Å eksplisitt modellere nyttetap knyttet til økt BMI, utover det som allerede er inkludert i modellen, vil medføre en dobbelttelling av nyttetap som er svært vanskelig å tallfeste.

Novo Nordisk har ikke levert langtidsdata som støtter at vektreduksjonen holder seg stabil så lenge pasientene går på behandling. Pasientene som går på sitagliptin antas å gå på behandling i om lag 8 år sammenlignet med 10 år for pasientene som går på semaglutid, og begge grupper har en varig vektreduksjon så lenge de er på behandling.

På bakgrunn av ovennevnte, fjerner Legemiddelverket nyttetapet på -0,006 per enhet økning i BMI fra analyse 2. Legemiddelverket støtter likevel at BMI kan ha relevante innvirkninger på baseline helse relatert livskvalitet, noe som er demonstrert i en rekke studier, blant annet av Beudet et al (18). Legemiddelverket har derfor valgt å legge til grunn baseline nytte fra UKPDS-2-studien, 0,785, i tråd med det som ble anvendt i metodevurderingen av Ozempic (29). Fordelen med å benytte denne verdien er at ligningssettene IHE-modellen bygger på, samt mange av nyttetapsvektene anvendt i analysen, er hentet fra samme studie (UKPDS), noe som styrker konsistensen i analysen (19, 29). Studiepopulasjonen i UKPDS har en snittalder på 62 år, hvilket er i tråd med antatt snittalder på pasienter i norsk klinisk praksis som er aktuelle for behandling med peroral semaglutid.

2.3.3 Økonomisk analyse

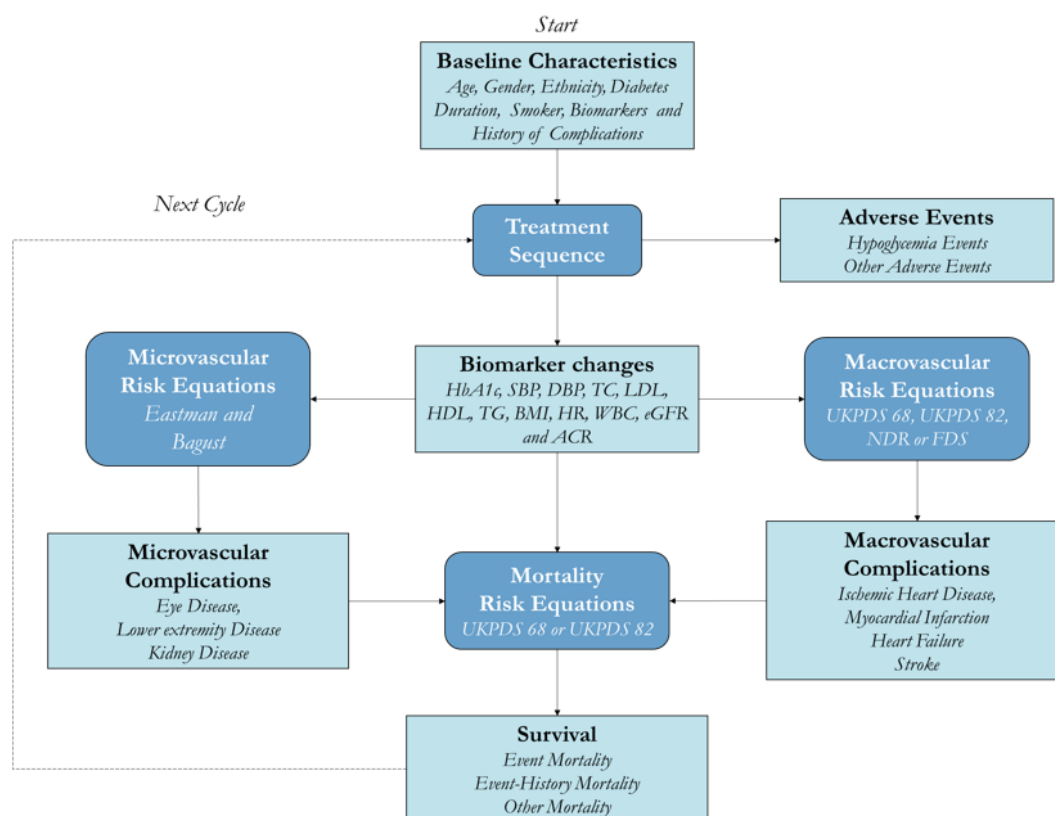
I den økonomiske analysen sammenlignes peroral semaglutid med sitagliptin til behandling av T2DM i en kostnad per QALY-analyse (CUA). Dette er en analyse som tar sikte på å beregne merkostnad i forhold til vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

2.3.3.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

Modellen er en oppdatert versjon av modellstrukturen som ble brukt i metodevurderingen av Ozempic (15). Den er basert på en modell som Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) tidligere har utviklet, og er en Markov-modell for å simulere forløpet av T2DM i en pasientkohort over tid.

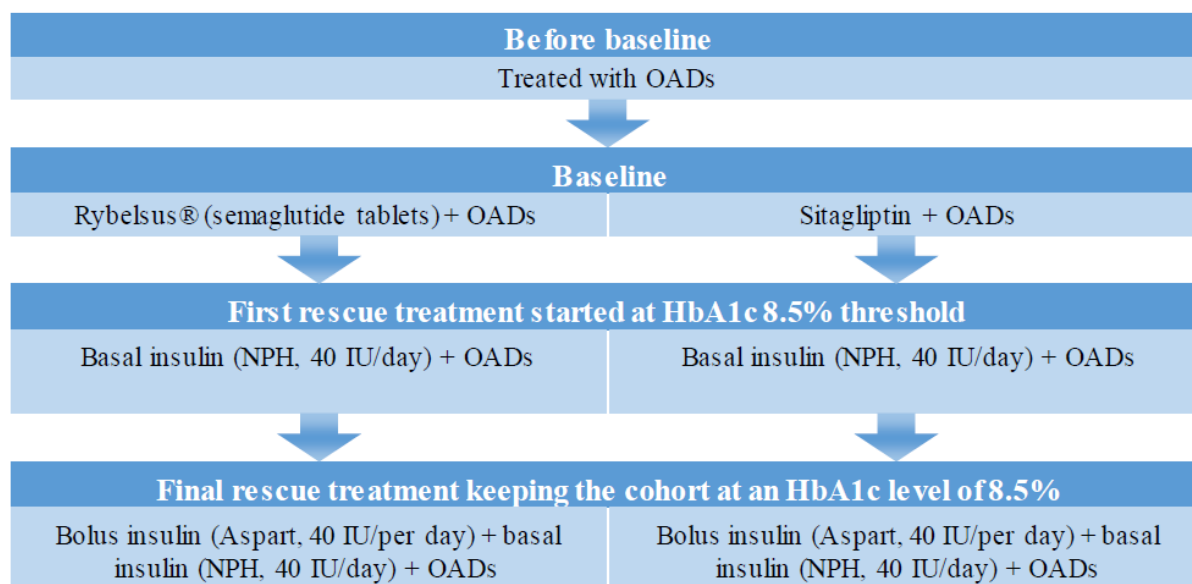
Den overordnede modellstrukturen vises i Figur 7 under. Modellen har fokus på mikro- og makrovaskulære komplikasjoner som følge av T2DM. Dette modelleres ved hjelp av to parallelle Markov-kjeder. Markov-kjeden for mikrovaskulære komplikasjoner består av 120 helsetilstander (kombinasjoner av ulike grader av retinopati, nefropati og nevropati), mens Markov-kjeden for makrovaskulære komplikasjoner består av 100 helsetilstander (kombinasjoner av ulike grader av iskemisk hjertesykdom (IHD), hjerteinfarkt (MI), hjerneslag og kongestiv hjertesvikt (CHF)). 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, BMI, m.m.). Disse biomarkørverdiene er hentet fra PIONEER 3. Modellen tillater endring av alle biomarkørene.



Figur 7: Overordnet modellstruktur. Kilde: Novo Nordisk.

Påfølgende behandling

Når blodsukkeret ikke lenger er tilstrekkelig kontrollert av sitagliptin/semaglutid, seponeres behandlingen. I modellen er det lagt inn påfølgende behandling som er lik mellom behandlingsarmene, se forløpet i Figur 8. Behandlingen består primært av insulin, og parametere informeres av en ekstern studie, ADOPT 2006 (30).



Figur 8: Behandlingsforløp for begge behandlingsarmer i løpet av tidshorisonten i analysen. Kilde: Novo Nordisk

Mikro- og makrovaskulære komplikasjoner

For mikrovaskulære hendelser har Novo Nordisk benyttet seg av risikoligninger for retinopati, nefropati og neuropati fra hhv. Eastman et al. (31), Brown et al. (32) og Bagust et al. (33). Modellen bruker disse ligningene til å estimere overgangssannsynligheter for helsetilstandene som utgjør de mikrovaskulære komplikasjonene. Ligningene er avhengig av følgende parametere: varighet av T2DM, HbA1c, systolisk blodtrykk (SBP) og etnisitet.

For å estimere overgangssannsynligheter for makrovaskulære komplikasjoner er ligninger fra UKPDS-OM-2 anvendt (29). Det brukes separate risikoligninger for IHD, første MI, påfølgende MI, første slag, påfølgende slag og CHF for å estimere overgangssannsynligheter for makrovaskulære helsetilstander. Det er i tillegg lagt inn mulighet for å endre ligningssettet til enten UKPDS-OM-1 (19) eller basert på svenske registerdata (34). Ligningene er avhengig av følgende parametere: HbA1c, SBP, lipider og BMI. Se Tabell 21 for en oversikt over parameterne.

Mortalitetsrater

Modellen bruker fire gjensidig ekskluderende risikoligninger for død basert på UKPDS 82-data (29):

- 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 1) og 3) brukes Gompertz overlevelsesh funksjoner (død uten hendelse inneværende år) og

for ligning 2) og 4) brukes log-logistiske overlevelsesfunksjoner (død med hendelse inneværende år). Det er mulighet for å endre risikoligningene fra å være basert på UKPDS 82 til UKPDS 68-data. Flere av parameterne som inngår i risikoligningene for makrovaskulære komplikasjoner inngår også i risikoligningene for død.

Bivirkninger

Modellen har inkorporert ligninger for forekomsten av bivirkninger og forekomsten av ikke-alvorlige og alvorlige hypoglykemier basert på PIONEER 3 (se Tabell 19 for detaljer).

Tabell 21: Mikro- og makrovaskulære parametere inkludert i modellen

Microvascular Complications	Macrovascular Complications
Background Retinopathy	Myocardial Infarction
Proliferate Retinopathy	Stroke
Macular Edema	Cardiovascular Disease (Myocardial Infarction and Stroke)
Severe Visual Loss	Myocardial Infarction (subsequent)
Symptomatic Neuropathy	Stroke (subsequent)
Peripheral Vascular Disease	Ischemic Heart Disease
Lower Extremity Amputation	Heart Failure
Microalbuminuria	
Microalbuminuria	
End Stage Renal Disease	

Tabell 22: Oppsummering av kildematerialet anvendt i modellen

Parameter	Kilde
Baseline pasientkarakteristika	PIONEER 3
Baseline prevalens av komplikasjoner	PIONEER 3
Behandlingseffekt / utfallsmål for semaglutid & sitagliptin	PIONEER 3
Bivirkninger og hypoglykemiske hendelser	PIONEER 3
Baseline nyttevekt	Sun et al. 2012 & Burstrøm et al. 2001
Nyttetap forbundet med komplikasjoner & bivirkninger	Beaudet et al. Clarke et al. Vega Hernandez et al.
Mikrovaskulære hendelser	Bagust A et al. 2001 Eastman RC et al. 1997
Makrovaskulære hendelser	UKPDS 82
Påfølgende redningsbehandling	ADOPT 2006
Mortalitetsrater	UKPDS 82

Legemiddelverkets vurdering

Markov kohort-modellering er en vanlig og veletablert metode ved helseøkonomiske analyser. For T2DM er mikrosimulering (simulering 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 kohortnivå. Kohort-modellen mister noe nøyaktighet, men dette kompenseres med en mye raskere modell. En kortere kjøringstid letter arbeidet med validering av modellen og kjøring av sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket vurderer at det kan være hensiktsmessig med kohort-modellering av T2DM, selv om man mister noe nøyaktighet. Lundqvist et al. demonstrerte at resultater fra en kohort-modell 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.

Modellen er tidligere vurdert av Legemiddelverket i metodevurderingen av Ozempic, og særlig ett problem ble løftet. Modellering av nyttevekter og kostnader knyttet til hver enkelt helsetilstand kan medføre overestimering av disse effektene i lengden. Når pasientene forblir i de enkelte helsetilstandene som karakteriseres av at enkelte hendelser har inntruffet vil det medføre en livslang kostnad og nyttetap. Dette ble utforsket gjennom scenarioanalyser utført av Novo Nordisk på forespørsel av Legemiddelverket i metodevurderingen av Ozempic, og resultatene ga støtte til bekymringen om at modellen overestimerer nyttetap og kostnader til en viss grad. Dette er ikke noe Legemiddelverket har vurdert da overestimeringen er vanskelig å tallfeste, men er noe som sannsynligvis vil gå ut over den behandlingen med størst forekomst av uønskede hendelser som medfører kostnader og nyttetap. Betydningen av risikoligninger for komplikasjoner demonstreres i en sensitivitetsanalyse i Tabell 29.

Modellen og tilhørende ligninger som baserer seg på eksterne kilder har tidligere vært vurdert og validert eksternt opp mot 12 andre studier relatert til diabetes (28). Det ble konkludert at modellen gjenskapte mye av de observerte dataene i studiene og ble dermed ansett som solid og med god prediktiv evne. Studien ble utført av svenske forskere ved Det svenske instituttet for helseøkonomi i Lund og Institutt for klinisk forskning ved Lunds universitet, med finansiering av Novo Nordisk.

Legemiddelverket anvender modellstrukturen og benytter seg av de samme kildene som Novo Nordisk for å informere overgangssannsynligheter.

2.3.3.1.1 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.

2.3.3.2 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader

Årlige kostnader for peroral semaglutid er basert på firma sitt pristilbud (tilbudt maks AUP ekskl. mva.).

Anskaffelseskostnaden for legemidler utenom peroral semaglutid er basert på maks AUP ekskl. mva. for legemidlene, og er presentert i Tabell 23. Årlige kostnader ble beregnet ved å dele pakningskostnader på antall daglige doser hver pakning inneholder, og multiplisert med 365 dager per år. Legemiddelverket har oppdatert prisene til å reflektere dagens maks AUP per april 2021.

Tabell 23: Oversikt over legemiddelkostnader i modellen

Legemiddel	Formulering	Dosering	Pakningsstørrelse	Pakningspris (NOK), Maks AUP	Årlige kostnader (NOK), Maks AUP ekskl. mva.
Rybelsus® (semaglutide tabletter)	Tablett	14 mg /dag	-	-	12 088
Sitagliptin	Tablett	100 mg/dag	9 800 mg	1 482,3	4 419,7
Metformin	Tablett	2000 mg /dag	180 000 mg	169,60	551
Bolus insulin (Aspart) NovoRapid Flexpen	Subkutan injeksjon	40 IU /dag	1 500 IU	446,3	3 477,5
Basal insulin (NPH) Insulatard FlexPen	Injeksjonsvæske	40 IU /dag	1 500 IU	369,1	2 874,6

Kostnader for behandling av bivirkninger og mikro- og makrovaskulære komplikasjoner

Tabell 24 viser alle komplikasjonene som inngår i modellen med tilhørende årlige kostnader. Kostnadene er hovedsakelig basert på Innsatsstyrt finansiering/DRG-koder (35) og antakelser fra NorCad-modellen (36), og er inflasjonsjustert. I analysen brukes det løpende kostnader for komplikasjoner med en fast kostnad per år for de ulike tilstandene. For hypoglykemiske hendelser og bivirkninger er det lagt in en kostnad per episode som inntreffer.

Novo Nordisk skiller mellom ikke-alvorlige og alvorlige hypoglykemier. For kostnader ved ikke-alvorlig hypoglykemi oppgir de som kilde Normaltariffen 2019. For alvorlig hypoglykemi, benyttes enhetskostnad fra Jönsson et al. (37).

Tabell 24: Kostnader for komplikasjoner og bivirkninger (kilde: Novo Nordisk)

State of complication	Costs		Source
	Event cost	State cost	
Eye disease			
Background Retinopathy	0	1 206	DRG 9020 [36]
Proliferative Retinopathy	35 143	1 206	DRG 47 [36]
Macular Edema	48 048	1 206	DRG 294 [36]
Proliferative Retinopathy & Macular Edema	48 048 b	1 206	DRG 294 [36]
Severe Visual Loss	97 356	1 094	[38]

Lower-extremity disease			
Symptomatic Neuropathy	47 400 c	0	DRG 18, DRG 19 [36]
Peripheral Vascular Disease (PVD)	67 347	56 956	[39]
Lower Extremity Amputation (LEA)	239 167	1 652	DRG 285 & DRG 910A [36]
Kidney disease			
Microalbuminuria	0	4 095	[40-42]
Macroalbuminuria	0	1 986	[40-42]
End Stage Renal Disease (ESRD)	0	593 827	DRG 317, STG MS01 [36]
Macrovascular complications			
Ischemic Heart Disease (IHD)	101 399	2 907	[41]
Myocardial Infarction (MI)	150 501	4 006	[41]
Stroke	217 563	2 908	[41]
Heart Failure	34 260	7 111	[41, 43]
Hypoglycemic events			
None-severe	282	-	[44]
Severe	3 630	-	[44]
Other adverse events			
Nausea	173	-	[1]
Vomiting	173	-	[1]
Diarrhea	162	-	[1]

Øvrige behandlingskostnader

Øvrige behandlingskostnader består av kostnader som går til ekstrautstyr som sprøyter til injeksjon, teststriper og lansetter (Tabell 25). Kostnadene er hentet fra Helfo (38).

Tabell 25. Behandlingskostnader (Kilde: Novo Nordisk)

Komponent	Antall daglige doser per pakning	Pris per pakning eks. mva
Nåler	100	102,40
Teststrips	50	241,2
Lansetter	200	105,60

Komponent	Intervensjon	Komparator	Insulinbehandling	
	Rybelsus® (semaglutide tablets)	Sitagliptin	Insulin NPH (40 IU)	Insulin Aspart (40 IU)
Nåler	-	-	374	1 122
Teststrips og lansetter	-	-	1 955	5 864
Andre antidiabetika	551	551	551	551

Komponent	Intervensjon	Komparator	Redningsbehandling med insulin		
	Rybelsus® (semaglutide tablets)	Sitagliptin	Insulin NPH (40 IU)	Insulin Aspart (40 IU)	Insulin NPH + Insulin Aspart
Legemiddelkostnad	12 088	4 419,7	2 874,6	3 477,5	6 352,1
Nåler	-	-	374	1 122	1 496
Teststrips og lansetter	-	-	1 955	5 864	7 819
Andre antidiabetika	551	551	551	551	551
Totale årlige kostnad for behandlingsregime	12 639	4 971	5 755	11 015	16 218

Legemiddelverkets vurdering

Majoriteten av kildene for kostnader er de samme som Novo Nordisk la til grunn i metodevurderingen av Ozempic, men oppdatert til å reflektere dagens kostnader. I metodevurderingen av Ozempic mente Legemiddelverket at det er noe usikkerhet knyttet til bruken av DRG-koder og NorCad-modellen som kilde for kostnadene. Kostnadene for hypoglykemiske hendelser er av liten betydning, selv om det er usikkerhet knyttet til størrelsen på kostnadene. I metodevurderingen av Ozempic hadde dette mer å si for resultatet, og ble derfor drøftet mer inngående (15).

Det er én forskjell i modelleringen av kostnader i nåværende modell, sammenlignet med modellen for Ozempic som Legemiddelverket har bedt Novo Nordisk om å utdype i nærmere detalj. I Ozempic ble kostnadene modellert med en sats for året de ulike hendelsene knyttet til komplikasjoner inntreffer og en påfølgende sats for årene etter at hendelsene har inntruffet. I nåværende analyse har firma endret strukturen til at det er en sats per hendelse per år tilbrakt i en helsetilstand. Legemiddelverket har mottatt en forklaring fra firma for denne endringen, der det opplyses at endringen ikke skal være av betydning for resultatene. Dette er ikke noe Legemiddelverket har

justert for, men det er i stedet gjort en generell helhetsvurdering av betydningen kostnadene har for analysen.

Etter å ha oppdatert analysen til å inkludere effektendepunkter som reflekterer annen tilleggsbehandling pasientene går på, er det gjort en vurdering av om kostnadene til tilleggsbehandlingen også bør oppdateres. Annen tilleggsbehandling med metformin og sulfonylureaderivater var godt balansert på tvers av behandlingsarmene i PIONEER 3, men fordi det antas at behandlingsslengden mellom armene varierer, kan kostnadene for tilleggsbehandling gi utslag i IKER. Imidlertid mangler man data på hvor lenge pasientene i studiearmene går på de ulike tilleggsbehandlingene før de begynner på insulin, og dette kan være uavhengig av hvor lenge pasientene går på semaglutid/sitagliptin. For å unngå å inkorporere mer usikkerhet i analysen godtar Legemiddelverket at kostnadene for tilleggsbehandlingene er like på tvers av behandlingsarmer og over hele tidshorisonnten.

På generelt grunnlag er kostnader knyttet til øvrige innsatsfaktorer av liten betydning for analysen sammenlignet med legemiddelkostnaden. Legemiddelverket bruker de samme kostnadene som Novo Nordisk i egne analyser.

2.3.3.4 Resultater

Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader og effekt ved behandling med peroral semaglutid 14 mg sammenlignet med kostnader og effekt ved behandling med sitagliptin 100 mg for pasienter med T2DM.

2.3.3.4.1 Novo Nordisk sin analyse

Resultater fra base case analysen til Novo Nordisk, når legemiddelpriser er basert på tilbudt refusjonspris ekskl. mva., er vist i Tabell 26.

Tabell 26: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Peroral semaglutid	Sitagliptin	Differanse
Totale kostnader	549 904	521 226	28 678
Totale QALYs	8,301	8,066	0,235
Totale leveår	13,622	13,544	0,077
Merkostnad per vunnet QALY			121 803
Merkostnad per vunnet leveår			372 442

2.3.2.3.4.2 Legemiddelverkets analyse

Tabell 27: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Per pasient. Basert på oppdatert pristilbud for semaglutid (ekskl. mva.). Diskonterte tall.

	Peroral semaglutid	Sitagliptin	Differanse
Totale kostnader	487 277	444 925	42 352
Totale QALYs Totale leveår	8,10 12,422	7,99 12,356	0,103 0,067
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			412 689 636 773

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i foregående kapitler har Legemiddelverket gjort en egen analyse (Tabell 27). Endringer i forutsetninger som er gjort i Legemiddelverkets analyse er presentert stegvis i Tabell 28. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER) når Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignes med base case analysen til Novo Nordisk. Legemiddelverket har gjort følgende endringer:

- Effektdata basert på «treatment policy estimand» fra uke 78 i stedet for «trial product estimand» fra uke 52
- Inklusjon av ikke-signifikante effektresultater
- Alder ved modellstart endret fra 58 år til 62 år
- Baseline nyttevekt er justert for helsenytte knyttet til BMI
- Nyttetap for pasienter med BMI > 25 kg/m² fjernet fra modellen
- Aldersjustering av nyttevekter endret iht. Legemiddelverkets retningslinjer
- Oppdatering av legemiddelpriser til å reflektere maks AUP ekskl. mva. per april 2021

Tabell 28: Stegvis endringer fra Novo Nordisk sin analyse til Legemiddelverket sin analyse.

Forutsetning	Novo Nordisk Basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i IKER (NOK/QALY)
Effektutfall	«Trial product estimand», uke 52	«Treatment policy estimand», uke 78	2.3.2.4 Utfallsmål	+ 158 638
Inklusjon av sekundære utfallsmål	Kun de som viste signifikant forskjell	Alle, også ikke- signifikante utfallsmål	2.3.2.4 Utfallsmål	- 17 007
Alder ved modellstart	58 år	62 år	2.3.1.1 Pasientpopulasjonen	+ 36 110
Baseline nyttevekt	0,89	0,785	2.3.2.4 Utfallsmål	+ 14 861

Nyttetap ved BMI >25 kg/m ²	Inkludert	Ikke inkludert	2.3.2.4 Utfallsmål	+146 857
Aldersjustering	Jevn nedgang i baseline nytte på 1.7% i per år	Justering iht. Stavem et al.	2.3.2.4 Utfallsmål	- 30 027
Oppdatering av legemiddelpriser	Priser som gjaldt ved innsendelse av dokumentasjon ved starten av 2020	Gjeldende priser per april 2021	2.2.2.2 Kostnader (legemiddelkostnader)	-18 000

2.3.2.3.4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjort følgende sensitivitets- og scenarioanalyser:

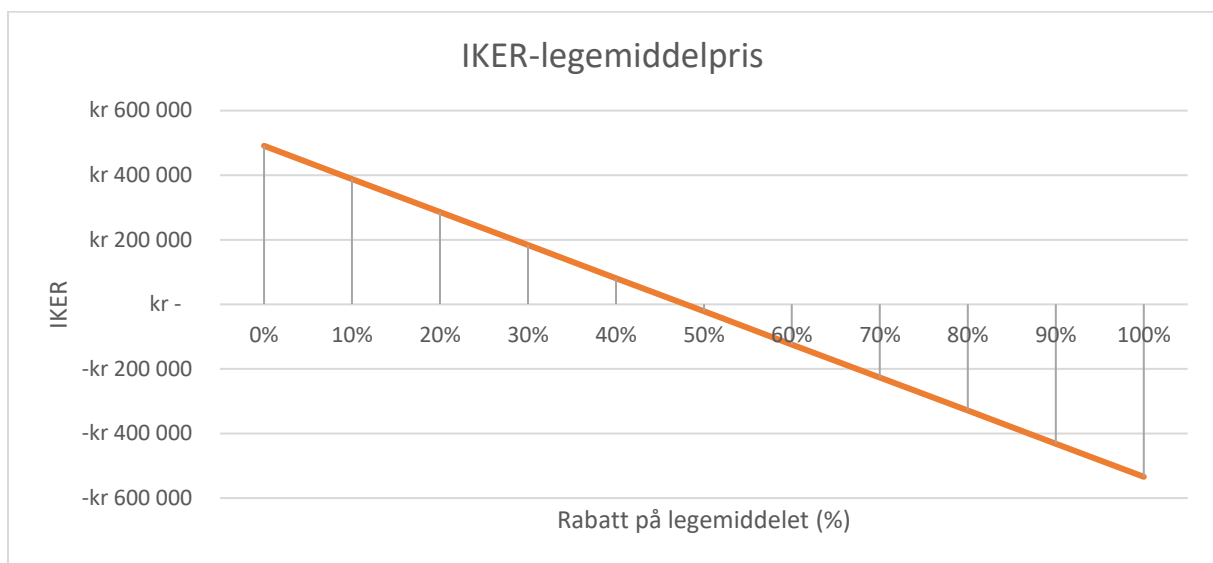
Tabell 29: Sensitivitetsanalyser utført av Legemiddelverket med dagens pristilbud for semaglutid.

Forutsetning	Legemiddelverkets analyse	Sensitivitetsanalyse	IKER i scenario
Legemiddelverkets hovedanalyse	-	-	412 689 NOK
Tidshorisont	40 år	10 år	1 205 880 NOK
		20 år	524 136 NOK
Estimat for effektutfall	«Treatment policy estimand», uke 78	«Trial product estimand», uke 78	215 226 NOK
Antall effektutfall inkludert	Signifikante og ikke-signifikante effektutfall	Kun signifikante effektutfall	431 235 NOK
Kilde for mortalitetsrater og riskoligninger	UKPDS 82	UKPDS 68	505 605 NOK
Aldersjustering	Justering iht. Stavem et al.	Jevn nedgang i baseline nytte på 1.7% i per år	441 424 NOK
Daglig dosering av p.o. semaglutid	14 mg	7 mg	954 900 NOK

Legemiddelverket trekker fram to parametere i analysen som har vært spesielt drøftet av hensyn til betydning for resultatet; doseringen av peroral semaglutid og valg av estimand for effektutfall. Disse har vært drøftet i foregående kapitler, men gitt den betydelige økningen i IKER som følge av 7 mg dosering av semaglutid, har Novo Nordisk benyttet seg av effektestimater fra PIONEER 7 for å reflektere betydningen av fleksibel dosering i den helseøkonomiske modellen. Resultatene viste at fleksibel dosering av peroral semaglutid bestemt av individuell tilpasning for oppnåelse av best effekt og toleranse, sammenlignet med 100 mg sitagliptin, ga sammenlignbare resultater for kostnadseffektivitet med nåværende analyse. Selv om pasientpopulasjonene på tvers

av PIONEER 3 og PIONEER 7 ikke er direkte overlappende (17), ser ikke Legemiddelverket behov for å gå nærmere inn på betydningen av usikkerheten som følge av faktisk dosering av semaglutid i klinisk praksis.

Sensitivitetsanalysen viser at det er ytterligere parametere som har stor betydning for resultatet, selv om disse ikke har vært drøftet like inngående som ovennevnte parametere. Utslaget i IKER som følge av endring i tidshorisont forklares med at den inkrementelle forskjellen i kostnader er størst de første ti årene, mens en betydelig andel av gevinster i HRQoL påløper etter de ti første årene. Når det gjelder valget av kilde for risiko- og mortalitetsrater, var det relevant å utforske resultatet av å legge til grunn UKPDS 68 fordi denne kom bedre ut i en valideringsstudie av den helseøkonomiske modellen (28). Legemiddelverket benytter seg likevel av UKPDS 82 fordi kilden er basert på nyere data og er i tråd med hva som ble lagt til grunn i metodevurderingen av Ozempic.



Figur 9: Pris-IKER kurve med maks AUP ekskl. mva.

2.3.2.3.4.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Med tilbudt refusjonspris (ekskl. mva.) for peroral semaglutid er merkostnad sammenlignet med sitagliptin (maks AUP ekskl. mva.):

- 413 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 637 000 NOK per vunnet leveår

3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at Rybelsus 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.

I metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon vises budsjettkonsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett.

Forutsetninger for komparator og markedstrender

På bakgrunn av klinikerinnspill har Legemiddelverket inkludert SGLT2-hemmere, GLP-1-analoger, SU og DPP4-hemmere som relevante komparatorer i budsjettkonsekvensanalysen. Analysen tar høyde for videre utvikling i fremtidige markedsandeler gjennom bruk av historiske data fra Reseptregisteret, samt innspill kliniske eksperter har kommet med underveis i saksbehandlingen. De siste årene har det vært en betydelig utvikling i bruken av ulike blodsukkersenkende legemidler, og det forventes at denne utviklingen vil vedvare de kommende årene (39). De neste fem årene legges det derfor til grunn en gjennomsnittlig økning på om lag 6 000 nye brukere årlig, som er sammenlignbart med den gjennomsnittlige årlige økningen siden 2013 (39). For de enkelte legemiddelklassene antas det en særlig vekst i bruken av SGLT2-hemmere og GLP-1-analoger, utflating for DPP4-hemmere og nedadgående trend i bruken av SU.

Legemiddelverket har bedt klinikere om innspill når det gjelder hvilke andeler av *eksisterende* brukere i de ulike antidiabetikaklassene som trolig vil fortrenses av Rybelsus, og hvilke andeler av *fremtidige* brukere over de neste fem årene som vil fortrenses av Rybelsus. For å gi et bedre informasjonsgrunnlag har spørsmålene vært supplert med brukertall for eksisterende brukere av de ulike klassene fra året før, samt økningen/reduksjonen i antall brukere fra det siste året. Klinikernes svar er varierende når det kommer til størrelsen på andeler i ovennevnte klasser som vil fortrenses av Rybelsus de kommende årene, men det var konsistente oppfatninger om at Rybelsus vil være et aktuelt behandlingsalternativ for nåværende og fremtidige brukere på tvers av alle klasser av antidiabetika, samt eksisterende og nye brukere.

Analysen tar ikke høyde for eventuelle patentutløp de nærmeste årene, endringer i priser eller ekstra utgifter til administrering av enkelte preparater (nåler ol.).

Novo Nordisk har levert tre ulike budsjettkonsekvensanalyser som er beskrevet nærmere i Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Diskusjon

Legemiddelverket har utforsket flere scenarioer for budsjettkonsekvenser ved innvilget refusjon av Rybelsus. Analysen er sensitiv for endringer i hvilke markedsandeler Rybelsus tar fra andre klasser av antidiabetika enn GLP-1-analoger. Dette kommer av at behandlingskostnaden for Rybelsus og andre GLP-1-analoger på markedet er betraktelig høyere enn andre klasser av antidiabetika. I tillegg har de lavere prisede klassene store markedsandeler i dag, noe som medfører betydelige økninger i kostnader for folketrygden dersom disse legemiddelklassene fortrenses av Rybelsus. I 2020 omfattet GLP-1-analoger 22 % av markedet for tilleggsbehandling av T2DM (utenom insuliner og metformin), men sto for over halvparten av omsetningen i det samme markedet (Tabell 30). Dette er grove

beregninger – men gir et bilde av kostnadsnivået til GLP-1-analoger sammenlignet med de andre legemiddelklassene.

Tabell 30: Oversikt over markedsandeler og gjennomsnittlig behandlingskostnad for de ulike klassene av antidiabetika per 2020 (kilde: Farmalog)

	Markedsandel i årlige DDD	Gjennomsnittlig årlig behandlingskostnad (maks AUP inkl. mva)	Markedsandel i omsetning
DPP4-hemmere	23 %	kr 5 529	19%
SGLT2-hemmere	31 %	kr 6 191	27%
GLP1-analoger	22 %	kr 16 005	52%
Sulfonylureaderivater	25 %	kr 657	2%

Markedet for blodsukkersenkende legemidler er preget av rask utvikling og omstilling avhengig av hvilke nye preparater som blir tilgjengelig og oppdateringer i behandlingsretningslinjer. Etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Ozempic (subkutan semaglutid) har man oppdaterte tall som viser at markedsopptaket går betydelig raskere i det norske markedet enn forventet da preparatet ble metodevurdert i 2019. Allerede i 2020 (som tilsvarte det *første* året i analysen) har Ozempic oppnådd like mange brukere (om lag 15 000) som det ble forventet at ville skje i løpet av det fjerde året i budsjettberegningene i metodevurderingen (16). Legemiddelverket mener at på bakgrunn av tidligere erfaring er det ikke urimelig å anta at Rybelsus vil kunne oppnå en vesentlig markedsandel på kort tid.

Alle klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt var tydelige på at det var krevende å ta stilling til Rybelsus sin fremtidige markedssituasjon, og oppga varierende grad av markedsandeler Rybelsus kan antas å fortrenge fra de andre legemiddelklassene. Imidlertid ser man konsistens i tilbakemeldingene når fire av fem klinikersvar resulterer i budsjettkonsekvenser som overstiger 100 millioner kroner innen det femte budsjettåret. Scenarioet som gir budsjettkonsekvenser under 100 millioner kroner baserer seg på anslag fra én kliniker som var tydelig på at hen ikke har spesialistkompetanse innen feltet, og hadde erfaring med et begrenset antall pasienter med T2DM. Legemiddelverket presenterer likevel alle scenarioer, selv om det er tillagt større vekt på anslagene fra klinikere med spesialkompetanse innen feltet og som jobber med utformingen av behandlingsretningslinjer.

Grunnet usikkerhet knyttet til *hvor mye* budsjettkonsekvensene vil overstige 100 millioner kroner, ble det besluttet å legge til grunn et intervall mellom gjennomsnittet av alle klinikerne sine anslag og anslag fra en kliniker med nøkkelrolle i fagmiljøet og som har bidratt i tidligere metodevurderinger. Sistnevnte kliniker leverte kun anslag for det første budsjettåret og Legemiddelverket har valgt å fremskrive disse markedsandelene til det femte budsjettåret, selv om det er normalt at markedsandeler øker etter det første året. Alle scenarioer, inkludert firma sine egne anslag, er presentert i Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over, samt Legemiddelverkets estimat av antall pasienter som kan være aktuelle for behandling (Appendiks 2: Budsjettberegninger), har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Rybelsus (peroral semaglutid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens som ligger i et sted mellom 146 - 237 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Det forventes at budsjettkonsekvensene vil overstige Legemiddelverkets fullmaksgrense innen det femte budsjettåret, men det er ikke mulig å konkludere med nøyaktig hvor mye. Det tas forbehold om at budsjettkonsekvensene kan øke etter det femte budsjettåret også. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

4 Oppsummering

Peroral semaglutid er den første godkjente perorale GLP-1-analogen for pasienter med utilstrekkelig kontrollert T2DM. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen utført vurderinger av effekt, sikkerhet og ressursbruk av peroral semaglutid mot to ulike komparatorer; gjennom en kostnadsminimeringsanalyse mot Ozempic (subkutan semaglutid) (analyse 1) og gjennom en kostnad per QALY-analyse mot Januvia (sitagliptin) (analyse 2).

I Novo Nordisk sin opprinnelige innsending ble det levert en kostnadsminimeringsanalyse for peroral semaglutid sammenlignet med subkutan semaglutid med den begrunnelsen at peroral semaglutid i hovedsak vil erstatte andre GLP-1-analoger. Etter innspill fra norske klinikere kom det imidlertid frem at det er konsensus om at en betydelig andel av *alle* legemiddelklasser som brukes som tilleggshandling ved utilstrekkelig kontrollert T2DM vil kunne bli erstattet av peroral semaglutid hvis denne innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Dette forklares med at peroral semaglutid er det første perorale alternativet av GLP-1-analoger, noe de fleste brukerne foretrekker framfor en subkutan injeksjon. Til nå har en viktig barriere for å ta i bruk denne medikamentgruppen vært administrasjonsformen, dvs. daglige eller ukentlige subkutane injeksjoner. Videre har GLP-1-analoger gode effektdata på reduksjon av HbA1c og vekt, noe som kan være enda et insentiv for å velge dette preparatet. I den senere tid har det også kommet dokumentasjon på at GLP-1-analoger reduserer risikoen for hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død hos T2DM pasienter med etablert hjerte-/karsykdom (40). Dette vil trolig medføre at GLP-1-analoger i fremtiden vil bli brukt tidligere i behandlingsforløpet hos utvalgte pasientgrupper med T2DM.

Det er usikkert hvilke legemidler som i størst grad vil bli erstattet av peroral semaglutid utenom GLP-1-analoger, men klinikere trekker særlig frem DPP4-hemmere. På forespørsel fra Legemiddelverket leverte derfor Novo Nordisk en analyse der peroral semaglutid sammenlignes med Januvia (sitagliptin).

Legemiddelverket har vurdert nytte:

For sammenligningen av peroral semaglutid og subkutan semaglutid finnes det ikke direkte sammenlignende studier, og Novo Nordisk har levert flere indirekte sammenligninger. Legemiddelverket støtter seg til TLVs vurderinger at det er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil vil være tilnærmet like for peroral semaglutid og subkutan semaglutid, gitt at HbA1c-nivå og legemiddeldosering følges opp hos den enkelte pasient i klinisk praksis.

Dokumentasjonen for relativ effekt av peroral semaglutid og sitagliptin kommer fra den randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien Pioneer 3, som inkluderte pasienter med utilstrekkelig kontrollert T2DM med en gjennomsnittlig HbA1c på rundt 8,3 % og en gjennomsnittlig BMI på 32 kg/m². Dokumentasjon fra head-to-head studien viste at semaglutid ga statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer i HbA1c og vekt.

Novo Nordisk har brukt «trial product estimand» for effektdata fra Pioneer 3 i innsendt helseøkonomisk analyse. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, skal den helseøkonomiske modellen gi en best mulig beskrivelse av sykdomsforløpet og gjenspeile norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor brukt «treatment policy estimand», som ligner mer på intention-to-treat prinsippet, i egne analyser. «Treatment policy estimand» inkluderer også effekten av eventuell annen behandling, og gjenspeiler dermed i større grad klinisk praksis.

Videre har Novo Nordisk brukt effektestimater fra uke 52 i PIONEER 3 i den helseøkonomiske analysen. Tidshorisont i analysen er 40 år (livstidsperspektiv). Siden det finnes effektdata fra et senere tidspunkt i Pioneer 3 (uke 78), har Legemiddelverket brukt dette i egne analyser da dette gir en bedre representasjon av langtidseffekt av intervensjon og komparator.

Anbefalt daglig vedlikeholdsdose av peroral semaglutid er 7 mg eller 14 mg. I klinisk praksis vil legen vurdere hvilken vedlikeholdsdose pasienten bør ha, basert på målinger av HbA1c og bivirkninger. En svakhet ved studiedesignet i PIONEER 3 er derfor at det ble brukt fast dosering i de tre semaglutid-armene, hhv. 3 mg, 7 mg og 14 mg. Det kan derfor tenkes at effekten er underestimert i 7 mg-armen, mens effekt og bivirkninger er overestimert i 14 mg-armen i denne studien, sammenlignet med klinisk praksis hvor doseringen justeres individuelt. I PIONEER 7 var doseringen av semaglutid fleksibel, og etter 52 uker var det 9 % av pasientene som fikk 3 mg semaglutid, 30 % fikk 7 mg og 59 % fikk 14 mg. Det var altså 14 mg som var den mest brukte doseringen. Legemiddelverket har, som Novo Nordisk, brukt resultatene fra 14 mg-armen i PIONEER 3 i analyse 1. Resultater ved bruk av effektdata fra 7 mg-armen er utforsket i en scenarioanalyse, og gir en økning i IKER på over 550 000 NOK sammenlignet med Legemiddelverkets analyse 1. Denne scenarioanalysen gir ikke et troverdig resultat siden effekten i 7 mg-armen trolig er underestimert sammenlignet med effekten som forventes av peroral semaglutid i klinisk praksis. Gitt den betydelige økningen i IKER som følge av 7 mg dosering av semaglutid, har Novo Nordisk benyttet seg av effektestimater fra PIONEER 7 for å reflektere betydningen av fleksibel dosering i den helseøkonomiske modellen. Resultatene viste at fleksibel dosering av peroral semaglutid bestemt av individuell tilpasning for oppnåelse av best effekt og toleranse, sammenlignet med 100 mg sitagliptin, ga sammenlignbare resultater for kostnadseffektivitet med nåværende analyse. Selv om pasientpopulasjonene på tvers av PIONEER 3 og PIONEER 7 ikke er direkte overlappende (17), ser ikke Legemiddelverket behov for å gå nærmere inn på betydningen av usikkerheten som følge av individuell dosering av semaglutid i klinisk praksis.

Novo Nordisk har modellert en sammenheng mellom BMI og helserelatert livskvalitet. Det finnes litteratur som støtter at det er en invers sammenheng mellom BMI og helsenytte (18, 26, 41), og Legemiddelverket har nedjustert nyttevekten ved baseline i egne analyser for å ta høyde for dette. Når det gjelder å tallfeste sammenhengen mellom en større eller mindre endring i BMI og helsenytte, mangler man imidlertid god nok forskning på dette (26). Novo Nordisk viser til andre analyser som har validert en lineær sammenheng mellom nytte og endringer i BMI, men disse analysene er av flere årsaker ikke overførbare til den innsendte helseøkonomiske modellen, se Legemiddelverkets vurdering i kapittel 2.1.2.4. Legemiddelverket har derfor fjernet nyttetapet på -0,006 per enhet økning i BMI > 25 kg/m² i egne analyser, men presiserer at nyttetap knyttet til BMI likevel inngår i modellen gjennom risikoligningene for hjertesvikt og mortalitet, samt nyttevekt ved baseline.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

På bakgrunn av pristilbud fra Novo Nordisk er det lagt til grunn samme døgnekostnad for peroral semaglutid som for subkutan semaglutid i metodevurderingen. Tilbudt maks AUP for peroral semaglutid er lavere enn gjeldende maks AUP.

I kostnadsminimeringsanalysen mot Ozempic (subkutan semaglutid) mener Legemiddelverket at ressursbruken er tilstrekkelig belyst, og konkluderer med at behandling med peroral semaglutid sannsynligvis ikke vil medføre økte kostnader sammenlignet med subkutan semaglutid.

Et års behandling med peroral semaglutid koster 12 088 NOK (tilbudt maks. AUP ekskl. mva.) sammenlignet med en årlig behandlingskostnad på 4 420 NOK (maks. AUP ekskl. mva.) for sitagliptin. Det er noe høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger ved behandling med peroral

semaglutid, og dette medfører noen tilleggskostnader. Behandling med peroral semaglutid har imidlertid en mereffekt på HbA1c og vekt, og dette gir redusert risiko for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner med tilhørende kostnader i den helseøkonomiske modellen. Kostnader spart for behandling av komplikasjoner er marginale sammenlignet med de totale behandlingskostnadene.

Det er forventet at noen antidiabetika som brukes til tilleggsbehandling av T2DM vil få generisk konkurranse og prisreduksjon i nær framtid. Det vil da være nødvendig at Legemiddelverket revurderer kostnadseffektiviteten av antidiabetika, herunder peroral semaglutid.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at T2DM er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognosetap på 7 QALY basert på den helseøkonomiske modellen anvendt i metodevurderingen.

5 Konklusjon

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

I analyse 1, med tilbudt pris fra Novo Nordisk, er døgnekostnaden for peroral semaglutid den samme som for subkutan semaglutid.

I analyse 2 er merkostnad for peroral semaglutid 14 mg sammenlignet med sitagliptin 100 mg:

412 689 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår med tilbudt refusjonspris (maks AUP ekskl. mva.).

Etter en helhetsvurdering av analyse 1 og 2, mener Legemiddelverket 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 Rybelsus er over Legemiddelverkets fullmaktsgrense, og saken oversendes derfor Helse- og omsorgsdepartementet.

Statens Legemiddelverk, 07-09-2021

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Maria Lexberg
Victoria Fife
Randi Krontveit
Saksutredere

Referanser

1. Stene LC. et al. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? Tidsskriftet Den Norske Legeforening. 2020.
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Diabetes type 2 (oppdatert 2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/diabetes-type-2/>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
4. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten. Diabetes i Norge (oppdatert 2017). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Rybelsus. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_no.pdf.
6. European Society of Cardiology. 2019 Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed in collaboration with the EASD. Tilgjengelig fra: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>.
7. American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. Tilgjengelig fra: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/2/487.long>.
8. Legemiddelverk. S. Preparatomtale Ozempic. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_no.pdf.
9. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Januvia. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_no.pdf.
10. Aroda VR RJ, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42.
11. Sorli C HS-I, Tsoukas GM, Unger J, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;55(4).
12. TLV. Underlag for beslut om subvention - Nyansökan - Rybelsus (semaglutid) [Available from: https://www.tlv.se/download/18.7782448f1754f3d655348be5/1603882010689/bes200827_beslutsunderlag_rybelsus.pdf]. 2020.
13. Rosenstock J AD, Birkenfeld AL, Blicher TM, et al.,. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(15):1466-1480.
14. Persson F BJ, Lahtela JT, Nyström T, Jørgensen ME, . Different patterns of second - line treatment in type 2 diabetes after metformin monotherapy in Denmark, Finland, Norway and Sweden (D360 Nordic): A multinational observational study. Endocrinol Diabetes Metab. 2018 Oct; 1(4): e00036.

15. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway, available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf.
16. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2. Ozempic (semaglutid) til behandling av type 2 diabetes mellitus. Statens Legemiddelverk 2019. [Lest 17.09.2020] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Ozempic_T2D_2019.pdf.
17. Pieber TR BB, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7).
18. Beaudet A, et al. Beaudet, A., et al., Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*, 2014. 17(4): p. 462-70.
19. Clarke P, A. Gray, and R. Holman. Clarke, P., A. Gray, and R. Holman, Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*, 2002. 22(4): p. 340-9.
20. Svedbo Engström M, Leksell, J., Johansson, UB. et al. Svedbo Engström, M., Leksell, J., Johansson, UB. et al. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes – a nationwide cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 17, 141 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1212-z>.
21. Body mass index - BMI. World Health Organization. [Lest 05.02.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
22. Refusjonsrapport – Xenical (orlistat) til behandling av fedme. Statens Legemiddelverk. [Publisert 01.12.2006] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xenical_fedme_diabetes_type_2-2006.pdf
23. Refusjonsrapport. Eksenatid (Byetta) til behandling av Diabetes mellitus type 2. Statens Legemiddelverk. [Publisert 08.12.2016] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Byetta_diabetes2_2015.pdf.
24. Refusjonsrapport Dapagliflozin (Forxiga) til behandling av diabetes type 2. Statens Legemiddelverk. [Publisert 26.08.2013] Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/F/Forxiga_diabetes2_2013.pdf
25. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:459–471
26. Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):478-86. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00260.x. PMID: 18489671. .
27. NICE guidelines 28, side 98-99 og side 127 i Appendix F: Full Health Economic Report
28. Lundqvist A SCK, Johansen P, Andersson E, Willis M. Lundqvist A, Steen Carlsson K, 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. Published 2014 Oct 13. doi:10.1371/journal.pone.0110235.
29. Hayes A LJ, Gray A, Holman R, Clarke P. 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.

30. Kahn SE HS, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. doi: 10.1056/NEJMoa066224. Epub 2006 Dec 4. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Mar 29;356(13):1387-8. PMID: 17145742.
31. Eastman RC JJ, Herman WH, Dasbach EJ, Zbrozek AS, Dong F, et al. 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.
32. Brown JB RA, Chan W, Pedula K, Aickin M. 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.
33. Bagust A HP, Maier W, Currie C. 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.
34. Kiadaliri AA GU-G, Nilsson P, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Carlsson KS. 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.
35. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering - regelverk 2019. 2019, Helsedirektoratet: Norway: Oslo.
36. Sønnebø Kristiansen I, Wisløff, T., Halvorsen, S., & Selmer, R. S. . Sønnebø Kristiansen, I., Wisløff, T., Halvorsen, S., & Selmer, R. S. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCad): a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions. 2008, Norwegian Knowledge Centre for Health Services.
37. Jonsson L, Bolinder, B., Lundkvist, J., ., Jonsson, L., Bolinder, B., Lundkvist, J., , Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. *Value in Health*, 2006. 9(3): p. 193-8.
38. Helfo. Helfo (The Norwegian Health Economics Administration). Produkt- og prisliste - Medisinsk forbruksmateriell - Forbruksmateriell ved diabetes. 2020 [cited 2020 29 January]; Available from: https://www.helfo.no/produkt-og-prisliste/dokumenter/Produkt-%20og%20prisliste%20diabetes.pdf/_attachment/inline/43fa560f-ef27-4db1-b091-27f11c478791:e2134d212e3a80b51691bc13cb3586d05a6d6698/Produkt-%20og%20prisliste%20diabetes.pdf.
39. Nilsen LB. Store forskjeller i bruken av blodsukkersenkende legemidler. *Dagens Medisin*. [Publisert 10.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/10/13/store-forskjeller-i-bruken-av-blodsukkersenkende-legemidler/>.
40. Nreu B DI, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(7).
41. Xu Y, Zhou Z, Li Y, Yang J, Guo X, Gao J, Yan J, Chen G. Exploring the nonlinear relationship between body mass index and health-related quality of life among adults: a cross-sectional study in Shaanxi Province, China. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Sep 23;13:153. doi: 10.1186/s12955-015-0347-9. PMID: 26395980; PMCID: PMC4580353. .
42. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.
43. Hva er verdien av fordelene av oral behandling fremfor injeksjonsbehandling? En litteraturgjennomgang av Statens Legemiddelverk [Nettdokument]. [Publisert oktober 2013] Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/V/Verdien%20av%20fordelen%20av%20oral%20administrasjon.pdf>

44. Helsedirektoratet (2016). Valg av blodsukkersenkende legemiddel etter metformin ved diabetes type 2 [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 12. september 2018, lest 20. august 2021). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-2/valg-av-blodsukkersenkende-legemiddel-etter-metformin-ved-diabetes-type-2>.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med sitagliptin.

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 innspill fra kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_{S_A}. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². 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 Stavem et al (2018)³. Tabell A1 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 forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{S_A} - P_A$

Tabell 31: Beregnet alvorlighetsgrad basert på innsendt modell

Alder	A	62
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{S_A}	18,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	11,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,1

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Det er usikkert hva den reelle alvorlighetsgraden for pasientgruppen er, men Legemiddelverket legger til grunn en APT på 7 for denne pasientpopulasjonen. Grunnet usikkerhet fremhever Legemiddelverket at alvorlighetsberegningen ikke nødvendigvis er overførbar til andre metodevurderinger.

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 sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (42), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Appendiks 2: Budsjettberegninger

A.1 Folkestrygdens legemiddelbudsjett

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

Legemiddelverket har lagt til grunn et intervall for budsjettkonsekvenser basert på scenarioene som virker mest rimelige.

A.1.1 Novo Nordisk sine beregninger

Novo Nordisk har levert totalt tre ulike budsjettkonsekvensanalyser som har variert i valg av komparatorer, Rybelsus sine forventede markedsandeler og antakelser om generell markedsutvikling. Legemiddelverket oppsummerer kort hvilke antakelser som lå til grunn i de ulike innsendingene og begrunner hva som ligger til grunn for at flere av disse er forkastet.

Første innsending – februar 2020

I første innsending har Novo Nordisk antatt at Rybelsus primært vil erstatte preparater fra GLP-1-analog markedet, og hovedsakelig brukere av Ozempic som ønsker et peroralt alternativ. Novo Nordisk har antatt at GLP-1-analog-brukere oppnår 26 000 brukere i år fem (forutsatt innvilget refusjon av Rybelsus), der det var lagt til grunn at Rybelsus utgjør om lag 4 700 av disse. Resultatet i analysen er 15 millioner kroner i det femte budsjettåret.

Legemiddelverket sin vurdering:

Oppdaterte tall fra Reseptregisteret for 2020 viser at de reelle brukertallene for GLP-1-analoger var på over 33 000 brukere. Dette viser at Novo Nordisk sin analyse underestimerer veksten for GLP-1-analoger i vesentlig omfang og ikke kan anvendes i budsjettberegninger.

Andre innsending – mai 2020

I andre innsending har Novo Nordisk antatt at Rybelsus kun erstatter GLP-1-analoger samt DPP4-hemmere. Videre spesifiseres det at kun kommende brukere av DPP4-hemmere erstattes, og at eksisterende brukere av denne klassen dermed ikke bytter over til en peroral GLP-1-analog. Det antas videre at GLP-1-markedet oppnår 33 000 – 36 700 brukere i år fem, avhengig av om det er 50 % eller 100 % av nye brukere av DPP4-hemmere som går over til Rybelsus. Rybelsus oppnår altså 7 700 - 10 600 brukere i år fem avhengig av fortrengningen av DPP4-hemmere. Resultatet i analysen er et intervall på 30-60 millioner kroner i år fem.

Legemiddelverket sin vurdering:

I likhet med første innsending er totalveksten for brukere av GLP-1-analoger underestimert, selv om det er tatt høyde for noe sterkere vekst enn tidligere. Novo Nordisk har ikke begrunnet hvorfor SGLT2-hemmere er tatt ut fra analysen, og er noe Legemiddelverket mener er relevant å inkludere på bakgrunn av tilbakemeldingene klinikerne har gitt. Legemiddelverket mener også at det ikke kan utelukkes at eksisterende brukere av DPP4-hemmere vil bytte til Rybelsus når insentivet om bedre effekt på flere endepunkter kan være avgjørende for mange brukere (43, 44).

Tredje innsending – april 2021

På forespørsel fra Legemiddelverket leverte Novo Nordisk en tredje analyse. Det ble bedt om at analysen skulle inkludere alle legemiddelklasser, samt at Novo Nordisk skulle angi egne anslag for hvilke markedsandeler Rybelsus ville fortrenge fra eksisterende og kommende brukere fra de ulike legemiddelklassene. Det ble også bedt om begrunnelser for valgene. I Tabell 32 presenteres anslagene fra Novo Nordisk for det femte budsjettåret i analysen.

Tabell 32: Novo Nordisk sine anslag for markedsandeler Rybelsus vil ta fra andre klasser av antidiabetika i år fem av analysen, for eksisterende og nye brukere.

Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere
Sulfonylureaderivater	1,0 %	1,0 %
DPP4-hemmere	1,0 %	30,0 %
SGLT2-hemmere	0,5 %	1,0 %
GLP1-analoger s.c.	1,5 %	30,0 %

Novo Nordisk forklarer at i innsendte budsjettkonsekvensanalyser er det lagt til grunn at eksisterende pasienter i svært liten grad vil bytte behandling som følge at det kommer en ny formulering for en av de eksisterende legemiddelklassene. Novo Nordisk argumenterer videre med at man generelt ikke bytter behandling for pasienter som er tilfredsstillende behandlet. Derfor vil eksisterende pasienter, som firma antar å være godt behandlet, i liten grad påvirkes av introduksjon av Rybelsus. I analysen oppnår Rybelsus om lag 14 500 bruker i år 5, og budsjettkonsekvensene utgjør 62 millioner kroner.

I modellen tar Novo Nordisk utgangspunkt i trender i Reseptregisterdata for de ulike klassene av antidiabetika fra 2018-2020 og gjør framskrivninger til 2025 på dette grunnlaget. Følgende forutsetninger er lagt til grunn i utviklingen for de ulike klassene av antidiabetika:

- Kraftig reduksjon i forskrivning av SU
- Reduksjon i forskrivning av DPP4
- Betydelig vekst i både SGLT2 og GLP-1 (særlig semaglutid)
- Økt bruk av kombinasjonsbehandling DPP4 / SGLT2

Legemiddelverket sin vurdering:

Analysen var oppdatert med nye brukertall fra Reseptregisteret og dette ble brukt til å fremskrive utviklingen i markedsandelene til de ulike klassene av antidiabetika. Legemiddelverket er stort sett enig i framskrivningene Novo Nordisk har gjort for SU, SGLT2-hemmere og GLP-1-analoger, men mener at det ikke er belegg for å modellere at brukere av DPP4-hemmere er nedadgående. Tall fra Reseptregisteret indikerer en gradvis utflating i brukere av DPP-4. Legemiddelverket vurderer også at totalutviklingen for alle klassene samlet sett var for lav, i og med at Novo Nordisk har lagt til grunn utflating i antall nye brukere før år fem. Når man ser på utviklingen de siste fem årene for totale brukere av disse legemiddelklassene har man sett en årlig økning på over 9 000 brukere i snitt siden 2015, med en særlig økning de siste to årene. Det forventes at utviklingen vil vedvare de kommende årene, og Legemiddelverket vurderer på bakgrunn av dette at modellen ikke kan anvendes når den ikke reflekterer forventet vekst for nye brukere på overordnet nivå.

Utover dette har Novo Nordisk lagt til grunn andre forutsetninger enn Legemiddelverket for hva som betraktes som «eksisterende» og «nye» brukere i analysen. Det er ikke mulig å undersøke de matematiske formlene Novo Nordisk har brukt i sin analyse, men det fremstår for Legemiddelverket som at «eksisterende» brukere beregnes på nytt for hvert år, dvs. at «nye» brukere fra foregående år

inngår i «eksisterende» brukere for inneværende år. Dette skiller seg fra Legemiddelverket sine beregninger ved at «eksisterende» brukere antas å være brukerne av de ulike preparatene ved starten av det første året i analysen, og er en brukergruppe som holder seg konstant gjennom årene i analysen. Alle nye brukere som kommer i løpet av de fem påfølgende årene betraktes som nye brukere til enhver tid. Legemiddelverket begrunner sin definisjon av disse to brukergruppene ved at det er mer forutsigbart og transparent å gjøre beregninger med markedsandeler når man forutsetter en fast størrelse på eksisterende brukere, i stedet for at dette skal oppdateres for hvert budsjettår.

Definisjonskriteriene for eksisterende og kommende brukere har stor innvirkning på resultatene i analysen når det gjelder markedsutviklingen til Rybelsus over de neste fem årene. Når man har implementert markedsandelene fra Legemiddelverket sin hovedanalyse i Novo Nordisk sin nyeste modell, har budsjettkonsekvensene blitt vesentlig større med en økning på flere hundre millioner kroner. Legemiddelverket har imidlertid valgt å anvende sin egen modell, som gir en mer konservativ økning i budsjettkonsekvenser.

Oppsummering

Legemiddelverket oppsummerer de viktigste antakelsene i budsjettkonsekvensanalysen i fire punkter:

1. Komparatorer – Hvilke andre legemiddelklasser som fortrenses av Rybelsus
2. Markedsandelene til Rybelsus - i hvor stor grad Rybelsus vil fortrenge de andre legemiddelklassene (både eksisterende og nye brukere)
3. Framskrivninger – hvordan brukertall utvikler seg både for de enkelte legemiddelklassene og på samlet nivå for alle klassene
4. Definisjonen av «eksisterende» og «nye» brukere i analysen

Når det gjelder komparatorer har Novo Nordisk vekslet mellom flere, men landet på at Rybelsus i størst grad fortrenser GLP-1-analogmarkedet. Novo Nordisk hevder at ny formulering ikke vil være av betydning for brukere av andre legemiddelklasser. Legemiddelverket har imidlertid vektlagt innspillene fra kliniske eksperter når det gjelder komparatorer og markedsandeler. Her er det konsistente tilbakemeldinger om at Rybelsus vil være et aktuelt alternativ for brukere av alle legemiddelklasser. Videre er det en del eksisterende brukere av andre antidiabetika som vil bytte behandling gitt fordelene GLP-1-analoger har vist, samt ny og enklere administrasjonsform. Et litteratursøk utført av Legemiddelverket i 2013 avdekket at pasienter har preferanser for peroral formulering samt preparater med gode effektdata (43), som gir støtte til at det er flere insentiver for at brukere av andre antidiabetika kan tenke seg å bytte til Rybelsus.

Når det gjelder framskrivninger har Legemiddelverket vektlagt en modell som gir en brukerutvikling, både for de enkelte klasser av antidiabetika og samlet sett, som understøttes av prognoser gitt av klinikerne.

Avslutningsvis har Legemiddelverket valgt å benytte seg av definisjonen av eksisterende og nye brukere som lå til grunn da klinikere ble spurt om å oppgi forventede markedsandeler for Rybelsus. Det vil si at eksisterende brukere er definert som brukerne fra år 1, mens alle pasienter som kommer etter år 1 er definert som nye pasienter.

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

Scenario 1 baserer seg på kliniker nr. 2 sine anslag for utvikling av Rybelsus sine markedsandeler. Anslagene ble gitt for det første året, men Legemiddelverket har fremskrevet disse til år fem som en forenkling. Scenario 2 baserer seg på gjennomsnittet av alle klinikeranslagene oppgitt for forventet utvikling av markedsandelene til Rybelsus.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Rybelsus samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 33 og Tabell 34. Dette gjelder for situasjonen der Rybelsus får forhåndsgodkjent refusjon under ulike forutsetninger for markedsandelene Rybelsus fortrenger fra konkurrenter. Dersom legemidlet til vurdering ikke får forhåndsgodkjent refusjon, er antall pasienter som anslått i Tabell 35.

Tabell 33: Scenario 1 - antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Rybelsus og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Rybelsus refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybelsus (semaglutid)*	4 331	9 265	14 836	20 757	27 335
SGLT2-hemmere	40 500	43 405	46 344	49 301	52 258
Sulfonylureaderivater	18 011	15 357	13 054	11 057	9 329
DPP4-hemmere	28 820	28 488	28 129	27 742	27 328
GLP1-analoger	35 037	36 307	36 942	35 966	34 848
Totale brukere	126 699	132 822	139 304	144 823	151 099

Tabell 34: Scenario 2 - antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Rybelsus og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Rybelsus refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybelsus (semaglutid)*	7 024	15 473	25 373	36 045	48 126
SGLT2-hemmere	39 460	41 018	42 256	43 107	43 494
Sulfonylureaderivater	17 872	15 106	12 714	10 650	8 871
DPP4-hemmere	28 634	28 109	27 550	26 956	26 328
GLP1-analoger	33 710	33 117	31 411	28 065	24 280

Totale brukere	126 699	132 822	139 304	144 823	151 099
----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Tabell 35: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Rybelsus og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Rybelsus IKKE refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybelsus (semaglutid)	0	0	0	0	0
SGLT2-hemmere	41403	45543	50098	55107	60618
Sulfonylureaderivater	18959	17063	15357	13821	12439
DPP4-hemmere	29417	29711	30009	30309	30612
GLP1-analoger	36920	40504	43841	45586	47430
Totale brukere	126 699	132 822	139 304	144 823	151 099

A.1.3 Estimat av utgifter per pasient

Legemiddelutgiftene for GLP-1-analoger og DPP4-hemmere er hentet fra Novo Nordisk sine budsjettberegninger. Disse er basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift og dosering som angitt i preparatomtalen. Legemiddelverket har benyttet seg av samme metode for beregning av årskostnader for behandling med DPP4-hemmere som firma har brukt for SGLT2-hemmere og sulfonylureaderivater.

Tabell 36: Priser (maks AUP) anvendt i budsjettkonsekvensanalysen for de ulike klassene av antidiabetika.

Priser April 2021		
	Pakningspris inkl. mva	Årskostnad
Sulfonylurea		
Glimeperid 4mg	161,9	657
DPP4-hemmere		
Sitagliptin	1482,3	5 525
Vildagliptin	622,8	5 055
Saxagliptin	1388,1	5 174
Linagliptin	1358,5	5 513
Vektet kostnad		5 529
SGLT2-hemmere		
Dapagliflozin	1659,5	6 185
Empagliflozin	1527,2	6 198
Gjennomsnittlig kostnad		6 191
GLP-1 analoger		
Exenatide	933,4	12 176
Liraglutide	1741,4	16 726 (1,42 mg/dag)
Liksisenatide	829,4	10 819
Dulaglutide	1163,9	15 183
Semaglutide (inj) qw	1158,3	15 110
Vektet kostnad		16 005
Årskostnad		
SU		657
DPP4		5 529
SGLT2		6 191
GLP1		16 005
Rybelsus		15 110

A.1.4 Budsjettvirkning

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 37 og Tabell 38. Dette er basert på markedsandeler oppgitt av kliniske eksperter og Legemiddelverkets antakelser om en jevn vekst i markedsandelene til Rybelsus frem til år fem.

Tabell 37 Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av Rybelsus ved aktuell indikasjon – Scenario 1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybelsus (semaglutid) får refusjon – Scenario 1	kr 1 035 449 963	kr 1 144 052 940	kr 1 252 479 465	kr 1 341 730 813	kr 1 438 728 284
Rybelsus (semaglutid) ikke refundert	Kr 1 008 785 241	kr 1 090 367 319	kr 1 170 478 371	Kr 1 229 236 411	kr 1 292 696 271
Budsjettvirkning av anbefaling scenario 1	kr 26 664 721	kr 53 685 621	kr 82 001 094	kr 112 494 402	<u>kr 146 032 014</u>

Tabell 38 Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av Rybelsus ved aktuell indikasjon – Scenario 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybelsus (semaglutid) får refusjon – Scenario 2	kr 1 047 965 353	kr 1 171 331 703	kr 1 297 336 225	kr 1 407 520 982	kr 1 529 359 575
Rybelsus (semaglutid) ikke refundert	kr 1 008 785 241	kr 1 090 367 319	kr 1 170 478 371	kr 1 229 236 411	kr 1 292 696 271
Budsjettvirkning av anbefaling scenario 2	kr 39 180 112	kr 80 964 384	kr 126 857 855	kr 178 284 571	<u>kr 236 663 304</u>

Basert på data og antagelser over har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle pasienter med Rybelsus (peroral semaglutid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 146 – 237 mill. NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Anslag for markedsandelene til Rybelsus

Tabell 39: Alle scenarioer basert på markedsandeler estimert av klinikere - samt Novo Nordisk sine egne anslag.

Scenario	Andeler Rybelsus fortrenger fra markedet over fem år			Budsjettkonsekvens år fem
Snitt av alle klinikerinnspill	Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere	kr 236 663 304
	Sulfonylureaderivater	29 %	0 %	
	DPP4-hemmere	13 %	31 %	
	SGLT2-hemmere	22 %	39 %	
	GLP1-analoger s.c.	41 %	67 %	
Kliniker 1 - laveste anslag	Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere	kr 65 716 217
	Sulfonylureaderivater	8 %	0 %	
	DPP4-hemmere	1 %	18 %	
	SGLT2-hemmere	5 %	18 %	
	GLP1-analoger s.c.	24 %	69 %	
Kliniker 2 -andeler ble kun oppgitt for det første budsjettåret. Legemiddelverket har imidlertid lagt disse til grunn for det femte budsjettåret	Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere	kr 146 032 014
	Sulfonylureaderivater	25,0 %	0,0 %	
	DPP4-hemmere	10,0 %	25,0 %	
	SGLT2-hemmere	10,0 %	20,0 %	
	GLP1-analoger s.c.	25,0 %	30,0 %	
Kliniker 3	Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere	kr 229 089 753
	Sulfonylureaderivater	50 %	0%	
	DPP4-hemmere	0 %	25 %	
	SGLT2-hemmere	15 %	45 %	
	GLP1-analoger s.c.	25 %	95 %	
Kliniker 4	Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere	kr 370 516 710
	Sulfonylureaderivater	20 %	0 %	
	DPP4-hemmere	25 %	25 %	
	SGLT2-hemmere	50 %	50 %	
	GLP1-analoger s.c.	50 %	50 %	
Kliniker 5 - høyeste anslag	Antidiabetika - Legemiddelklasse	Andel Rybelsus tar fra eksisterende brukere	Andel Rybelsus tar fra Nye brukere	kr 371 961 826
	Sulfonylureaderivater	40 %	0 %	
	DPP4-hemmere	30 %	60 %	
	SGLT2-hemmere	30 %	60 %	
	GLP1-analoger s.c.	80 %	90 %	