

Refusjonsrapport

Linagliptin (Trajenta) til behandling av diabetes mellitus type 2.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

17-04-2012

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, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, 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 søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). 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 linagliptin (Trajenta) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Trajenta er indisert til voksne med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

som monoterapi

- hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse eller kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon

som kombinasjonsbehandling

- i kombinasjon med metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll
- i kombinasjon med et sulfonylureapreparat og metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med disse to legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll

Bakgrunn:

Boehringer Ingelheim har sendt inn søknad om forhåndsgodkjent refusjon for linagliptin (Trajenta) for behandling av pasienter med diabetes mellitus type 2 (ikke-insulinavhengig). Det søkes om tilsvarende refusjon som de øvrige tre DPP-IV-hemmerne (Januvia, Galvus og Onglyza) som har forhåndsgodkjent refusjon.

Refusjonsberettiget bruk for disse er behandling av type 2 diabetes kun i kombinasjon med metformin og/ eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart

Til de søkte refusjonspunktene er det også knyttet følgende vilkår:

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonfylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskoder:		
ICPC		
Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	198

ICD		
Kode	Tekst	Vilkår
E11	Diabetes mellitus type II	198

Vilkår: 198: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonfylurea, eller

- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (DIABETES MELLITUS).....	8
1.1.1 <i>Komplikasjoner.....</i>	8
1.2 BEHANDLING	9
<i>Livsstilsendringer</i>	9
<i>Medikamentell behandling.....</i>	10
1.2.1 <i>Behandling med linagliptin (Trajenta)</i>	12
1.2.2 <i>Behandling med komparator (sitagliptin (Januvia))[5]</i>	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LINAGLIPTIN (TRAJENTA).....	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV LINAGLIPTIN OG SITAGLIPTIN.....	15
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.3.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....</i>	15
2.3.2 <i>Oppsummering</i>	17
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV LINAGLIPTIN (TRAJENTA)	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	17
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	17
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen.....</i>	17
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	17
3.1.4 <i>Komparator</i>	18
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)</i>	18
3.1.6 <i>Kostnader (input data).....</i>	18
3.2 RESULTATER	19
3.2.1 <i>Effekt/helsenytte/QALYs</i>	19
3.2.2 <i>Kostnader</i>	19
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet.....</i>	19
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSE.....	20
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	20
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	20
3.4.2 <i>Kostnadsdata</i>	21
3.4.3 <i>Resultater av analysen.....</i>	21
3.5 OPPSUMMERING	21
4 DISKUSJON	21
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	21
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	22
6 KONKLUSJON	24
REFERANSER.....	26

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Boehringer Ingelheim Norway KS

Preparat: Trajenta

Virkestoff: Linagliptin

Indikasjon: Trajenta er indisert til voksne med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

som **monoterapi**

- hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse eller kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon

som **kombinasjonsbehandling**

- i kombinasjon med metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll
- i kombinasjon med et sulfonylureapreparat og metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med disse to legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll

ATC-nr: A10BH05

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 17-10-2011

Saksbehandling startet: 24-10-2011

Vedtak fattet: 17-04-2012

Saksbehandlingstid: 176 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem (diabetes mellitus)

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi) og andre metabolske forstyrrelser som skyldes absolutt eller relativ insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens)[1]. Diabetes mellitus kan videre deles inn i flere undergrupper, hvorav de to vanligste er diabetes type 1 og diabetes type 2.

Tall fra blant annet reseptregisteret tyder på at rundt 200 000 mennesker i Norge har diagnosen diabetes. Ca. 25.000 har type 1- og 175 000 type 2- diabetes. I tillegg kan så mange som 175 000 ha type 2-diabetes uten å være klar over det.[2]

Type 2-diabetes karakteriseres av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. Arvelig disposisjon, oftest i kombinasjon med overvekt og lite fysisk aktivitet, medfører redusert insulinsekresjonen og/eller følsomhet for insulin. Når insulinproduksjonen ikke er tilstrekkelig til å opprettholde et normalt blodglukosenivå, utløses diabetes. Det høye blodglukosenivået skyldes en kombinasjon av økt glukoseproduksjon i leveren og forsinket opptak av glukose i perifere vev, først og fremst i skjelettmuskulaturen. Andre faktorer bidrar også, slik som økt glukagonproduksjon, økt nedbryting av frie fettsyrer i fettvevet og derav følgende økt serumnivå[3]

1.1.1 Komplikasjoner

Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hypoglykemi (for lav konsentrasjon av glukose i blodet) ved behandling med legemidler som senker blodsukkeret og hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

Mikrovaskulære senkomplikasjoner er uheldig påvirkning av funksjon i mindre blodårer, og kan i ytterste konsekvens lede til blindhet (diabetisk mikroangiopati), nyresvikt (diabetisk nefropati) og amputasjon av føtter (diabetisk nevropati). Diabetes er assosiert med en inntil 34 ganger økt risiko for amputasjoner[3].

Forstyrrelser i større blodårer kan gi makrovaskulære senkomplikasjoner som omfatter økt risiko for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Pasienter med diabetes har 2-3 ganger høyere risiko for hjerteinfarkt og slag enn pasienter uten diabetes[3]. Prognose etter gjennomgått hjerteinfarkt er også dårligere hos personer med diabetes.

Dårlig regulerte diabetikere har også en økt infeksjonstendens[1].

Kommentar: Type 2 diabetes er en alvorlig kronisk sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet er oppfylt.

1.2 Behandling

Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje for diabetes angir følgende behandlingsmål[3]:

Tabell 1: Behandlingsmål ved diabetes i følge Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer

Behandlingsmål ^a	Ønskede målverdier
Fysisk aktivitet	Minst 30 minutter rask gange eller tilsvarende moderat aktivitet daglig
Røyking	0
Vekt	Minst 5-10 % vekttap ved overvekt/fedme ^b
HbA1c	$\leq 7,0$ % ^c
P-glukose fastende	4 – 6 mmol/l ^d
P-glukose ikke-fastende	4 -10 mmol/l
Blodtrykk	$< 135/80$ mmHg ^e
S-LDL-kolesterol	$\leq 2,5$ (1,8) mmol/l ^f

^a Behandlingsmål er ikke alltid synonymt med intervensjonsgrenser.

^b Vurderes i forhold til grad av overvekt. Større vekttap kan være ønskelig ved betydelig fedme, å unngå vektøkning kan også være viktig.

^c Grenseverdien for HbA1c er beregnet ut fra laboratoriets øvre referanseverdi + 1,0 %-poeng, og kan noen steder avvike litt fra verdiene i tabellen.

^d Ved type 1-diabetes må man ofte godta høyere fastende verdier for å unngå nattlige hypoglykemier

^e Evt. lavere blodtrykksmål etter individuell vurdering, særlig hos pasienter med type 1-diabetes og tegn til nyreskade mikroalbuminuri/albuminuri

^f Ved kjent hjerte-/karsykdom anbefales laveste behandlingsmål 1,8 mmol/l. Ved høye utgangsverdier hvor man ikke når behandlingsmålet bør man tilstrebe en reduksjon på 30-40 %.

Livsstilsendringer

Ved diabetes type 2 er endring av levevaner sentralt i behandlingen, og bygger på tre hovedsøyler: Mestring, kosthold og fysisk aktivitet. Det er viktig å endre levevaner med røykeslutt, daglig fysisk aktivitet, kostomlegging og vektreduksjon når det er behov for det. Optimalisering av kosthold og fysisk aktivitet kan:

- minske risikoen for utvikling av type 2-diabetes ved nedsatt glukosetoleranse, og bedre den metabolske kontroll hos personer med diabetes
- minske risikoen for utvikling av overvekt og være en del av behandlingen av overvekt
- minske risikoen for hjerte- og karsykdom både hos de som har diabetes og blant folk flest

Medikamentell behandling

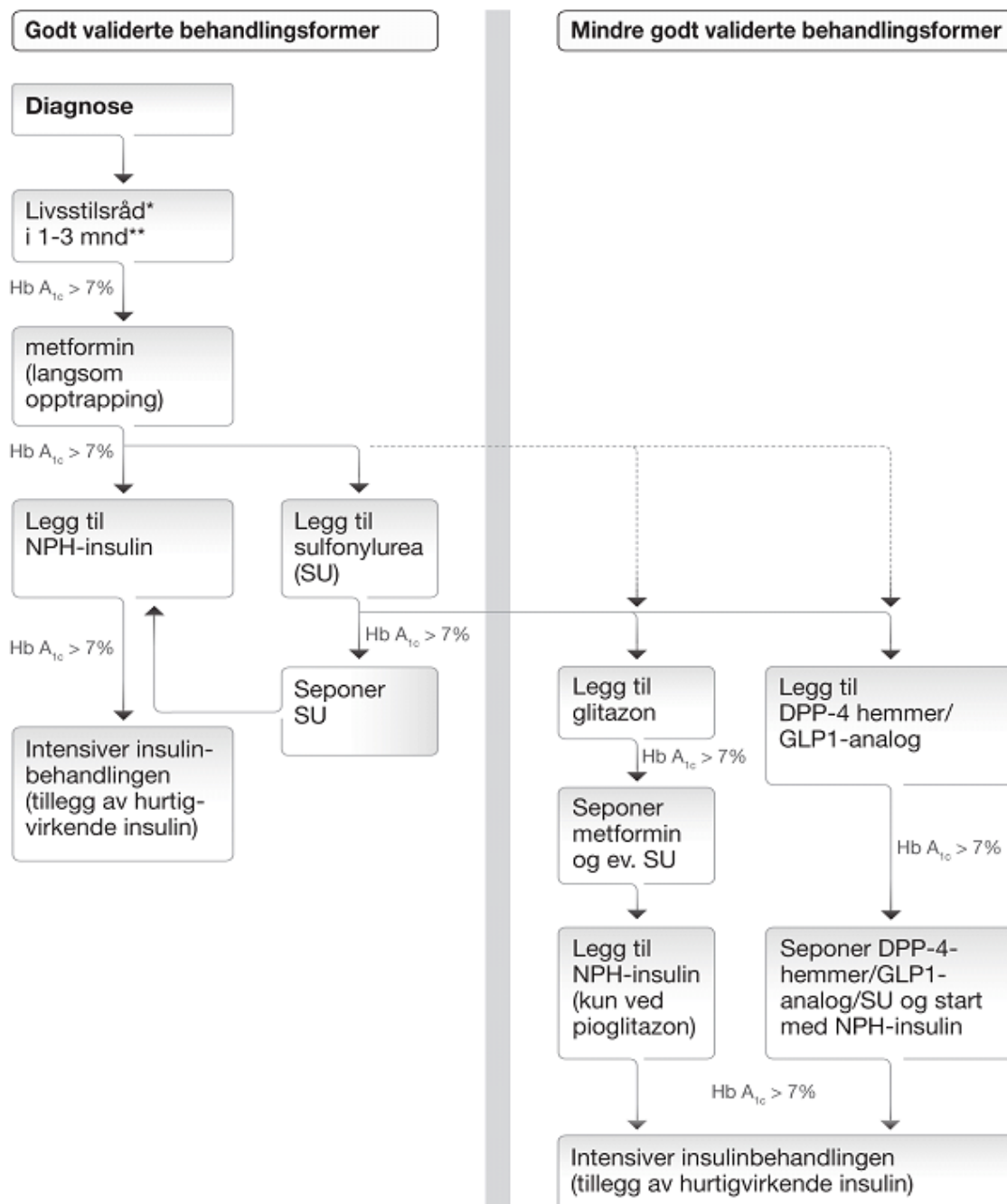
Gjennomføring og valg av medikamentell behandling av hyperglykemi ved type 2 diabetes er beskrevet i nasjonale retningslinjer for diabetes[3]. Det er utarbeidet en behandlingsalgoritme, se figur 1. Behandlingsregimet vurderes individuelt for hver pasient basert på blant annet alder, vekt, annen sykdom, eventuelle bivirkninger, og respons på det valgte legemiddelet. Over tid vil ett legemiddel sannsynligvis ikke være tilstrekkelig for å opprettholde god blodsukkerkontroll.

Ved oppstart av medikamentell behandling anbefales metformin som førstevalg. Dersom behandlingsmålene ikke nås, anbefales det å legge til insulin eller sulfonylurea. Andre blodglukosesenkende midler (glitazon/DPP-4 hemmer eller GLP1-analog) kan eventuelt vurderes i stedet for insulin. Det bør da tas hensyn til effekt, bivirkninger, sikkerhet og dokumentert langtidseffekt. Denne anbefalingen har en lavere evidensgrad (grad D) enn anbefalingene for metformin, sulfonylurea og insulin. Helsedirektoratet definerer evidensgrad D på følgende måte: "Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra ekspertkomitéer, og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter." Behandling med nyere perorale antidiabetika angis derfor som mindre validerte behandlingsalternativ i behandlingsalgoritmen. Ved behandling av pasienter med disse er det derfor viktig at behandlende lege kjenner til evt. ny dokumentasjon for disse legemidlene. Dette gjelder både for å være oppdatert på effekt- og sikkerhetsinformasjon, men også for å kunne identifisere pasienter som er/ikke er egnet for denne behandlingen.

Følgende legemiddelgrupper brukes i behandlingen av diabetes: glitazoner, sulfonylurea, metformin og ulike typer insuliner. Den nyeste gruppen er GLP-1 analoger (exenatid og liraglutid) og DPP-4 hemmer (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin og linagliptin). Fordi de ulike legemiddelgrupper har forskjellige angrepspunkter kan flere av dem kombineres for å gi bedre regulering av diabetes slik det er vist i behandlingsretningslinjer (Figur 1).

Det sentrale i behandlingen av diabetes er å unngå hendelser som fører til forringet livskvalitet og for tidlig død. Slike hendelser er særlig knyttet til komplikasjoner ved diabetes, både akutte og langtidskomplikasjoner. Det vanligste endepunktet (effektmålet) er derfor antall slike hendelser. Det er vanlig å bruke mellomliggende endepunkter slik som mål på blodsukkernivå (glykosylert hemoglobin, HbA1c) som effektmål i diabetesstudier fordi det vil kreve lang oppfølgingstid i studiene for å vise effekt på diabetesrelaterte komplikasjoner og mortalitet. Det er påvist en sammenheng mellom glykemisk kontroll- HbA1c nivåer over tid og utvikling av senkomplikasjoner ved diabetes (DCCT ved diabetes type 1 og UKPDS ved type 2 [4]. Figur 1 viser behandlingslinjer for diabetes som gjenspeiler gjeldene nasjonale retningslinjene.

Figur 1: Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av type 2 diabetes[3]



*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

**Vurderer medikamentell behandling ved høy Hb A_{1c} og lite potensiale for endring av levevaner.

Ved diabetes type 2 er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel er behandlingen livsvarig. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med linagliptin (Trajenta)

Linagliptin (Trajenta) hemmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP (glukagonlignende peptid-1 og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid). Disse hormonene blir raskt brutt ned av enzymet DPP-4. Begge inkretinhormonene er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen. Inkretiner skilles ut på et lavt basalt nivå gjennom dagen, og nivåene øker umiddelbart etter inntak av mat. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av glukose i blodet. Avhengig av glukosenivået øker linagliptin insulinsekresjonen og senker glukagonsekresjonen, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen.

Linagliptin er indisert som monoterapi når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig eller kontraindisert. Linagliptin er også indisert som tilleggsbehandling i kombinasjon med metformin og metformin/sulfonylura når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med legemidlet/-ene ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se fullstendig indikasjon i «Søknadslogg»). Det søkes her om forhåndsgodkjent refusjon for kombinasjonsbehandling med metformin og/eller sulfonylurea der insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

1.2.2 Behandling med komparator (sitagliptin (Januvia))[5]

Sitagliptin (Januvia) er som linagliptin (Trajenta) en DPP4-hemmer, og virkning og bruk ved diabetes mellitus type 2 er sammenfallende.

Sitagliptin er indisert som monoterapi når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat kontroll og metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

Sitagliptin er indisert som oral kombinasjonsbehandling med

- metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- peroksisomproliferatoraktiverende reseptor gamma (PPAR γ) agonist (f. eks. tiazolidindion) når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPAR γ -agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Sitagliptin er indisert som oral trippelbehandling i kombinasjon med

- sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- PPAR γ -agonist og metformin når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Sitagliptin er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Sitagliptin har forhåndsgodkjent refusjon for behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LINAGLIPTIN (TRAJENTA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Firma viser til kliniske studier med linagliptin som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. Det pekes særlig på fire pivotale placebokontrollerte effektstudier med 24 ukers varighet. I tillegg er det dokumentert effekt i en sammenlignende studie vs. glimepiride (SU) og i en åpen forlengelse til de fire pivotale studiene ble det vist vedvarende effekt over tid. Kardiovaskulære hendelser er undersøkt i en randomisert oppfølgingsstudie (meta-analyse) av Fase III-studier. Firma har også sendt inn en indirekte sammenligning av linagliptin og sitagliptin i mangel på studier med direkte sammenligning

Legemiddelverket har særlig lagt vekt på studiene som omhandler linagliptin som tilleggsmedisin til metformin og/ eller sulfonylurea.

Tabell 2: Kliniske studier relevant for søknaden

Studie	Beskrivelse	Komparator	Referanser
1218.17 Pasientkarakteristika: Diabetes 2 HbA1c 7,0-10,0% (Metformin alene) 6,5-9,0% (met + annet legemiddel) BMI: ≤ 40 kg/m ² Behandling i bunn: metformin (≥1500mg/dag eller høyeste tolererte dose) alene (68,6%) eller i kombinasjon med annen antidiabetesmedisin (26,9%)(ikke pioglitazon, rosiglitazon eller insulin) Intervensjon: Linagliptin 5mg daglig	Fase III, multisenter, randomisert, dobbelt blindet, placebokontrollert, parallell gruppe studie. Varighet: 2 ukers open-label placebo run-in, 24 uker behandling en 1 ukes oppfølging etter seponering av studiemedisin. N = 701 randomisert N = 177 placebo N=524 linagliptin 5mg Primær utfall: endring HbA1c etter 24 uker Andre utfallsmål: endring Fastende plasmaglukose (FPG) etter 24 uker, andel pasienter med HbA1c <7% eller 6,5% eller HbA1c reduksjon på minst 0,5%. Måltidstoleransetest (MTT), vekt, lipidparametre Resultater: Baseline HbA1c: 8,09 % HbA1c Linagliptin -0,49 % HbA1c Placebo 0,15 % Forskjell i gjennomsnittlig endring: - 0,64 (- 0,78 – - 0,50) Linagliptin viste også signifikant forbedring av FPG (differanse -21,1 mg/dl (3,1 mmol/L) Forekomsten av hypoglykemi var lik i begge grupper.	Placebo	EPAR for Trajenta[6, 7]
Kommentar	Studien viste statistisk signifikant og klinisk relevant (men moderat) bedre effekt av linagliptin 5mg som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med placebo.		
1218.18 Diabetes 2 HbA1c 7,0-10,0% Behandling i bunn: Metformin (≥1500mg/dag eller høyeste tolererte dose) i kombinasjon med maksimalt tolerert dose SU Intervensjon: Linagliptin 5mg daglig	Tilsvarende design som i 1218.17 N = 1058 randomisert N = 265 placebo N=793 linagliptin 5mg Primær utfall og andre utfallsmål: tilsvarende som i 1218.17 Resultater: Baseline HbA1c: 8,14 % HbA1c Linagliptin -0,72 % HbA1c Placebo -0,10 % Forskjell i gjennomsnittlig endring: - 0,62 (- 0,73 – 0,50) Linagliptin viste også signifikant forbedring av FPG (differanse -12,7 mg/dl (2,8 mmol/L) og 2-timers PPG sammenlignet med placebo.	Placebo	EPAR for Trajenta[6, 7]
Kommentar	Studien viste statistisk signifikant og klinisk relevant (men moderat) bedre effekt av linagliptin		

	5mg som tilleggsbehandling til metformin og SU sammenlignet med placebo.
Bivirkninger	Det benyttes pooled data fra effektstudiene for å sammenligne bivirkningsdata. Det ble ikke funnet relevante forskjeller mellom placebo- og linagliptin gruppene når det gjelder bivirkninger. Generelt er sikkerhetsprofilen sammenlignbar med andre DPP-4 hemmere. Firma har gjort en metaanalyse av kardiovaskulære effekter[8]. Datamaterialet inkluderer Fase III-studier med minst 12 ukers varighet (åtte studier). Endepunkt var kardiovaskulær død (slag, hjerteinfarkt) ikke-fatale slag, ikke-fatale hjerteinfarkt og hospitalisering for ustabil angina pectoris. Resultatene indikerer at linagliptin ikke øker kardiovaskulær risiko, og kan gi støtte for en potensiell reduksjon i kardiovaskulære hendelser med linagliptin sammenlignet med pooled komparatorer.

2.2 Indirekte sammenligning av linagliptin og sitagliptin

Søkeren har utført en indirekte sammenligning ved hjelp av Bucher metoden for å sammenligne effekten av linagliptin 5 mg (Trajenta) og sitagliptin 100mg (Januvia). Inkluderte studier ble identifisert ved systematisk litteratursøk i EMBASE-databasen samt systematisk gjennomgang av studier i FDA-dokumentasjon, Cochrane gjennomgang fra 2009 og studier hentet fra www.clinicaltrials.gov. Totalt 25 randomiserte studier med minimum 12 ukers varighet og til sammen 11 234 pasienter ble inkludert i en systematisk oversikt. Felles komparator i den utførte nettverks metaanalysen var placebo. Behandlingseffekter var sammenlignet med hensyn på endringer i HbA1c over tid fra baseline i forhold til placebo.

Resultater:



Resultater av den modell-baserte metaanalysen tyder på at linagliptin 5 mg (Trajenta) og sitagliptin 100 mg (Januvia) har sammenlignbare effekter på reduksjon av Hb1Ac når de gis til sammenlignbare pasienter under sammenlignbare betingelser.

2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasienter i de pivotale studiene ble inkludert i studiene på bakgrunn av følgende felles inklusjonskriterier: voksne pasienter diagnostisert med diabetes 2 og med BMI ≤ 40 kg/m², HbA1c 7,0 til 10 % ved oppstart av studien. De fleste studiene var utført utenfor Europa.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Pasientene i de mest relevante studiene var grunnbehandlet medikamentelt med metformin alene eller i kombinasjon med andre orale antidiabetika. Felles for pasientene var at de hadde utilstrekkelig kontroll av blodsukkernivåer til tross for gitt standardbehandling med høyeste doser.

Pasientene i de to gjengitte studiene var gjennomsnittlig 56,5 år og 58,1 år og hhv 54,9 % og 73,3 % hadde hatt diabetes i over 5 år. Hb1Ac verdier som ble brukt som inklusjonskriterier stemmer godt overens med Helsedirektoratets anbefalinger. Legemiddelverket mener at det er rimelig å anta at studiepopulasjonen i de pivotale studiene i hovedtrekk gjenspeiler aktuell pasientgruppe som det søkes refusjon for, dvs. voksne pasienter med diabetes 2 som ikke får tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin og/eller sulfonylurea og hvor insulinbehandling ville vært alternativet.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Effektdata vurdert i denne søknaden bygger på studier hvor linagliptin (Trajenta) var dosert 5 mg en gang daglig. Ved sammenligning med sitagliptin er det brukt dosering 100 mg en gang daglig. Behandlingen i bunn bestod av metformin eller metformin og andre orale antidiabetika. Dette er i tråd med gjeldende anbefalinger[3].

Komparator i forhold til klinisk praksis

Som komparator i den helseøkonomiske analysen skal det velges alternativet/ne som mest sannsynlig vil helt eller delvis bli erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Valg av sitagliptin 100 mg (Januvia) som komparatorer i analysen gjenspeiler norsk klinisk praksis og reflekterer bruken av disse legemidler i behandlingen av diabetes[3]. Legemiddelverket mener sitagliptin er den mest relevante komparatoren da tall fra reseptregisteret viser at dette er den mest brukte DPP-4 hemmeren. De andre DPP-4 hemmerne på markedet er også relevante komparatorer, men disse er tidligere vurdert til å være kostnadseffektive på lik linje med Januvia, og Legemiddelverket aksepterer derfor at kun Januvia er valgt som komparator.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det er benyttet godkjente endepunkter for diabetes studier med endringer i HbA1c fra baseline som primærendepunkt. Ideelt sett kunne Legemiddelverket ønsket resultater på endepunkter som diabetesrelatert morbiditet og mortalitet, men slike utfallsmål krever langtidsstudier. Det er vist sammenheng mellom HbA1c nivåer og forekomsten av mikro- og makrovaskulære komplikasjoner[4].

Etter Legemiddelverkets vurdering tilfredsstiller linagliptin (Trajenta) legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

2.3.2 Oppsummering

Effektdokumentasjonen bygger på studier som ligger til grunn for regulatorisk godkjenning og en metaanalyse av Fase III-studiene som undersøkte kardiovaskulære effekter i tillegg til en nettverksmetaanalyse. Legemiddelverket mener at foreliggende data gir grunnlag for å anta at effekten av linagliptin (Trajenta) på reduksjon av HbA1c etter minimum 24 ukers behandling er sammenlignbar med sitagliptin (Januvia).

I praksis mangler langtidsresultater for DPP-4 hemmere. I tillegg er markedet for antidiabetika i endring i fordi DPP-4 hemmere og GPL-1 analoger er relativt nye og fortsatt anses som mindre godt validerte behandlingsformer. Denne usikkerheten til tross mener Legemiddelverket det er rimelig å anta tilnærmet likt effekt på mellomliggende utfallsmål Hb1Ac. Legemiddelverket anser at effekten av linagliptin (Trajenta) i relevant populasjon er dokumentert gjennom velutførte kliniske studier.

Behandlingsalternativet som mest sannsynlig i størst grad vil fortrenkes av linagliptin (Trajenta) er valgt som komparator i vedlagt analyse.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV LINAGLIPTIN (TRAJENTA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse der linagliptin (Trajenta) er sammenliknet med sitagliptin (Januvia). Søker begrunner dette med at en indirekte metaanalyse av disse legemidlene viser at effekt og bivirkninger er sammenlignbare.

3.1.1 Analyseperspektiv

Søkers kostnadsminimeringsanalyse omhandler kun legemiddelkostnader.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientgruppen er diabetes type 2 pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin eller sulfonylurea (SU) alene, i følge Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer[3].

3.1.3 Intervensjon

Linagliptin (Trajenta) 5 mg én gang daglig

3.1.4 Komparator

Sitagliptin (Januvia) 100 mg én gang daglig. Søker begrunner valg av komparator med at det fra før eksisterer tre DPP4-hemmere på det norske markedet, vildagliptin (Galvus), saksagliptin (Onglyza) og sitagliptin (Januvia), og at av disse blir sitagliptin mest benyttet. Søker oppgir salg i AIP og DDD for de tre andre preparatene i gruppen i MAT (moving annual total) gjennom de siste to år, og disse tallene støtter valget av Januvia som komparator.

Tabell 3: AIP salg DPP-IV-hemmere siste to år

DPP-IV hemmere	MAT1 09/2010 (NOK)	MAT 09/2011 (NOK)	Økning (%)	Andel
Januvia	9 888 711	21 626 460	119 %	74 %
Galvus	1 280 074	2 714 184	112 %	9 %
Onglyza	845 910	4 761 822	463 %	16 %
SUM	12 014 696	29 102 465	142 %	100 %

Kilde: Søker. Det brukes AIP-salg fra IMS i stedet for AUP-salg fra Reseptregisteret, ettersom Reseptregisteret ikke har tall for 2011 ennå ved søknadstidspunkt.

MAT: Moving Annual Total; siste 12 måneders salg

Tabell 4: Forbruk (DDD) DPP-IV-hemmere siste to år

DPP-IV hemmere	MAT1 09/2010	MAT 09/2011	Økning (%)	Andel
Januvia	846 500	1 850 961	119 %	73 %
Galvus	125 225	265 520	112 %	11 %
Onglyza	71 992	407 291	466 %	16 %
SUM	1 043 717	2 523 772	142 %	100 %

Kilde: Søker.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Som forutsetning for valg av kostnadsminimeringsanalyse refererer søker til en metaanalyse hvor studier av linagliptin og sitagliptin sammenlignes. Studien undersøkte reduksjon i HbA1c over tid, og konkluderer med at linagliptin (5mg) har sammenlignbar effekt og bivirkninger som sitagliptin (100) mg, administrert til sammenlignbare pasienter under sammenlignbare forhold. I kostnadsminimeringsanalysen er derfor kun legemiddelpriser sammenlignet. Se nærmere omtale av studien i avsnitt 2.2

3.1.6 Kostnader (input data)

I kostnadsminimeringsanalysen presenterer Søker kun direkte legemiddelkostnader for behandlingsalternativene.

Søker legger til grunn en foreslått refusjonspris for Trajenta som innebærer at legemiddelkostnadene vil være de samme for Trajenta og Januvia. Pris for Trajenta baseres på lik AUP-pris pr dag som Januvia for de store pakningene (henholdsvis 90 og 98 tabletter). For liten pakning søkes det om refusjonspris basert på maksimalprisfastsettelsen.

Tabell 5: AIP-priser pr pakning og pr DDD for DPP-IV-hemmere i Norge

Navn	Virkestoff	Styrke	Pakning	AIP/dag	AIP
Januvia	sitagliptin	100 mg	28	11,69	327,32
Januvia	sitagliptin	100 mg	98	11,69	1145,62
Galvus	vildagliptin	50 mg	90	10,22	460,00
Onglyza	saksagliptin	5 mg	98	11,69	1145,62

Kilde: Søker.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs

Ikke relevant, da søkers metaanalyse indikerer at legemidlene har sammenlignbar effekt og bivirkningsprofil.

3.2.2 Kostnader

Kostnadene ved de anbefalte doseringene av Trajenta (5mg×1) og Januvia (100mg×1) er sammenlignet. Januvia doseres lavere (hhv 50 mg og 25 mg én gang daglig) ved moderat og alvorlig redusert nyrefunksjon. Disse styrkene har ikke forhåndsgodkjent refusjon, inngår ikke i metaanalysen av linagliptin og sitagliptin og er ikke med i kostnadsoversikten.

Tabell 6: Sammenligning AIP/AUP-priser for Trajenta og Januvia

Navn	Virkestoff	Styrke	Pakning	AIP	AUP	AUP/dag
Januvia	sitagliptin	100 mg	28	327,32	460,50	16,45
Januvia	sitagliptin	100 mg	98	1145,62	1524,30	15,55
Trajenta	linagliptin	5 mg	30	317,08	447,20	14,91
Trajenta	linagliptin	5 mg	90	951,24	1271,60	14,13

Kilde: Søker. Tabellen er oppdatert med fastsatte priser for Trajenta

Med de oppdaterte prisene, blir de direkte legemiddelkostnadene ved behandling med Trajenta om lag 9 % lavere enn for Januvia.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Søker konkluderer med at idet linagliptin (Trajenta) har minst like gode behandlingseffekt, sammenliknbar bivirkningsprofil og sammenlignbare legemiddelpriser som sitagliptin

(Januvia), representerer linagliptin (Trajenta) et kostnadseffektivt alternativ til sitagliptin (Januvia).

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har ikke utført sensitivitets- eller scenarioanalyser til den enkle kostnadsminimeringsanalysen.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjon, er relevant i forhold til etablerte nasjonale retningslinjer og søkt refusjonsberettiget bruk.

I kliniske studier av legemidler til behandling av diabetes type 2 er HbA1c et vanlig utfallsmål å benytte. Bruk av HbA1c for å sammenligne linagliptin og sitagliptin, er derfor relevant i denne sammenhengen.

Antagelsene om effektivitet mellom linagliptin og sitagliptin er basert på den innsendte kliniske dokumentasjonen for linagliptin og metaanalysen av linagliptin og sitagliptin (se avsnitt 2.2). Manglende direkte sammenlignende studier gjør at søker har utført en indirekte sammenligning av linagliptin og sitagliptin. På tross av usikkerheten som hefter ved slike indirekte sammenlignende studier anser Legemiddelverket at effekt og bivirkninger for linagliptin er sammenlignbare med tilsvarende for sitagliptin og de andre godkjente DPP4-hemmerne når det gjelder kombinasjonsbehandling med metformin og/eller SU. Dette er en forutsetning for en kostminimeringsanalyse, og det synes derfor rimelig å sammenligne linagliptin med en annen DPP4-hemmer i en kostnadsminimeringsanalyse.

At søker tar utgangspunkt i andre gliptiner på markedet ved valg av komparator synes rimelig. Blant gliptinene i monoformulering synes det, som tidligere vurdert, riktig å bruke sitagliptin (Januvia) som komparator, da denne brukes mest. Det er usikkert om markedsandelen mellom gliptinene vil endres over tid, men tall fra de siste år understøtter bruk av sitagliptin (Januvia) som komparator (se Tabell 4). Et moment som tidligere har blitt diskutert ved innvilgelse av refusjon for gliptiner er i hvilken grad monoformuleringer av gliptiner i løs kombinasjon med metformin vil fortrenge bruk av kombinasjonspreparater (av gliptin + metformin) som for eksempel Janumet og Eucreas. Det er imidlertid vanskelig å anslå hvor stort omfang en slik fortrenkning vil kunne ha, og det synes rimelig å anta at hovedfortrenkningen vil være av sitagliptin (Januvia).

3.4.2 Kostnadsdata

Legemiddelverket vurderer at kostnadsdataene som er benyttet er tilstrekkelig. Søker har satt opp en enkel sammenligning av legemiddelkostnadene. Det er benyttet oppdaterte priser med unntak av Trajenta som har fått pris underveis i søknadsprosessen. Legemiddelverket har oppdatert kostnadsminimeringsanalysen med de fastsatte prisene på Trajenta.

3.4.3 Resultater av analysen

Legemiddelverket mener, gitt foreliggende data, at en kostnadsminimeringsanalyse er tilstrekkelig i dette tilfellet, og det er rimelig at denne avgrenses til en vurdering av direkte legemiddelkostnader ved bruk av Trajenta og Januvia. Når det gjelder de direkte legemiddelkostnadene, ligger prisen (AUP/dag) for Trajenta om lag 9 % lavere enn for Januvia. Resultatet av analysen er derfor at behandling med Trajenta er kostnadseffektiv.

3.5 Oppsummering

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse, og Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig for å vise at behandling med Trajenta er kostnadseffektiv. Søknaden er basert på de mest relevante og tilgjengelige kliniske data og kostnadsdata.

Legemiddelverkets totalvurdering er at per nå synes sitagliptin å være den mest relevante komparatoren for linagliptin for refusjonssøknaden. Gitt forelagte dokumentasjon av behandlingseffekt, bivirkninger og aktuelle refusjonspriser, anser Legemiddelverket linagliptin (Trajenta) som like kostnadseffektiv som sitagliptin (Januvia) for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin og/eller sulfonylurea alene.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for Trajenta til behandling av pasienter i henhold til følgende refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2 diabetes kun i kombinasjon med metformin og/ eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart

Til den omsøkte refusjonsberettiget bruk er det fra før knyttet følgende vilkår: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller

- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Tilsvarende refusjonsberettiget bruk og vilkår er tidligere innvilget for tre andre DPP-4-hemmere; sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus) og saksagliptin (Onglyza).

Legemiddelverket mener at disse pasientene har en alvorlig sykdom med behov for langtidsbehandling.

Effekten av Trajenta, gitt foreliggende dokumentasjon, er godt dokumentert. Firma har valgt den mest relevante komparator og sendt relevant dokumentasjon for denne.

Firma har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. En total vurdering av denne samt annen innsendt dokumentasjon viser at kostnadene for Trajenta står i rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I budsjettanalysen estimeres forventet salg av Trajenta fem år frem i tid, blant annet på bakgrunn av tidligere salgsutvikling. Utgifter til fremskrevet individuell refusjon av Trajenta trekkes fra. Salg som skyldes fortrengning av annen legemiddelbehandling kan også trekkes fra i budsjettanalysen. Det som da gjenstår vil være den relevante budsjettkonsekvensen av å innvilge generell refusjon for Trajenta.

Søker skriver at forbruket av DPP-IV-hemmere har vært økende de siste årene etter at refusjon for klassen ble innvilget i midten av år 2009. Søker mener økningstakten ikke vil påvirkes av om Trajenta innvilges forhåndsgodkjent refusjon som den fjerde i klassen. Trajenta ligger i samme priskorridor som de øvrige DPP-IV-hemmerne, og når salget av Trajenta øker, mener Søker dette vil skje på bekostning av de andre DPP-IV-hemmerne og at konsekvensene for Folketrygdens legemiddelbudsjett vil være null.

Søker viser til Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser av å inkludere saksagliptin (Onglyza) forhåndsgodkjent refusjon som den tredje DPP-IV-hemmeren[9]. Legemiddelverket konkluderte med at inklusjon av Onglyza i refusjonsordningen ville medføre årlige merutgifter på mindre enn 5 millioner kroner pr år etter fem år. Søker mener det er rimelig å anta at inklusjon av en fjerde DPP-IV-hemmer vil medføre enda mindre merutgifter enn en tredje.

Søker antar at forbruksveksten i gliptinklassen vil fortsette uavhengig av om Trajenta inkluderes i refusjonsordningen eller ei. Søker antar at forbruket i DPP-IV-klassen øker med 10 millioner kroner pr år i fem år fremover for monosubstansene.

Søker antar at Trajenta kan øke sin markedsandel til 9% av monosubstansene i løpet av de neste fem år, og at dette vil utgjøre et totalt AIP-salg på 7,2 millioner kroner i år 5:

Tabell 7: Anslag på forventet salg DPP-IV-hemmere og Trajenta neste fem år

År	AIP-salg DPP-IV hemmere	Økning fra forrige år	Andel Trajenta	AIP salg Trajenta
2011	30 000 000		0 %	0
2012	40 000 000	33,3 %	1 %	400 000
2013	50 000 000	25 %	3 %	1 500 000
2014	60 000 000	20 %	5 %	3 000 000
2015	70 000 000	16,7 %	7 %	4 900 000
2016	80 000 000	14,3%	9 %	7 200 000

Kilde: Søker. Legemiddelverket har satt inn kolonne som viser %-vis økning fra forrige år

Søker mener at Folketrygdens merutgifter dersom linagliptin (Trajenta) innvilges forhåndsgodkjent refusjon vil være null, da linagliptin (Trajenta) utelukkende vil fortrenge bruk av allerede forhåndsgodkjente preparater i gliptinklassen.

Det er imidlertid forhold som kan betvile denne påstanden:

- Søker angir pasientgruppen for type II diabetes til å være anslagsvis 350 000 pasienter i Norge. Det antas videre at om lag halvparten av disse har sykdommen uten selv å vite om det. Således vil dette utgjøre en pasientgruppe på 175 000 udiagnostiserte tilfeller, og markedsmessige forhold vil kunne påvirke andelen av denne gruppen som til en hver tid diagnostiseres. Det kan virke sannsynlig at de økonomiske incentivene søker får ved forhåndsgodkjent refusjon for linagliptin (Trajenta) vil påvirke denne diagnostiseringsfrekvensen, slik at fortrengningen som oppstår ikke bare vil være av sitagliptin (Januvia) eller andre gliptiner, men at det også vil være en fortrenging av udiagnostiserte tilfeller
- Søker oppgir salgstall i AIP og forbrukstall i DDD for de tre eksisterende gliptinene på markedet (Se Tabell 3 og Tabell 4). Den absolutte økningen i forhold til samme periode for et år siden er om lag 17 millioner kroner (AIP) for DPP-IV-hemmerne samlet. Dette tilsvarer en økning på 142 % i forhold til foregående år. Det ble i refusjonsrapporten for saksagliptin [9] estimert at denne økningen ville ligge på omtrent 50 %. Den faktiske økningstakten i DDD for DPP-IV-gruppen har derfor vært 92 prosentpoeng høyere enn antatt, noe som er vesentlig høyere enn estimert. Det kan synes sannsynlig at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for et tredje preparat i gliptingruppen har påvirket denne høye økningstakten, selv om noe av økningstakten kan forklares med en dreining i markedet som følge av at Avandia og Avandamet ble avregistrert høsten 2010.
- I den grad linagliptin (Trajenta) utelukkende fortrenger bruk av Januvia eller Onglyza, vil det ikke påløpe merutgifter, da prisen for legemiddelbehandling pr døgn er noe lavere for Trajenta. Dersom Trajenta fortrenger bruk av Galvus, Eucras eller Janumet, vil det påløpe merutgifter for staten i takt med fortrengningen av

disse, da disse har en noe lavere legemiddelkostnad per døgn. Hvis Trajenta i tillegg vil fortrenge udiagnostiserte pasienter, vil merutgiftene på sikt øke betraktelig i takt med det nye pasientgrunnlaget indisert for behandlingen. Da DPP-IV-hemmere som gruppe er 3.linje behandling, vil dette eventuelt ta noe tid.

De reelle budsjettmessige konsekvensene av å innvilge refusjon for linagliptin (Trajenta) er vanskelig å forutsi. Legemiddelverket er, på bakgrunn av tidligere diskuterte punkter, uenig med søker og vurderer det som sannsynlig at merutgiftene blir større enn null. Imidlertid anses det som sannsynlig at Trajenta først og fremst vil fortrenge bruk av de to mest brukte monopreparatene Januvia og Onglyza. Legemiddelverket vurderer derfor det er overveiende sannsynlig at de reelle budsjettmessige konsekvensene av innvilgelse av linagliptin (Trajenta) på forhåndsgodkjent refusjon ikke vil overskride grensen på 5 millioner i år 5 etter innvilgelse. Budsjettvirkningsanslagene er imidlertid usikre.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for Trajenta til behandling av pasienter i henhold til følgende refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2 diabetes kun i kombinasjon med metformin og/ eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart

Til den omsøkte refusjonsberettiget bruk er det fra før knyttet følgende vilkår: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Tilsvarende refusjonsberettiget bruk og vilkår er tidligere innvilget for tre andre DPP-4-hemmere; sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus) og saksagliptin (Onglyza).

Legemiddelverket mener at disse pasientene har en alvorlig sykdom med behov for langtidsbehandling.

Effekten av Trajenta, gitt foreliggende dokumentasjon, er godt dokumentert. Firma har valgt den mest relevante komparator og sendt relevant dokumentasjon for denne.

Firma har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig for å vise at Trajenta er et kostnadseffektivt alternativ.

En total vurdering av den innsendte kostnadsminimeringsanalysen samt annen innsendt dokumentasjon viser at kostnadene for Trajenta står i rimelig forhold til behandlingssmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med linagliptin (Trajenta) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon og velger derfor å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Trajenta som følger:

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonfylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	198	E11	Diabetes mellitus type II	198

Vilkår: 198: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:

- kombinasjonen av metformin og sulfonfylurea, eller
- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonfylurea, eller
- sulfonfylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Statens legemiddelverk, 17-04-2012

Pilar Martin Vivaldi (e.f.)
fung. seksjonssjef

Anne Marthe Ringerud
Saksbehandler

Erik Sagdahl
Saksbehandler

REFERANSER

1. Fjeldstad T, e., *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell* ed. T. Fjeldstad 2010: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok.
2. Claudi, T., et al., *Nasjonale kliniske retningslinjer Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. Brukerversjon*, 2010, Helsedirektoratet og Diabetesforbundet.
3. Claudi, T. and Helsedirektoratet, *Diabetes : forebygging, diagnostikk og behandling* 2009, Oslo: Helsedirektoratet. 147 s.
4. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
5. SmPC Januvia. 05.02.2009; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_earchID=41c1bb0e-5bec-4e54-b446-2528620f3351.
6. European Public Assessment Report Trajenta. 2011-10-06 2012-04-03]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf.
7. SmPC Trajenta. 2011-08-24; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_earchID=e7e8619f-9db8-435e-866d-cb55b13ca74b.
8. Johansen, O.E., et al., *Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme*. Cardiovasc Diabetol, 2012. **11**: p. 3.
9. Legemiddelverket. *Refusjonsrapport – saksagliptin (Onglyza) til behandling av diabetes mellitus type 2* 2010; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport_saksagliptin_onglyza_mars2010.pdf.