



Eli Lilly Norge AS
Postboks 6090 Etterstad
0601 OSLO

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	23.06.2021	21/03259-4	Leung MingYu

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 05-02-2021 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for glukagon (Baqsimi) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er glukagon (Baqsimi) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Ved stadig hypoglykemiske anfall hos insulinbehandlede diabetikere.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T89	Diabetes type 1	-	E10	Diabetes mellitus type 1	-
T90	Diabetes type 2	-	E11	Diabetes mellitus type 2	-
W85	Svangerskapsdiabetes	-	O24.4	Diabetes mellitus som oppstår under svangerskap	-
<u>Vilkår:</u> -					

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 129450

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.



Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for Baqsimi, vil den til enhver tid laveste pris av refusjonspris eller ny beregnet maksimalpris legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-07-2021. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder fra denne dato. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Alvorlig hypoglykemi

Pasienter med *diabetes mellitus*, spesielt pasienter som er avhengige av insulin, har økt risiko for å få hypoglykemi (blodsukker Verdi $\leq 3,9$ mmol/l). De vanligste årsakene til hypoglykemi er uvanlig eller økt fysisk aktivitet, uregelmessige måltider, endring i dosering av insulin uten at det samsvarer med matinntaket eller fysisk aktivitet, stort alkoholinntak, komorbiditeter og stress. Hypoglykemi behandles av pasienten selv med mat og drikke som f.eks. søte drikker, frukt, druesukkertabletter eller lignende (1).

Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten ikke er i stand til selvbehandling pga. nedsatt bevissthet, kan det være behov for administrering av glukagon fra en annen person. Glukagon har en rask innsettende effekt og øker konsentrasjonen av glukose i blodet gjennom aktivisering av hepatiske glukagonreseptorer. Aktivisering av disse reseptorene stimulerer til nedbrytning av glykogen og dermed frigjørelse av glukose fra leveren (2). I Norge er det to markedsførte glukagon-preparater, Glucagon fra Novo Nordisk og Baqsimi fra Eli Lilly. Førstnevnte har forhåndsgodkjent refusjon.

Helseøkonomisk analyse

Eli Lilly har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse der de sammenligner glukagon nesepulver (Baqsimi) mot glukagon injeksjon (Glucagon Novo Nordisk (Hypokit)). I tillegg til de direkte legemiddelkostnadene, inngår også indirekte kostnader knyttet til behandling av alvorlige hypoglykemier, se Tabell 3. Tidshorisonten er 1 år.

Klinisk effekt og sikkerhet

I forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelsen av EMA¹, ble det vist i kliniske studier at glukagon nesepulver hadde sammenlignbar effekt sammenlignet med glukagon injeksjon (3). Selv om glukagon injeksjon hadde en noe raskere innsettende effekt, ble det vurdert at denne forskjellen i praksis utjevnes som følge av enklere administrering med nesepulver:

"[...] Patients in the primary analysis population had a mean time to treatment success of 16.2 minutes and 12.2 minutes in the NG² and IMG³ treatment groups, respectively. In clinical practice, time starts at the caregiver's decision to dose. Therefore, the time needed to reconstitute the IMG would delay administration. Hence, the 4 min difference in study IGBC is unlikely to occur in the real-world setting [...]"

¹ Det europeiske legemiddelbyrå

² Glukagon nesepulver

³ Glukagon intramuskulær injeksjon

Når det gjelder sikkerhet, ble det ikke observert nye bivirkninger som ikke allerede var kjent fra glukagon injeksjon. Det ble imidlertid observert flere lokale bivirkninger som irritasjon i øye og hals, samt hodepine med glukagon nesepulver. Disse symptomene var forbigående og ikke vurdert som alvorlige (3).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket støtter seg til EMAs vurderinger når det gjelder sammenlignbar effekt og bruken av glukagon nesepulver i praksis. Når det gjelder bivirkninger, ble det observert flere bivirkninger ved administrering av glukagon nesepulver enn glukagon injeksjon. Siden ubehandlet alvorlig hypoglykemi er en alvorlig tilstand, mener Legemiddelverket at nytten som følge av enklere administrasjon veier opp for en noe høyere frekvens av ikke-alvorlige og forbigående bivirkninger.

Sannsynlighet for vellykket administrasjon av glukagon

Eli Lilly har utført to simuleringsforsøk, der omsorgspersoner fikk opplæring i administrasjon av glukagon, både nesepulver og injeksjon. Omsorgspersonene skulle deretter administrere glukagon på mannekenger, som skulle simulere pasienter med alvorlig hypoglykemi. Det er usikkert hvordan resultater fra denne typen kontrollerte studier kan overføres til en reell klinisk situasjon. Sannsynlighetene for vellykket administrasjon av henholdsvis glukagon nesepulver og injeksjon som brukes av Eli Lilly i deres hovedanalyse vises i Tabell 1.

Tabell 1 Sannsynligheter for vellykket administrasjon av glukagon (kilde: Eli Lilly, norsk kliniker)

	Glukagon nesepulver	Glukagon injeksjon
Sannsynlighet for vellykket behandling fra annen person (Eli Lillys hovedanalyse)	94 %	13 %
Sannsynlighet for vellykket behandling fra annen person (Legemiddelverkets hovedanalyse)	94 %	31 %

Eli Lilly har i den helseøkonomiske analysen brukt en årlig frekvens av alvorlig hypoglykemi på 0,7, basert på en publisasjon av Lyngsie et al. (4). Denne årlige frekvensen er lik for både intervensjons- og komparatorarmen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har fått en norsk klinisk ekspert til å validere sannsynlighetene i Tabell 1 med hensyn på norsk klinisk praksis. Basert på tilbakemeldinger fra norsk kliniker, har Legemiddelverket endret suksessraten for glukagon injeksjon fra 13 til 31 %. I mangel av andre kilder, beholder Legemiddelverket suksessraten for glukagon nesepulver som oppgitt av Eli Lilly. Legemiddelverket vil imidlertid gjøre oppmerksom på at modellen ikke tar hensyn til om pasienten får en delvis vellykket glukagonbehandling. Dette vil underestimere effekten til komparator i modellen.

Kostnader

De direkte legemiddelkostnadene er oppgitt i Tabell 2. I tillegg har Eli Lilly inkludert indirekte kostnader som følge av et alvorlig hypoglykemisk anfall, se Tabell 3.

Tabell 2 Legemiddelpriser i NOK (kilde: Eli Lilly)

Legemiddel	Maksimal AUP	Maksimal AUP u/mva.
Baqsimi	1 220,40	976
Glucagon Novo Nordisk (Hypokit)	202,50	162

Tabell 3 Enhetskostnader i NOK (kilde: Eli Lilly)

Kostnadspost	Enhetskostnad	Beskrivelse
Kontakt AMK*	275	AMK kontaktet, men ikke nødvendig med utrykning
Ambulanse	7 000	Ambulanseutrykning
Legevakt	595	Behandling på legevakt (etter en ambulanseutrykning)
Sykehusinnleggelse	4 000	Pasienten sendes til sykehus for videre monitorering (etter legevakt)

*Akuttmedisinsk kommunikasjonssentral

Eli Lilly bruker enhetskostnad for mild hypoglykemi fra Jönsson et al. (5) som et anslag på kostnaden for å kontakte AMK. Enhetskostnad for ambulanseutrykning er hentet fra Ambulanseforum (6). Den oppgitte enhetskostnaden på NOK 7 000 er en gjennomsnittskostnad for bil- og båtutrykning. I de tilfellene der pasienten må fraktes til og behandles på legevakten, tilkommer det en enhetskostnad på NOK 595 hentet fra Oslo Helse (7). I sjeldne tilfeller må pasienten til behandling og observasjon på sykehus, da tilkommer det en enhetskostnad på NOK 4 000. Eli Lilly antar at pasienter skrives ut etter maksimalt 4 timer, og har brukt den laveste kostnaden for et liggedøgn oppgitt i Dokumentasjon av enhetskostnader (8).

Eli Lilly har videre gjort en rekke antakelser med hensyn på sannsynligheter for at hendelsene i Tabell 3 inntreffer, se Tabell 4. Ifølge Eli Lilly, er Tabell 4 validert av svenske klinikere og Eli Lilly antar at disse er overførbare til norske forhold.

Tabell 4 Sannsynligheter for hendelser i modellen (kilde: Eli Lilly)

	Baqsimi	Glucagon Novo Nordisk (Hypokit)
Vellykket glukagonbehandling	94 %	13 %
Kontakt AMK	100 %	100 %
Ambulanse	50 %	50 %
Legevakt	14 %	14 %
Sykehusinnleggelse	0,25 %	0,25 %
Ikke-vellykket glukagonbehandling	6 %	87 %
Kontakt AMK	100 %	100 %
Ambulanse	100 %	100 %
Legevakt	57 %	57 %
Sykehusinnleggelse	5 %	5 %

Følgende antakelser ligger til grunn for Tabell 4:

- Alle pasienter/omsorgspersoner vil ringe AMK/legevakt, uavhengig om glukagonbehandling var vellykket eller ikke.
- Selv ved vellykket glukagonbehandling, vil det bli sendt ambulanse i 50 % av tilfellene hvor pasienten mottar ytterligere behandling fra ambulansepersonell.
- Punkt c), d) og e) leses i sammenheng: Av de 50 % av pasientene nevnt over som trenger ytterligere behandling, vil 90 % få tilstrekkelig behandling på stedet, mens 10 % må til legevakten for videre behandling. (50% x 10%).
- Av de 90 % som får behandling, vil 20 % av pasientene trenge ytterligere behandling på legevakten. (50% x 90% x 20%)
- Punkt c) og d) utgjør til sammen 14 % og tilsvarer hendelsen Legevakt ved vellykket glukagonbehandling i Tabell 4.
- Ved ikke-vellykket glukagonbehandling, vil 100 % av pasientene få behandling av ambulansepersonell.
- 57 % av pasientene vil trenge ytterligere behandling på legevakten.

- h) For pasientene som blir behandlet på legevakten, er det antatt at 0,25 % og 5 % av pasientene (hhv. vellykket og ikke-vellykket glukagonbehandling) vil trenge sykehusbehandling.

Resultater fra Eli Lillys hovedanalyse presenteres i Tabell 5 under.

Tabell 5 Kostnadsminimeringsanalyse. Eli Lillys hovedanalyse. NOK AUP ekskl. mva.

	Baqsimi	Glucagon Novo Nordisk	Inkrementell kostnad
Kostnad per hendelse	5 082	7 492	-2 410
Årlig kostnad	3 557	5 244	-1 687

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse presenteres i Tabell 6 under. I analysen har Legemiddelverket benyttet innsendt modell og forutsetninger fra Eli Lilly, men med følgende endringer:

- Suksessraten for glukagon injeksjon endret fra 13 til 31 %
- Enhetskostnad for sykehusinnleggelse endret fra NOK 4 000 til NOK 3 000.

Tabell 6 Kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverkets hovedanalyse. NOK AUP ekskl. mva.

	Baqsimi	Glucagon Novo Nordisk	Inkrementell kostnad
Kostnad per hendelse	5 076	6 718	-1 642
Årlig kostnad	3 554	4 703	-1 149

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener kostnaden for å kontakte AMK er for høy. Imidlertid har denne kostnaden ingen innvirkning på analysen, da den inngår i begge armer og i samme omfang.

Den oppgitte kostnaden for ambulansetrykning gjelder for bil og båt. Utrykning med båt har en betydelig høyere gjennomsnittskostnad enn med bil. Samtidig er frekvensen lav sammenlignet med bilutrykning. Samlet sett mener Legemiddelverket at NOK 7 000 antakeligvis overestimerer gjennomsnittskostnaden for bilutrykning, men i mangel på gode kilder for å skille ut båtutrykninger, godtar Legemiddelverket den innsendte enhetskostnaden i denne metodevurderingen.

Eli Lilly har brukt enhetskostnaden for et helt liggedøgn i innsendt analyse, selv om firma i søknaden skriver at de antar at pasienter oppholder seg på sykehus i maksimalt 4 timer. Anbefalt gjennomsnittlig kostnad for et liggedøgn i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase er NOK 17 854. Fire timer utgjør da ca. NOK 3 000. Med utgangspunkt i Eli Lilly sin enhetskostnad for et liggedøgn på NOK 4 000, blir ny enhetskostnad for fire timer ca. NOK 700. Det er usikkert hva som er det korrekte beløpet. Denne enhetskostnaden har imidlertid liten innvirkning på analysen som følge av et veldig lavt estimat på antall sykehusinnleggelser. Legemiddelverket velger å benytte en enhetskostnad på NOK 3 000 for sykehusinnleggelse i denne metodevurderingen, men påpeker at dette er usikkert.

Oppsummert godtar Legemiddelverket de innsendte enhetskostnadene for indirekte kostnader, bortsett fra sykehusinnleggelse, som endres fra NOK 4 000 til NOK 3 000. I tillegg påpekes det at alle de indirekte enhetskostnadene er beheftet med usikkerhet.

Når det gjelder sannsynligheter for hendelser i modellen, er ikke disse basert på studier/statistikk, men antakelser av Eli Lilly som er blitt validert av svenske klinikere. Legemiddelverket har spurt en norsk kliniker om den eksterne validiteten av Tabell 4, samt antakelser som ligger til grunn. Klinikeren har gitt tilbakemelding på at tabellen ser rimelig ut med hensyn på norske forhold.

Legemiddelverket godtar derfor innsendte sannsynligheter, men anser disse som usikre, da disse ikke er basert på faktiske data fra norsk klinisk praksis.

Alvorlighet

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverkets konklusjon om kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner glukagon nesepulver mot glukagon injeksjon. Basert på foreliggende dokumentasjon, vurderer Legemiddelverket at glukagon nesepulver (Baqsimi) sannsynligvis er kostnadseffektivt (kostnadsbesparende), hensyntatt tilstandens alvorlighet og usikkerhetene i analysen.

Budsjettvirkninger

Basert på dagens forskrivning av glukagon injeksjon og den insulintrengende diabetespopulasjonen, har Eli Lilly estimert at 7 530 pasienter vil få et glukagon-preparat dersom Baqsimi får forhåndsgodkjent refusjon, mot 6 000 pasienter i dag. Dette tilsvarer en økning på 25,5 %. I tillegg er det estimert at pasientpopulasjonen vil øke med 1 % i året. Eli Lilly har implisitt antatt at en pasient kun bruker én pakning i året.

Legemiddelverket har sett på tall fra Farmalogg og ser at gjennomsnittlig antall solgte pakninger har ligget på ca. 10-11 000 pakninger i året. Dette tallet virker mer rimelig enn Eli Lillys antakelse om 7 530 pakninger, gitt at pasienter må hente ut nye pakninger etter et anfall og evt. utgått holdbarhet. Ved å benytte Eli Lillys estimerte relative økning (25,5 %) dersom Baqsimi får forhåndsgodkjent refusjon, estimerer Legemiddelverket at det årlig vil bli utlevert i overkant av 13 000 pakninger.

Eli Lilly har kun vist budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett alene, og ikke for helse- og omsorgstjenesten samlet, se Tabell 8. Antatte markedsandeler er vist i Tabell 7 under. I lys av Eli Lillys argumenter for Baqsimi med hensyn på brukervennlighet og suksessrater, samt at Baqsimi er kostnadsbesparende, vurderer Legemiddelverket markedsandelene oppgitt av Eli Lilly som lave. Videre er det slik at Glucagon Novo Nordisk har en holdbarhet på inntil 18 måneder ved høyst 25 °C, forutsatt at utløpsdatoen ikke overskrides. Alle disse faktorene til sammen gjør at Legemiddelverket vurderer at opptaket av Baqsimi vil skje raskere enn det som er oppgitt av Eli Lilly. Legemiddelverket har derfor benyttet andre markedsandeler for å belyse budsjettkonsekvenser, se Tabell 9.

Tabell 7 Markedsandeler (kilder: Eli Lilly og Legemiddelverket)

	2022	2023	2024	2025	2026
Markedsandeler (Eli Lillys hovedanalyse)	30 %	45 %	60 %	80 %	90 %
Markedsandeler (Legemiddelverkets hovedanalyse)	50 %	80 %	100 %	100 %	100 %

Under presenteres budsjettvirkninger av Eli Lillys hovedanalyse.



Tabell 8 Budsjettvirkning. Eli Lillys hovedanalyse.

	2022	2023	2024	2025	2026
Budsjettvirkning	2 609 261	3 796 569	5 007 362	6 636 843	7 500 812

Under presenteres Legemiddelverkets hovedanalyse. Denne er basert på innsendt modell av Eli Lilly, men med følgende endringer:

- Antall pakninger er endret fra 7 530 til 13 178 det første året, deretter 1 % årlig økning.
- Markedsandeler, se Tabell 7.

Tabell 9 Budsjettvirkning. Legemiddelverkets hovedanalyse.

	2022	2023	2024	2025	2026
Budsjettvirkning	7 249 238	11 386 138	14 236 700	14 379 067	14 522 858

Legemiddelverket gjør oppmerksom på at resultatene som er presentert i Tabell 8 og Tabell 9 kun gjelder folketrygdens legemiddelbudsjett. Fra kostnadsminimeringsanalysen er resultatet at Baqsimi er kostnadsbesparende. Dette reflekteres ikke i budsjettvirkningene slik de er presentert ovenfor.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 05-02-2021

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 12-02-2021

Opphold i saksbehandlingstiden: 10 dager

Ferdig behandlet: 23-06-2021

Total saksbehandlingstid: 121 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."



[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Carlos Vidal
lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Mottaker:
Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, 0601 OSLO

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet v/ Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Harald.Lislevand@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no
Helseklage v/ joau@helseklage.no

Referanser

1. Helsenorge.no. Føling og lavt blodsukker (hypoglykemi): Helsedirektoratet; [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/diabetes/lavt-blodsukker-foling/>].
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Baqsimi. 2019.
3. European Medicines Agency. Assessment report - Baqsimi. 2019.
4. Lyngsie PJ, Lopes S, Olsen J. Incidence and cost of hypoglycemic events requiring medical assistance in a hospital setting in Denmark. Journal of comparative effectiveness research. 2016;5(3):239-47.
5. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. Value in health. 2006;9(3):193-8.
6. Ambulanseforum. Tall som teller: Hva koster et ambulanseoppdrag? 2018 [Available from: <https://ambulanseforum.no/artikler/tall-som-teller-hva-koster-et-ambulanseoppdrag>].
7. Oslohelse.no. PRISER FOR LEGEVAKT [Available from: <https://oslohelse.no/priser/>].
8. Statens legemiddelverk. Dokumentasjon av enhetskostnader. 2020.