

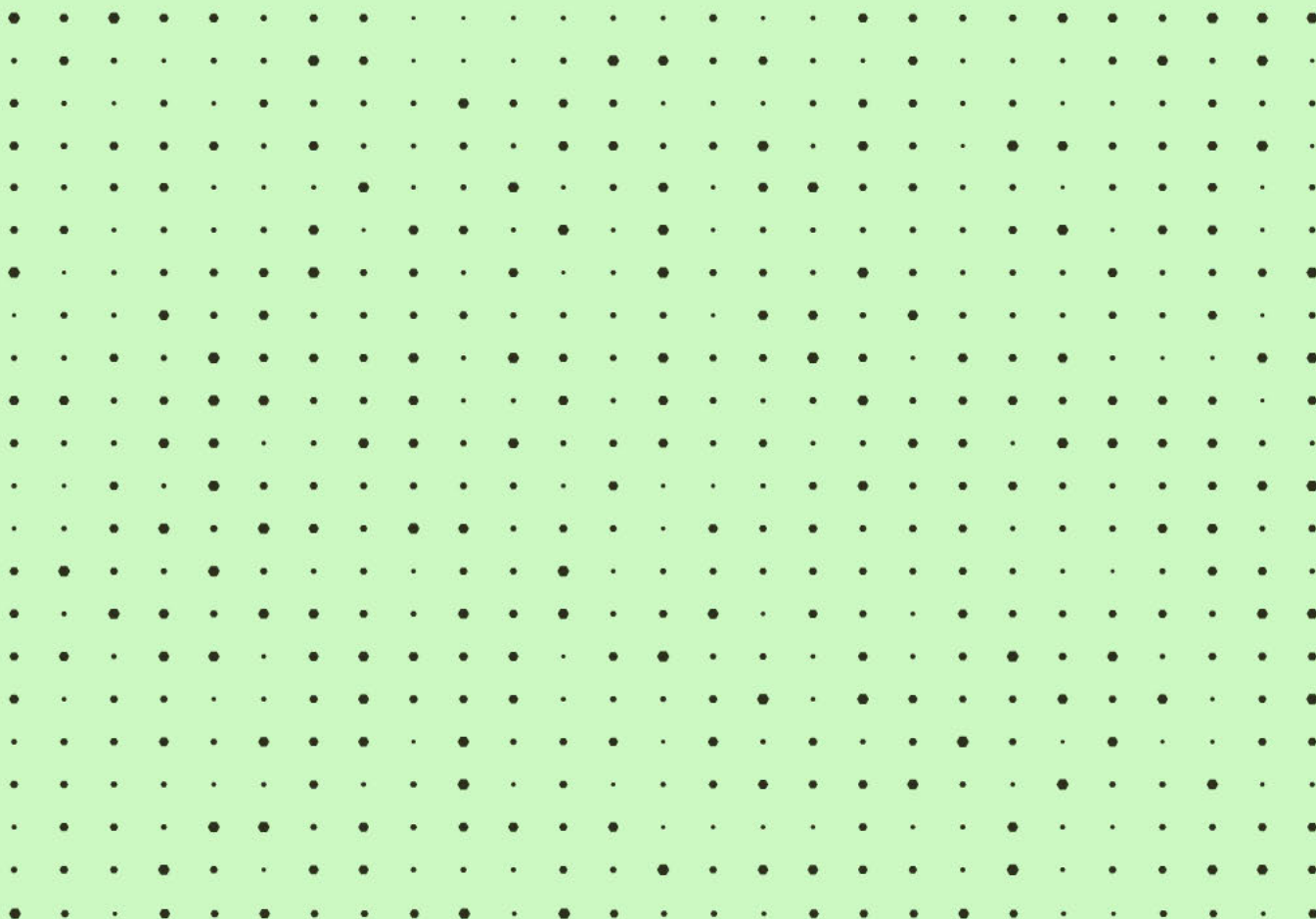
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon § 2

Tirzepatid (Mounjaro)

Til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og mosjon

- som monoterapi når metformin ikke kan benyttes på grunn av intoleranse eller kontraindikasjoner
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes

13.08.2026



Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

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

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter § 14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

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

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

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemiddelets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet tirzepatid (Mounjaro). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tirzepatid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandlingen på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	Eli Lilly
Preparat	Mounjaro
Virkestoff	Tirzepatid
ATC-kode	A10BX16
Aktuell indikasjon	Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 (T2D) som tillegg til diett og mosjon: - Som monoterapi når metformin ikke kan benyttes pga. intoleranse eller kontraindikasjoner - I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes
Virkningsmekanisme	Tirzepatid etterligner tarmhormonene GLP-1 og GIP, som påvirker insulinfrigjøring og appetittregulering. Den økte insulinfrigjøringen forbedrer blodsukkerkontroll etter matinntak. Videre reduserer tirzepatid kroppsvekt gjennom appetittregulering ved å øke metthetsfølelse og redusere sultfølelse, som påvirker fastende blodsukker. For mer detaljert beskrivelse av virkningsmekanismen, se SPC (1).
Dosering	Administreres som subkutan injeksjon. Startdosen av tirzepatid er 2,5 mg én gang i uken. Etter 4 uker skal dosen økes til 5 mg én gang i uken. Om nødvendig kan doseøkninger à 2,5 mg foretas etter minst 4 uker på nåværende dose. Anbefalte vedlikeholdsdoser er 5 mg, 10 mg eller 15 mg én gang i uken. Maksimal dose er 15 mg én gang i uken.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Type: Kostnad-per-QALY (se neste avsnitt) Nei ☒

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Eli Lilly har sendt inn	
Populasjon	Voksne med diabetes mellitus type 2
Intervensjon	Tirzepatid 5mg, 10mg og 15 mg
Komparator	Semaglutid 0.5 mg og 1 mg
Utfall	Endring i HbA1c (%), kroppsvekt/KMI (%), blodtrykk (mm Hg), lipid profil og eGFR (mL/min/1.73m2) QALYs, leveår, ressursbruk, sikkerhetsprofil
Hovedkilde til effektdata	SURPASS-2: fase 3, multisenter, randomisert, åpen, aktiv kontrollert, parallell-gruppestudie, sammenligning av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. semaglutid 1 mg Indirekte sammenligning (Osumili et al. 2024, basert på SURPASS-2 og SUSTAIN 7) av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. semaglutid 0,5 mg
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorison	50 år (livstid)

DMPs vurdering

Den helseøkonomiske modellen innsendt av Eli Lilly legger til grunn en mernytte av tirzepatid, basert på data fra den kliniske studien SURPASS-2, og en indirekte sammenligning presentert av Osumili et al. 2024.

DMP vurderer at de kliniske dataene som legges til grunn i den innsendte modellen ikke er egnet til å belyse nytten av tirzepatid i monoterapi for pasienter med T2D, modellen kan dermed ikke benyttes til å vurdere kostnadseffektiviteten av tirzepatid i monoterapi.

Med hensyn til tirzepatid i kombinasjonsbehandling vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at tirzepatid har en mernytte sammenlignet med semaglutid. DMP vurderer derfor at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en kostnad-per QALY-analyse.

DMP har ikke benyttet den helseøkonomiske modellen som er sendt inn av Eli Lilly, og heller ikke vurdert modellen inngående. Det er i stedet gjort en sammenligning av legemiddelkostnader.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet

DMPs vurdering av nytte:

Ved T2D er målet med behandlingen å sikre blodsukkerkontroll (glykemisk kontroll) og det relevante endepunktet for å måle dette er endring i HbA1c. DMP har ikke vurdert forskjeller i effekt mellom tirzepatid og semaglutid knyttet til vekt i denne metodevurderingen.

Monoterapi

DMP vurderer at evidensgrunnlaget på nåværende tidspunkt ikke er tilstrekkelig til å belyse nytten av tirzepatid i monoterapi hos pasientgrupper hvor monoterapi er aktuelt. SURPASS-1 dokumenterer kun effekt av tirzepatid i monoterapi sammenlignet med placebo, i tillegg er pasienter som er aktuelle for tirzepatid i monoterapi i klinisk praksis i liten grad inkludert i studien. SURPASS-4 og SURPASS-CVOT dokumenterer ikke effekt av tirzepatid i monoterapi.

Kombinasjonsbehandling

Gjennom SURPASS-2-studien er det dokumentert en statistisk signifikant forskjell i reduksjon av HbA1c mellom tirzepatid (5, 10 og 15 mg) og semaglutid 1 mg for behandling i kombinasjon med metformin. Forskjellen som vises er imidlertid beskjeden og under grensen for en klinisk relevant forskjell på 0,5 %. DMP vurderer at sammenligningen med semaglutid 1 mg er relevant for norsk klinisk praksis, ettersom dette er den dosen de fleste pasienter bruker. Det er imidlertid en metodologisk svakhet at forskjellige doser tirzepatid sammenlignes direkte med kun semaglutid 1 mg. I klinisk praksis starter pasienter vanligvis med en lav dose og titrerer opp ved behov, basert på individuell toleranse og behandlingsrespons. I SURPASS-2 ble pasientene randomisert til faste doser, noe som kan føre til at enkelte pasienter enten er overbehandlet eller underbehandlet. Dette kan gi et misvisende bilde av effekten og gjør resultatene mindre pålitelige. DMP vurderer derfor at resultatene fra SURPASS-2 ikke gir grunnlag for å konkludere med en mernytte av tirzepatid over semaglutid på HbA1c. DMP påpeker også at studien er en non-inferiority-studie, som i utgangspunktet ikke er designet for å vise en forskjell i effekt.

Basert på data fra SURPASS-2 vurderer DMP at det er sannsynliggjort at tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) har en sammenlignbar effekt (er non-inferior) med semaglutid 1 mg. Effekten sammenlignet med semaglutid 0,5 mg og 2 mg er ikke undersøkt i studien og dermed ikke kan vurderes basert på SURPASS-2. DMP anser det som en svakhet for vurderingen av relativ effekt at pasientene i SURPASS-2 ikke hadde muligheten til å øke doseringen av semaglutid til 2 mg, som er et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at dette fører til at endepunktet knyttet til andel pasienter som oppnådde HbA1c behandlingsmål er mindre relevant.

Effekten av tirzepatid sammenlignet med semaglutid 0,5 mg og 2 mg er undersøkt av Eli Lilly gjennom indirekte sammenligninger (Osumili et al. 2024 og Vadher et al. 2022). Osumili et al. 2024 rapporterer en klinisk relevant mereffekt av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) sammenlignet med semaglutid 0,5 mg, med en forskjell i HbA1c reduksjon på 0,53 % for tirzepatid 5 mg, som er det mest relevante sammenligningsalternativet for denne pasientpopulasjonen. Vadher et al. 2022 rapporterer derimot ingen klinisk relevant mereffekt på HbA1c av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) over semaglutid 2 mg. DMP har i tillegg identifisert to nyere indirekte sammenligninger, Karagiannis et al. 2024 og Nong et al. 2025, som heller ikke rapporterer at tirzepatid (5 mg, 10 mg eller 15 mg) gir en klinisk relevant større reduksjon i HbA1c sammenlignet med semaglutid 1 mg eller 2 mg.

Indirekte sammenligninger gir generelt mer usikre estimer enn direkte studier, særlig når det er forskjeller i inklusjons- og eksklusjonskriterier samt pasientkarakteristika mellom studiepopulasjonene. DMP vurderer at resultatene kan være påvirket av ulikheter i studiedesign og pasientgrupper i de inkluderte oversiktene. DMP har vurdert at data fra indirekte sammenligninger på nåværende tidspunkt er beheftet med for stor usikkerhet til at det gir tilstrekkelig grunnlag for å bekrefte en mereffekt av tirzepatid over semaglutid.

Samlet sett vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at tirzepatid har en mernytte knyttet til reduksjon i HbA1c sammenlignet med semaglutid. Det vurderes derfor ikke som hensiktsmessig å gjennomføre en kostnad-per QALY-analyse. DMP har ikke benyttet den helseøkonomiske modellen som er sendt inn av Eli Lilly, og dermed heller ikke vurdert den inngående. Det er i stedet gjort en sammenligning av legemiddelkostnader.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Årlig legemiddelkostnad (maksimal AUP uten MVA) knyttet til behandling med tirzepatid er 33 361 – 59 838 NOK per pasient avhengig av hvilken dosering pasienten har behov for. Til sammenligning er årlig legemiddelkostnad (beregnet fra maksimal AUP uten MVA, ikke hensyntatt konfidensiell rabatt) knyttet til behandling med semaglutid 12 725 – 25 804 NOK per pasient avhengig av hvilken dosering pasienten har behov for.

Monoterapi

For tirzepatid som monoterapi vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten, ettersom dokumentasjonsgrunnlaget per i dag ikke er tilstrekkelig til å vurdere nytten på gruppenivå hos relevant pasientpopulasjon. DMP vil også påpeke at tirzepatid med nåværende pris har en betydelig høyere legemiddelkostnad sammenlignet med andre tilgjengelige blodsukkersenkende legemidler.

Kombinasjonsbehandling

DMP vurderer at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten, ettersom det ikke er sannsynliggjort at behandling med tirzepatid i kombinasjon med andre blodsukkersenkende legemidler har en mernytte knyttet til blodsukkersenkning sammenlignet med kombinasjonsbehandling med semaglutid. Tirzepatid har en betydelig høyere legemiddelkostnad sammenlignet med semaglutid. DMP har informert Eli Lilly om at det er nødvendig med en lavere pris for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

DMP har ikke estimert budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ettersom ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten av behandling, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Budsjettvirkninger beregnet av Eli Lilly er på [REDACTED] i høyeste anslåtte budsjettår. DMP har ikke validert eller foretatt en grundig vurdering av disse beregningene. Selv om budsjettvirkningene er usikre, vil de med nåværende pris uansett være over DMPs fullmaktsgrense for pasientpopulasjonen som er omfattet av metodevurderingen. DMP har i løpet av arbeidet med metodevurderingen hatt dialog med Eli Lilly vedrørende potensielle budsjettkonsekvenser i denne saken.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Ettersom den innsendte helseøkonomiske modellen ikke er benyttet, har DMP ikke beregnet alvorlighet i den aktuelle metodevurderingen.

DMP vurderer T2D som en kronisk sykdom med høy risiko for alvorlige komplikasjoner og at krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt for pasienter med T2D, jf. blåreseptforskriften § 1b.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Tirzepatid er et relativt nytt legemiddel, og kunnskapsgrunnlaget er fortsatt begrenset på flere områder av betydning for metodevurderingen. Selv om det foreligger dokumentasjon på effekt og sikkerhet, er det fortsatt vesentlig usikkerhet knyttet til relativ effekt sammenlignet med relevante behandlingsalternativer.

Det er identifisert kunnskapshull knyttet til dokumentasjon av effekt og sikkerhet ved bruk av tirzepatid som monoterapi i den aktuelle populasjonen, sammenlignet med relevant komparator. DMP vurderer at dokumentasjonen som finnes per i dag ikke er tilstrekkelig som grunnlag for en vurdering av nytten av tirzepatid som monoterapi hos pasienter som kan være aktuelle for slik behandling i klinisk praksis.

Videre er det identifisert kunnskapshull knyttet til den relative effekten av tirzepatid sammenlignet med andre doser av semaglutid enn 1 mg. DMP har vurdert at data fra indirekte sammenligninger på nåværende tidspunkt er beheftet med for stor usikkerhet til at de kan bekrefte en mereffekt av tirzepatid over semaglutid.

DMP vurderer for øvrig at det er betydelig risiko for at antallet pasienter som vil få tirzepatid rekvirert dersom refusjon innvilges, kan bli høyere enn Eli Lilly anslår. Det er dermed også usikkerhet knyttet til de reelle budsjettkonsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett.

DMPs totalvurdering

DMP vurderer at krav til langvarighet og alvorlighet, jf. blåreseptforskriften § 1b er oppfylt for pasientene med T2D.

DMP vurderer at det ikke er sannsynliggjort at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten ved bruk av tirzepatid i monoterapi, ettersom dokumentasjonsgrunnlaget per i dag ikke er tilstrekkelig til å vurdere nytten på gruppenivå.

Med hensyn til kombinasjonsbehandling vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at tirzepatid har en mernytte med hensyn til reduksjon i HbA1c sammenlignet med semaglutid på gruppenivå. Ettersom legemiddelkostnaden for tirzepatid er betydelig høyere sammenlignet med semaglutid, uten at det er sannsynliggjort en mernytte, vurderer DMP at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Vedtak

DMP har vedtatt at tirzepatid ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av voksne pasienter med T2D.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	2
Metode.....	2
Helseøkonomisk analyse	3
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet.....	3
Innholdsfortegnelse	7
Logg	9
Forkortelser	11
1. Bakgrunn	12
1.1 Oversikt over metodevurderingen	12
1.1.1 Intervensjon.....	12
1.1.2 Ramme for metodevurderingen	13
1.2 Diabetes mellitus type 2	13
1.2.1 Diabetes mellitus type 2 og vektkontroll.....	14
1.3 Pasientgrunnlag og alvorlighet	14
1.4 Behandling av diabetes mellitus type 2 i norsk klinisk praksis.....	15
1.4.1 Behandlingsmål.....	15
1.4.2 Blodsukkersenkende legemidler	15
1.5 Forventet plassering av tirzepatid i behandlingsalgoritmen	16
2. Klinisk evidensgrunnlag	17
2.1 Innsendte studier	17
2.2 Identifikasjon av relevante kliniske studier	18
2.3 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	19
2.3.1 DMPs vurdering av evidensgrunnlaget	24
3. PICO	25
3.1 Problemstilling	25
3.2 Pasientpopulasjon	25
3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	25
3.2.2 Norsk klinisk praksis.....	26
3.2.3 DMPs vurdering.....	27
3.3 Intervensjon	27
3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	27
3.3.2 DMPs vurdering.....	28
3.4 Komparator.....	28
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	28
3.4.2 DMPs vurdering.....	29
3.5 Kliniske utfallsmål.....	29
3.5.1 Relativ effekt.....	29

3.5.2 Uønskede medisinske hendelser	30
3.6 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	31
3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	31
4. Usikkerhet	32
5. Konklusjon	33
Referanser	34
Appendiks 1: Andre studier av tirzepatid	36

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	01-09-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	16-10-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	01-09-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	19-11-2025
Rapport ferdigstilt	13-08-2026
Total tid hos DMP ¹	346 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	168 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	178 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	45 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Kristine Bech Holte	Endokrinologisk avdeling Aker, Oslo universitetssykehus
Ståle O. Sagabråten	Nesbyen legesenter
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Lisbeth Damlien Nymoen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Oda Melina Sæthren Joramo	Saksutreder	Seniorrådgiver
Christine Sommer	Saksveileder	Seniorrådgiver
Martin Arvin Aamodt	Kvalitetssikrer	Rådgiver
Eirin Guldsten Robinson	Har godkjent endelig rapport	Lagleder
Rita Hvalbye	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ACE	<i>angiotensinkonverterende enzym</i>
ALAT	<i>alaninaminotransferase</i>
ALT	<i>alaninaminotransferase</i>
APT	<i>absolutt prognosetap</i>
AUP	<i>apotekenes utsalgspris</i>
COX II	<i>cyklooksxygenase II</i>
DPP4	<i>dipeptidylpeptidase-4</i>
eGFR	<i>estimert glomerulær filtrasjonsrate</i>
EMA	<i>Det europeiske legemiddelbyrået</i>
GI	<i>gastrointestinal (relatert til mage-tarm-systemet)</i>
GIP	<i>glukoseavhengig insulinotropt polypeptid</i>
GLP-1	<i>glukagonlignende peptid-1</i>
HbA1c	<i>glykert hemoglobin A, langtidsblodsukker</i>
KMI	<i>kroppsmasseindeks/ body mass index</i>
MT	<i>markedsføringstillatelse</i>
MVA / mva.	<i>merverdiavgift</i>
NCT	<i>National Clinical Trial / ClinicalTrials.gov-identifikator (studie-ID)</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSAIDs	<i>ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
QALY	<i>kvalitetsjustert leveår</i>
SAE	<i>alvorlige bivirkninger/ serious adverse events</i>
SGLT2	<i>sodium-glucose cotransporter 2 (natrium-glukose-kotransportør 2)</i>
SPC	<i>summary of product characteristics (preparatomtale)</i>
T2D	<i>diabetes mellitus type 2</i>

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over metodevurderingen

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tirzepatid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (15.09.2022). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Tirzepatid (Mounjaro)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og mosjon • som monoterapi når metformin ikke kan benyttes på grunn av intoleranse eller kontraindikasjoner • i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.
Andre godkjente indikasjoner	Tirzepatid har også godkjent indikasjon som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkludert vekttap og vedlikehold av vekt, hos voksne med initial KMI (kroppsmasseindeks) på • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (fedme) eller • $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet (f.eks. hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapné, kardiovaskulær sykdom, prediabetes eller diabetes mellitus type 2). Metodevurdering for denne indikasjonen pågår per august 2026. Behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og mosjon hos ungdommer og barn i alderen 10 år og eldre er ikke metodevurdert eller anmodet metodevurdert per august 2026.
Virkningsmekanisme	Tirzepatid etterligner tarmhormonene GLP-1 og GIP, som påvirker insulinfrigjøring og appetittregulering. Den økte insulinfrigjøringen forbedrer blodsukkerkontroll etter matinntak. Videre reduserer tirzepatid kroppsvekt gjennom appetittregulering ved å øke metthetsfølelse og redusere sultfølelse, som påvirker fastende blodsukker.
Dosering ved relevant indikasjon	Tirzepatid doseres subkutan en gang per uke. Anbefalt startdose er 2,5 mg en gang per uke. Om nødvendig kan doseøkninger à 2,5 mg foretas etter minst 4 uker på samme dose, inntil maksimal dosering på 15 mg per uke.

1.1.2 Ramme for metodevurderingen

Tabell 2. oppsummerer rammen for dokumentasjonen Eli Lilly har sendt inn i forbindelse med metodevurderingen. Tirzepatid er ikke tidligere metodevurdert (nytt virkestoff) og fikk markedsføringstillatelse 15.09.2022. Rammene for innsendt dokumentasjon til metodevurderingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Rammen for innsendt dokumentasjon fra Eli Lilly til metodevurderingen

Oversikt over rammen		
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne (≥ 18 år) med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og mosjon • som monoterapi når metformin ikke kan benyttes på grunn av intoleranse eller kontraindikasjoner • i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.	3.2 Pasientpopulasjon
Intervensjon	Tirzepatid	3.3 Intervensjon
Komparator	Semaglutid	3.4 Komparator
Utfallsmål	Endring i HbA1c, andel pasienter som oppnår HbA1c behandlingsmål, vektreduksjon, sikkerhet, QALY, kostnader	3.5 Klinisk utfallsmål (1.2.1 Diabetes mellitus type 2 og vektkontroll)

Eli Lilly legger til grunn resultater fra SURPASS-1, SURPASS-4 og SURPASS-CVOT som dokumentasjon for metodevurdering av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) i monoterapi.

Den innsendte helseøkonomiske modellen bygger på kliniske data fra SURPASS-2 og den indirekte sammenligningen presentert av Osumili et al. 2024. I tillegg har Eli Lilly lagt til grunn en indirekte sammenligning presentert av Vadher et al. 2022 som dokumentasjon for metodevurdering av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) sammenlignet med semaglutid 2 mg. I den innsendte dokumentasjon og i den helseøkonomiske analysen legger Eli Lilly til grunn en mernytte av tirzepatid i kombinasjonsbehandling sammenlignet med semaglutid i kombinasjonsbehandling.

DMPs vurdering av rammen for metodevurderingen

Ettersom pasientene fikk kombinasjonsbehandling i studiene som legges til grunn i modellen, vurderer DMP at den innsendte helseøkonomiske modellen ikke er egnet til å vurdere kostnadseffektiviteten av tirzepatid i monoterapi. DMP har lagt til grunn innsendt dokumentasjon fra Eli Lilly i metodevurderingen av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) i monoterapi.

DMP vurderer at resultatene fra SURPASS-2 og de indirekte sammenligningene presentert av Osumili et al. 2024 og Vadher et al. 2022 ikke sannsynliggjør en mernytte av tirzepatid på HbA1c sammenlignet med semaglutid (se kapittel 2.3.1 DMPs vurdering av evidensgrunnlaget og 3.5.1 Relativ effekt). DMP vurderer derfor at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en kostnad-per-QALY-analyse. DMP har ikke vurdert eller benyttet den helseøkonomiske modellen som er sendt inn av Eli Lilly, det er i stedet gjort en sammenligning av legemiddelkostnader.

1.2 Diabetes mellitus type 2

Diabetes mellitus type 2 (T2D) er en kronisk sykdom der økt insulinresistens i kombinasjon med manglende evne for bukspyttkjertelens betaceller til å kompensere med økt insulinproduksjon, fører til forhøyet blodsukker og forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen. T2D kan debutere i alle aldre, men de fleste pasienter er over 30 år når de blir diagnostisert (2).

Tidlig i sykdomsforløpet merkes ofte lite symptomer, men dersom insulinproduksjonen i bukspyttkjertelens betaceller ikke kan kompensere for økt insulinresistens, utløses diabetes. Diagnosen diabetes stilles ved: HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %), eller fastende glukose i plasma $\geq 7,0$ mmol/L, og/eller glukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer etter en glukosebelastningstest (3). Nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer anbefaler at HbA1c bør brukes som primært diagnostikum for diabetes (3-5).

1.2.1 Diabetes mellitus type 2 og vektkontroll

I nasjonale behandlingsretningslinjer foreligger det en anbefaling om at pasienter med T2D bør få tilbud om strukturert livsstilsbehandlingsprogram med sikte på å oppnå vekttap (3). Videre foreslås det i nasjonale behandlingsretningslinjer at vektreduserende kirurgi bør vurderes dersom intensiv livsstilsbehandling (atferdsbehandling, kalori restriksjon, fysisk aktivitet og eventuelt vektreduserende legemidler) ikke har gitt tilfredsstillende effekt (3).

De medisinske fagekspertene DMP har rekruttert til metodevurderingen har gitt innspill om at vektreduksjon er et viktig element i diabetesbehandling og at vektreduksjon er svært gunstig for T2D pasienter for å redusere den metabolske belastningen. Videre peker de medisinske fagekspertene på GLP-1-agonister som viktige verktøy for å bidra til vekt nedgang hos T2D pasienter. Fagekspertene bemerker imidlertid at det forekommer at T2D pasienter ønsker å fortsette doseøkning på GLP-1-agonister for å hente ut mer av effekten med hensyn til vektreduksjon, selv etter at behandlingsmål på HbA1c er oppnådd.

DMPs vurdering av relevansen av vektkontroll som utfallsmål i metodevurderingen

Denne metodevurdering omhandler tirzepatid (Mounjaro) ved behandling av T2D hos voksne. For T2D er behandlingsmålet blodsukkerkontroll (glykemisk kontroll), målt ved HbA1c (3-5). Indikasjonen som omfatter behandling for vektkontroll vurderes i en separat metodevurdering, som fortsatt pågår per august 2026.

DMP anerkjenner at vektreduksjon er et viktig element i behandlingen av T2D. Likevel vurderes vektkontroll ikke som et relevant utfallsmål i denne metodevurderingen, som er avgrenset til indikasjonen T2D. Dersom behandlingsmålet for HbA1c allerede er oppnådd, vurderer DMP at en eventuell ytterligere behandlingseffekt knyttet til vektreduksjon ikke lenger vil være direkte knyttet til behandling av T2D. En slik eventuell mereffekt vil i hovedsak være relatert til vektkontroll, med T2D som en følgetilstand. Dette tilsvarer etter DMPs vurdering et annet bruksområde/indikasjon som omfattes i den separate, pågående metodevurderingen av tirzepatid ved overvekt og fedme.

1.3 Pasientgrunnlag og alvorlighet

T2D er en av de mest utbredte folkesykdommene i den vestlige verden, og prevalensen er økende. I Norge var om lag 260 000 personer diagnostisert med T2D i 2021 (6). I tillegg antas det at et betydelig antall personer lever med udiagnostisert diabetes; tidligere estimater har anslått dette til omkring 60 000 personer i Norge (7). T2D forekommer noe hyppigere blant menn enn blant kvinner, med en kjønnsfordeling på omtrent åtte kvinner per ti menn med diabetes. Prevalensen øker markant med alderen og når sitt høyeste nivå rundt 80-årsalderen.

Basert på antall pakninger solgt fra norske apotek i 2025 anslår DMP at i overkant av 65 000 pasienter bruker GLP-1-agonister (semaglutid, dulaglutid eller liraglutid) til behandling av T2D.

Ettersom den innsendte helseøkonomiske modellen ikke er benyttet, har DMP ikke beregnet alvorlighet i den aktuelle metodevurderingen. Alvorlighet for T2D ble imidlertid beregnet i

metodevurdering av semaglutid (Ozempic) (8), hvor behandling med dulaglutid (Trulicity) 1,5 mg + metformin var sammenligningsgrunnlaget. Alvorlighet av T2D for populasjonen behandlet med Trulicity 1,5 mg + metformin ble beregnet til et absolutt prognosetap (APT) i intervallet 4-7 QALYs. Det ble imidlertid bemerkt i rapporten at det var usikkert hva den reelle alvorlighetsgraden for pasientgruppen var. I den aktuelle metodevurderingen er imidlertid semaglutid + metformin sammenligningsgrunnlag, som er vurdert mer effektivt sammenlignet med dulaglutid (Trulicity) 1,5 mg + metformin (8).

Selv om den reelle alvorlighetsgraden av T2D er usikker og alvorlighet ikke er kvantifisert i den aktuelle metodevurderingen, vurderes T2D som en kronisk sykdom med høy risiko for alvorlige komplikasjoner. Forhøyet blodsukker over lengre tid er skadelig for blodårene i kroppen og kan føre til både mikrovaskulære komplikasjoner som retinopati, nevropati og nefropati, samt makrovaskulære komplikasjoner som hjerte- og karsykdom (9). DMP vurderer derfor at krav til langvarighet og alvorlighet, jf. blåreseptforskriften § 1b er oppfylt for pasientene med T2D.

1.4 Behandling av diabetes mellitus type 2 i norsk klinisk praksis

1.4.1 Behandlingsmål

Ved T2D er målet med behandlingen å sikre blodsukkerkontroll og det relevante endepunktet for å måle dette er endring i HbA1c. Det foreligger en anbefaling i nasjonale behandlingsretningslinjer om at HbA1c-verdi skal være avgjørende for oppstart og dosetilpasning/monitorering av effekt av blodsukkersenkende behandling (3).

Behandlingsmål for de fleste pasienter er HbA1c omkring 53 mmol/mol (7 %).

Hos en del pasienter, særlig yngre og nydiagnostiserte, kan det være aktuelt med lavere behandlingsmål (for eksempel HbA1c omkring 48 mmol/mol (6,5%) (3).

Høyere HbA1c mellom 53 - 64 mmol/mol (7.0 - 8.0 %) kan være et aktuelt behandlingsmål for pasienter med:

- Lang sykdomsvarighet
- Betydelig komorbiditet (særlig ved redusert nyrefunksjon, eGFR < 45 ml/min/1.73 m²)
- Risiko for hypoglykemi

For personer på sykehjem og andre med betydelig reduserte leveutsikter er målet å unngå symptomatisk hyperglykemi. Det oppnås hos de fleste når blodsukkeret sjelden overstiger 12-14 mmol/l (3).

Behandlingsmål for HbA1c lavere enn 6.5 % er ikke etablert i retningslinjer, verken nasjonalt eller internasjonalt (3-5).

Medisinske fageksperter som DMP har rekruttert i forbindelse med denne metodevurderingen bekrefter at overnevnte behandlingsmål stemmer overens med behandlingsmålene som settes for pasienter i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene bemerker imidlertid at behandlingsmålene må tilpasses pasientens ønsker og evner til å følge opp behandling. I tillegg til å ta hensyn til eventuelle komorbiditeter hos pasienten, må det gjøres en avveining sammen med pasienten av effekt vurdert opp mot bivirkninger for å avgjøre hvor rigid man skal være med tanke på å nå behandlingsmålet. De medisinske fagekspertene oppgir at de fleste norske pasienter med T2D når behandlingsmål for HbA1c med legemidler som er tilgjengelig via refusjon per i dag.

1.4.2 Blodsukkersenkende legemidler

I nasjonale retningslinjer for behandling av T2D anbefales metformin som førstevalg ved behov for oppstart av blodsukkersenkende legemiddelbehandling av T2D (3). Ved utilstrekkelig

blodsukkersenkende effekt av metformin alene eller når metformin ikke kan benyttes, foreslås individuelt tilpasset behandling med andre blodsukkersenkende legemidler. Følgende legemiddelgrupper er aktuelle som andrevalg i tillegg til eller som erstatning for metformin (ikke i prioritert rekkefølge) (3):

- Sulfonylurea
- DPP4-hemmer
- SGLT2-hemmer
- GLP-1-agonist
- Basalinsulin

Bruk av GLP-1-agonist i klinisk praksis

Nasjonale retningslinjer for behandling av T2D anbefaler bruk av GLP-1-agonister spesifikt til pasienter med kjent hjerte- og karsykdom og T2D pasienter med samtidig overvekt/fedme (3). De medisinske fagekspertene påpeker at GLP-1-agonister også er et relevant behandlingsalternativ til unge T2D pasienter med høy HbA1c på diagnosetidspunktet som har behov for å raskt få kontroll på blodsukkeret.

De medisinske fagekspertene har beskrevet at i norsk klinisk praksis bestemmes dosering av GLP-1-agonist ved å trappe opp basert på klinisk respons, dosering trappes opp inntil behandlingsmål på HbA1c nås (< 48-53 mmol/L avhengig av pasientens komorbiditeter) eller settes til høyeste tolererbare dose.

1.5 Forventet plassering av tirzepatid i behandlingsalgoritmen

Fra tidligere dekkes utgifter til flere andre GLP-1-reseptoragonister til behandling av T2D i kombinasjon med metformin, sulfonylurea eller insulin via folketrygden; liraglutid (Liraglutid Zentiva), dulaglutid (Trulicity), semaglutid (Ozempic, Rybelsus).

Det forventes at tirzepatid vil plassere seg som et alternativ til de andre GLP-1-agonistene til T2D pasienter med komorbiditet som tilsier at behandling med GLP-1-agonist er nødvendig. Basert på salgstall fra norske apotek var semaglutid injeksjon (Ozempic) den mest brukte GLP-1-agonisten i norsk klinisk praksis i 2025. DMP vurderer derfor at bruk av tirzepatid i hovedsak vil erstatte bruk av semaglutid injeksjon.

De medisinske fagekspertene som er rekruttert til metodevurderingen har beskrevet at pasienter startes opp med semaglutid injeksjon 0,25 mg per uke, kun en liten andel av pasientene blir stående på denne dosen. Pasientene trappes opp til den dosen som gir blodsukkerkontroll (glykemisk kontroll) og tolererbare bivirkninger. De medisinske fagekspertene anslår at blant de norske pasienter som bruker semaglutid injeksjon, har om lag 30 % av pasientene god blodsukkerkontroll og tolererbare bivirkninger med semaglutid 0,5 mg/uke, om lag 60 % av pasientene har behov for 1 mg/uke og om lag 10 % av pasientene bruker 2 mg/uke for å nå HbA1c behandlingsmål.

Refusjon til semaglutid injeksjon og semaglutid tabletter innvilges i dag etter søknad om individuell stønad, følgende kriterier må være oppfylt for å få innvilget individuell stønad:

- Pasienten må ha diabetes type 2.
- Pasienten må ha forsøkt metformin eller sulfonylurea eller insulin i høyeste tolererbare dose, uten å ha oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll.
- Pasienten må bruke semaglutid sammen med metformin eller sulfonylurea eller insulin.

Semaglutid (Ozempic, Rybelsus) er i tillegg metodevurdert for bruk i monoterapi til behandling av T2D, refusjon innvilges kun etter individuell vurdering av søknad.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at semaglutid injeksjon er den mest relevante komparatoren for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Innsendte studier

Som grunnlag for sin innsendte dokumentasjon har Eli Lilly inkludert studiene presentert i Tabell 3. Eli Lilly står oppført som sponsor for alle de innsendte studiene.

Tabell 3. Oversikt over studier sendt inn av Eli Lilly

Relevant for metodevurdering av	Studienavn	Type studie	Kommentar
Tirzepatid i monoterapi	SURPASS-1 (10) (NCT03954834)	Pivotalstudie som lå til grunn for markedsføringstillatelsen, randomisert, kontrollert, dobbeltblindet, fase 3 studie	sammenligner tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. placebo
	SURPASS-4 (11) (NCT03730662)	Pivotalstudie som lå til grunn for markedsføringstillatelsen, randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie	sammenligner tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. insulin glargine
	SURPASS-CVOT (12) (NCT04255433)	Randomisert, kontrollert, dobbeltblindet hendelsesdrevet, fase 3 studie	sammenligner tirzepatid (i opptredende dose inntil 15 mg) vs. dulaglutid 1,5 mg
Tirzepatid i kombinasjonsbehandling	SURPASS-2 (13) (NCT03987919)	Pivotalstudie som lå til grunn for markedsføringstillatelsen, randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie	sammenligner tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. semaglutid 1 mg
	Osumili et al. 2024 (14)	Indirekte sammenligning, SURPASS-2 (13) og SUSTAIN 7 (15) (NCT02648204)	sammenligner tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. semaglutid 0,5 mg
	Vadher et al. 2022 (16)	Indirekte sammenligning, SURPASS-2 (13) og SUSTAIN FORTE (17) (NCT03989232)	sammenligner tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) vs. semaglutid 2 mg
	Hoog et al. 2025 (18)	Registerdatastudie	real-world, retrospektiv sammenligning av tirzepatid vs. semaglutid
	Mount et al. 2026 (19)	Registerdatastudie	real-world, retrospektiv undersøkelse av tidlig og rigid kontroll av HbA1c
	SURPASS-SWITCH-2 (20) (NCT05706506)	Enarmet, åpen, fase 4 studie	undersøkte effekten av bytte fra annen GLP-1-agonist til tirzepatid på endring i HbA1c fra baseline til uke 12
	SURPASS-EARLY (21) (NCT05433584)	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 4 studie	sammenligner tirzepatid (i opptredende dose inntil 15 mg) vs. intensivt standardbehandling (inkludert bruk av andre GLP-1-agonister)

DMPs vurdering av innsendte studier:*Monoterapi*

DMP vurderer SURPASS-1 som relevant for metodevurdering av tirzepatid monoterapi. I tillegg vurderes SURPASS-4 og SURPASS-CVOT som mulig relevante for å informere indirekte om sikkerhet og effekt ved bruk av tirzepatid hos pasienter med alvorligere permanente kontraindikasjoner for metformin (pasienter som kan være aktuelle for tirzepatid monoterapi).

Kombinasjonsbehandling

DMP vurderer at SURPASS-2 og de indirekte sammenligningene presentert i Osumili et al. 2024 og Vadher et al. 2022 er relevant for metodevurderingen av tirzepatid i kombinasjonsbehandling. Eli Lilly har til sammen gjennom SURPASS-2, Osumili et al. 2024 og Vadher et al. 2022 sammenlignet tirzepatid 5 mg, 10 mg og 15 mg med henholdsvis semaglutid 1 mg, 0,5 mg og 2 mg.

DMP vurderer at Hoog et al. 2025 og Mount et al. 2026 er beheftet med for stor usikkerhet til å kunne gi tilstrekkelig grunnlag for å vurdere relativ effekt av tirzepatid sammenlignet med semaglutid. Studiene er retrospektive registerstudier som generelt er belastet med svakheter slik som omvendt årsakssammenheng, systematiske skjevheter, og konfundering. Dette innebærer at DMP ikke kan vurdere hvorvidt de observerte forskjellene i effekt i Hoog et al. 2025 er påvirket av forskjeller i legemiddeletterlevelse, som igjen kan være påvirket av forskjeller i opplevd nytte hos pasienten, bivirkninger, sosioøkonomiske forskjeller, seleksjonsskjevhet, eller andre systematiske skjevheter. Med hensyn til Mount et al. 2026 legger studien ikke føringer for hvilke blodsukkersenkende preparater som bør benyttes for å nå HbA1c-behandlingsmålet.

SURPASS-SWITCH-2 anses ikke som direkte relevant for vurderingene som drøftes i denne metodevurderingen ettersom studien kun undersøkte effekten av bytte fra annen GLP-1-agonist til tirzepatid gjennom et enarmet og ikke blindet studiedesign. SURPASS-EARLY er fortsatt pågående og kan derfor ikke legges til grunn for vurderingene av relativ effekt i metodevurdering på nåværende tidspunkt.

2.2 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. DMP har ikke gjennomgått litteratursøket inngående.

Ettersom det har vært stor forskningsaktivitet på terapiområde T2D de siste årene, gjennomførte DMP et enkelt orienterende litteratursøk i oktober 2025 for å eventuelt avdekke nyere publikasjoner. DMP har gjennom dette orienterende litteratursøket identifisert to studier, Karagiannis et al. 2024 og Nong et al. 2025, som vurderes som aktuelle for metodevurderingen. Dette er nyere publikasjoner hvor det er utført indirekte sammenligninger av godkjente doser av tirzepatid sammenlignet mot godkjente doser semaglutid. Studiene inkluderer et større studiegrunnlag sammenlignet med de indirekte sammenligningene Eli Lilly har sendt inn.

Karagiannis et al. 2024 (22)

En studie gjennomført av forfattere med tilknytninger til Novo Nordisk. Gjennomførte et systematisk litteratursøk og nettverksmeta-analyse av 28 randomiserte kontrollerte studier (n=23 622).

Nong et al. 2025 (23)

En levende systematisk review og nettverksmeta-analyse vurderte data fra 493 168 pasienter i 869 randomiserte kontrollerte studier, med gjennomsnittlig HbA1c ved studiestart på 8,1 %.

2.3 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

SURPASS-1 (10)	
Studie ID	NCT03954834
Design	Randomisert, kontrollert, dobbelblindet, fase 3 studie
Studielokasjon	India, Japan, Mexico, Puerto Rico og USA
Populasjon	Populasjonen inkluderte 478 voksne pasienter (≥ 18 år) med T2D. Inkluderte pasienter ble stratifisert ved randomisering med hensyn til land, baseline HbA1c ($\leq 8,5\%$ [≤ 69 mmol/mol] eller $> 8,5\%$ [> 69 mmol/mol]) og tidligere bruk av orale blodsukkersenkende legemidler (ja eller nei). Pasientene ble randomisert 1:1:1:1 til en av tirzepatid (5 mg, 10mg eller 15 mg) eller placebo. <i>Inklusjonskriterier:</i> • Har fått diagnosen diabetes type 2 mellitus. • Er behandlingsnaive for injiserbare blodsukkersenkende behandlinger og har ikke brukt noen orale blodsukkersenkende legemidler i løpet av de 3 månedene før screening. • Har HbA1c $\geq 7,0\%$ og $\leq 9,5\%$. • Har stabil vekt ($\pm 5\%$) i minst 3 måneder før screening. • Har en KMI ≥ 23 kilogram per kvadratmeter (kg/m^2) ved screening. <i>Eksklusjonskriterier:</i> • Har type 1-diabetes mellitus. • Har hatt kronisk eller akutt pankreatitt når som helst før inklusjon i studien. • Har proliferativ diabetisk retinopati eller diabetisk makulopati, eller ikke-proliferativ diabetisk retinopati som krever akutt behandling. • Har tilstander assosiert med forsinket ventrikkeltømming, eller har gjennomgått noen form for magekirurgi med det formål å oppnå vektreduksjon. • Har estimert glomerulær filtrasjonsrate < 30 mL/minutt/$1,73$ m². • Har hatt hjerteinfarkt, hjerneslag eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt i løpet av de siste 2 månedene. • Har personlig eller familær sykehistorie med medullært thyreoideakarsinom, eller personlig sykehistorie med multippel endokrin neoplasie type 2. • Har brukt legemidler mot overvekt, inkludert reseptfrie preparater, i løpet av de siste 3 månedene.
Intervensjon	Tirzepatid (5 mg, 10 mg eller 15 mg) en gang i uken
Komparator	Placebo en gang i uken
Primært endepunkt	Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 40
Viktige sekundære endepunkter	- Gjennomsnittlig endring i fastende serum-glukose fra baseline - andel pasienter som når behandlingsmål på HbA1c $< 7\%$ (< 53 mmol/L) og HbA1c $< 5,7\%$ (< 39 mmol/L) - Gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra baseline
Observasjonstid	40 uker etterfulgt av 4 ukers sikkerhetsoppfølging
Datakutt	28.10.2020 (komplett)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

SURPASS-2 (13)	
Studie ID	NCT03987919
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie (non-inferiority) Pasienter og utprøver var blindet for hvilken dose tirzepatid pasienten fikk, men de var ikke blindet i forhold til om pasienten fikk tirzepatid eller semaglutid.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Totalt 1879 voksne pasienter (≥ 18 år) med T2D ble randomisert (1878 fikk minst en legemiddeldose). Inkluderte pasienter ble stratifisert ved randomisering med hensyn til land og baseline HbA1c ($\leq 8,5\%$ [≤ 69 mmol/mol] eller $> 8,5\%$ [> 69 mmol/mol]). Pasientene ble randomisert 1:1:1:1 til en av tirzepatid (5 mg, 10 mg eller 15 mg) eller semaglutid 1 mg. <i>Inklusjonskriterier:</i> • Har fått diagnosen diabetes type 2 mellitus. • Har HbA1c $\geq 7,0\%$ og $\leq 10,5\%$. • Har brukt stabil dose med metformin > 1500 mg/dag i minst 3 måneder før screening. • Har stabil vekt ($\pm 5\%$) i minst 3 måneder før screening. • Har en KMI ≥ 23 kilogram per kvadratmeter (kg/m^2) ved screening. <i>Eksklusjonskriterier:</i> • Har type 1-diabetes mellitus. • Har hatt kronisk eller akutt pankreatitt når som helst før inklusjon i studien. • Har proliferativ diabetisk retinopati eller diabetisk makulopati, eller ikke-proliferativ diabetisk retinopati som krever akutt behandling. • Har tilstander assosiert med forsinket ventrikkeltømming, eller har gjennomgått noen form for magekirurgi med det formål å oppnå vektreduksjon. • Har akutt eller kronisk hepatitt, tegn og symptomer på annen leversykdom, eller blod-alaninaminotransferase (ALT)-enzymnivå $> 3,0$ ganger den øvre grensen av normalverdien for referanseområdet, som bestemt av det sentrale laboratoriet. Deltakere med ikke-alkoholisk fettleversykdom er kvalifisert for deltakelse i denne studien kun hvis deres ALT-nivå er $\leq 3,0$ ganger den øvre grensen av normalverdien for referanseområdet. • Har estimert glomerulær filtrasjonsrate < 45 mL/minutt/$1,73$ m² (eller lavere enn den landspesifikke terskelen for å bruke den protokollpåkrevde dosen av metformin i henhold til lokal godkjenning). • Har hatt hjerteinfarkt, hjerneslag eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt i løpet av de siste 2 månedene. • Har personlig eller familiær sykehistorie med medullært thyreoideakarsinom, eller personlig sykehistorie med multippel endokrin neoplasie type 2. • Har brukt andre blodsukkersenkende legemidler enn metformin siste 3 månedene. • Har brukt legemidler mot overvekt, inkludert reseptfrie preparater, i løpet av de siste 3 månedene.
Intervensjon	Tirzepatid (5 mg, 10 mg and 15 mg) en gang i uken
Komparator	Semaglutid (1 mg) en gang i uken
Primært endepunkt	Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 40 (10 mg og 15 mg tirzepatid).
Viktige sekundære endepunkter	• Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 40 (5 mg). • Gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra baseline til uke 40. • Andel pasienter som når behandlingsmål HbA1c $< 7\%$ (< 53 mmol/mol). • Endring i fastende serum glukose fra baseline til uke 40. • Gjennomsnittlig endring i daglig gjennomsnittlig 7-punkts selv-målt blodglukose-verdier.

	• Andel pasienter som oppnår $\geq 5\%$ vekttap. • Tilfredshet med diabetesbehandlingen, målt med Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, Change Version (DTSQc) hyperglycemia, hypoglycemia and total score. • Forekomst (Rate) av hypoglykemi med blodglukose < 54 mg/dL [< 3.0 millimole/liter (mmol/L)] eller alvorlig hypoglykemi. • Andel pasienter som når behandling mål HbA1c $< 5.7\%$ (< 39 mmol/L).
Observasjonstid	40 uker
Datakutt	Komplett
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie
SURPASS-4 (11)	
Studie ID	NCT03730662
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie (non-inferiority)
Studielokasjon	Global
Populasjon	Totalt 2002 voksne pasienter (≥ 18 år) med T2D ble randomisert (1995 fikk minst en legemiddeldose). Inkluderte pasienter ble stratifisert ved randomisering med hensyn til land, baseline HbA1c ($\leq 8,5\%$ [≤ 69 mmol/mol] eller $> 8,5\%$ [> 69 mmol/mol]) og bruk av SGLT2-hemmere ved baseline (ja/nei). Pasientene ble randomisert 1:1:1:3 til tirzepatid (5 mg, 10 mg eller 15 mg) eller insulin glargine. Inklusjonskriterie (SURPASS-4): • Ha fått diagnosen type 2-diabetes mellitus. • Ha HbA1c $\geq 7,5\%$ og $\leq 10,5\%$. • Stå på stabil behandling, med uendret dose, med minst 1 og maksimalt 3 typer orale blodsukkersenkende legemidler, som kun kan omfatte metformin, SGLT-2-hemmere og/eller sulfonyleurea i minst 3 måneder før screening. • Ha økt risiko for kardiovaskulære (CV) hendelser. • Ha stabil vekt ($\pm 5\%$). • Ha en KMI ≥ 25 kilogram per kvadratmeter (kg/m^2) ved screening. Eksklusjonskriterier (SURPASS-4): • Ha type 1-diabetes mellitus. • Ha hatt kronisk eller akutt pankreatitt når som helst før inklusjon i studien. • Ha proliferativ diabetisk retinopati eller diabetisk makulopati, eller ikke-proliferativ diabetisk retinopati som krever umiddelbar eller akutt behandling. • Ha tilstander assosiert med forsinket ventrikkel-tømming, eller ha gjennomgått magekirurgi med det formål å oppnå vektreduksjon. • Ha akutt eller kronisk hepatitt, tegn eller symptomer på annen leversykdom, eller blod-ALAT-nivå $> 3,0$ ganger øvre normalgrense for referanseområdet, bestemt ved sentrallaboratorium. Deltakere med ikke-alkoholisk fettlever sykdom kan bare inkluderes dersom ALAT-nivået er $\leq 3,0$ ganger den øvre grensen av normalverdien for referanseområdet. • Ha hatt hjerteinfarkt, hjerneslag eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt i løpet av de siste 2 månedene. • Ha personlig eller familiær sykehistorie med medullært thyreoideakarsinom, eller personlig sykehistorie med multippel endokrin neoplasie type 2. • Ha brukt andre blodsukkersenkende legemidler enn metformin, SGLT-2-hemmere og/eller sulfonyleurea i løpet av de siste 3 månedene. • Ha brukt legemidler mot overvekt, inkludert reseptfrie preparater, i løpet av de siste 3 månedene.
Intervensjon	Tirzepatid (5 mg, 10 mg and 15 mg) en gang i uken

Komparator	Insulin glargine
Primært endepunkt	Gjennomsnittlig endring i HbA1c (non-inferiority)
Viktige sekundære endepunkter	- Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 40 (5 mg). - Gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra baseline til uke 52. - Andel pasienter som når behandlingsmål HbA1c <7% (<53 mmol/mol). - Andel pasienter som når behandlingmål HbA1c <6,5% (<48 mmol/mol). - Andel pasienter som når behandlingmål HbA1c <5,7% (<39 mmol/mol). - Andel pasienter som oppnår ≥5% vekttap. - Andel pasienter som oppnår ≥10% vekttap. - Andel pasienter som oppnår ≥15% vekttap. - Endring i fastende serum glukose fra baseline til uke 52. - Gjennomsnittlig endring i daglig gjennomsnittlig 7-punkts selv-målt blodglukose-verdier.
Observasjonstid	52 uker
Datakutt	Komplett
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie
SURPASS-CVOT (12)	
Studie ID	NCT04255433
Design	Randomisert, kontrollert, dobbeltblindet, hendelsesdrevet fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Totalt 13 299 voksne pasienter (≥40 år) med T2D ble randomisert (13165 pasienter ble inkludert i intention-to-treat populasjonen). Inkluderte pasienter ble stratifisert i henhold til land og bruk av SGLT2-hemmer (ja/nei) ved baseline. Pasientene ble randomisert 1:1 til tirzepatid inntil 15 mg eller dulaglutide 1,5 mg. <i>Hovedinklusionskriterier:</i> ≥ 40 år, T2D, HbA1c 7–10,5%, KMI ≥ 25 kg/m². - Etablert koronarsykdom, cerebrovaskular sykdom eller perifer arteriesykdom. - kroppsmasseindeks (KMI) ≥25(kg/m²) <i>Hovedeksklusionskriterier:</i> - Type 1-diabetes, ukontrollert diabetes (diabetisk ketoacidose etc.). - Nylig eller ustabil kardiovaskular sykdom (nylig hjerteinfarkt/slag (siste 60 dager), NYHA klasse IV, nylig hjertesvikt-innleggelse). - Tidligere pankreatitt, alvorlig gastroparese eller bariatrisk kirurgi med påvirket motilitet. - Tidligere malignitet (aktiv eller ubehandlet, eller i remisjon fra klinisk signifikant malignitet behandlet siste 5 år) - Alvorlig leversykdom, ALAT ≥ 3 × den øvre grensen av normalverdien. - Kronisk alvorlig nyresvikt (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eller dialyse).
Intervensjon	Tirzepatid i opptrappende dose, startdose 2,5 mg ble deretter trappet opp hver 4. uke inntil 15 mg eller høyeste tolererbare dose
Komparator	Dulaglutid 1,5 mg
Primært endepunkt	Tid til første forekomst av en av følgende hendelser: hjerteinfarkt, slag eller død grunnet kardiovaskulær hendelse.
Viktige sekundære endepunkter	- Tid til død uavhengig av årsak - Tid til kardiovaskulær død - Tid til første hjerteinfarkt - Tid til første slag

	• Tid til første forekomst av utvidet kompositt av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag, koronar revaskularisering eller sykehusinnleggelse for ustabil angina • Kumulativt antall kardiovaskulære dødsfall og totalt antall (første og gjentakende) hjertesvikt hendelser som krever sykehusinnleggelse • Andel pasienter med mer enn 10% vekttap • Endring i kroppsvekt fra baseline • Endring i HbA1c fra baseline
Observasjonstid	36 måneder
Datakutt	Juni 2025 (komplett)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, støttestudie gjennomført etter MT
Osumili et al. 2024 (indirekte sammenligning) (14)	
Studie	Tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus injectable semaglutide 0.5 mg for the treatment of type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison
Design	Indirekte sammenligning basert på SURPASS-2 og SUSTAIN 7 (NCT02648204) Indirekte sammenligning av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) med semaglutid 0,5 mg, ved hjelp av semaglutid 1 mg som anker
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studiepopulasjonen ble ikke tilpasset før gjennomføring av den indirekte sammenligningen ettersom inklusjonskriteriene for SURPASS-2 og SUSTAIN 7 i all hovedsak var tilsvarende. Det ble ikke observert større forskjeller i pasientkarakteristika for inkluderte pasienter med unntak av at SURPASS-2 inkluderte en større andel pasienter med hispanic opprinnelse og lavere andel pasienter med asiatisk opprinnelse sammenlignet med SUSTAIN 7.
Endepunkter	Numerisk forskjell i HbA1c fra studiestart til uke 40 Endring i kroppsvekt fra studiestart til uke 40
Vadher et al. 2022 (indirekte sammenligning) (16)	
Studie	Efficacy of tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus semaglutide 2 mg in patients with type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison
Design	Indirekte sammenligning basert på SURPASS-2 og SUSTAIN FORTE (NCT03989232) Indirekte sammenligning av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) med semaglutid 2 mg, ved hjelp av semaglutid 1 mg som anker
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studiepopulasjonen ble tilpasset for å kunne gjennomføre den indirekte sammenligningen. Det ble gjennomført matching-justering av pasientpopulasjonen i SURPASS-2 for å tilpasse til inklusjonskriteriene for HbA1c i SUSTAIN FORTE (SURPASS-2 inkluderte pasienter med HbA1c 7.0%-10.5% mens i SUSTAIN FORTE var inklusjonskriteriet HbA1c 8.0%-10.0%). Pasientpopulasjonen ble kun matching-justert for HbA1c og kroppsvekt ved studiestart.
Endepunkter	Numerisk forskjell i HbA1c fra studiestart til uke 40 Endring i kroppsvekt fra studiestart til uke 40

2.3.1 DMPs vurdering av evidensgrunnlaget

Monoterapi

Eli Lilly har lagt resultater fra SURPASS-1, SURPASS-4 og SURPASS-CVOT studiene til grunn for å dokumentere nytte av tirzepatid hos pasienter aktuelle for behandling med tirzepatid i monoterapi.

Eli Lilly har sendt inn en oversikt over pasientgrupper som er aktuelle for tirzepatid monoterapi, samt dokumentasjon knyttet til om disse pasientgruppene er inkludert i kliniske studier av tirzepatid. Se kapittel 3.2 Pasientpopulasjon for oversikt over innsendt dokumentasjon og DMPs vurdering av denne.

Med hensyn til evidensgrunnlaget vurderer DMP, i likhet med Eli Lilly, at SURPASS 1 er den eneste innsendte studien, som direkte dokumenterer effekt av tirzepatid hos pasienter som ikke samtidig bruker metformin. Basert på nasjonale behandlingsretningslinjer og innspill fra medisinske fageksperter vurderer DMP at i norsk klinisk praksis vil T2D pasienter med kontraindikasjoner eller intoleranse for metformin behandles med annen blodsukkersenkende behandling. I SURPASS-1 ble tirzepatid sammenlignet med placebo. DMP vurderer dermed at SURPASS-1 ikke kan belyse relativ effekt av tirzepatid sammenlignet med standard behandling for pasientpopulasjonen som er aktuell for monoterapi i klinisk praksis.

I både SURPASS 4 og SURPASS CVOT brukte de inkluderte pasientene andre blodsukkersenkende legemidler i tillegg til studiemedisin (tirzepatid/ insulin glargine/ dulaglutid). Data fra disse studiene vil dermed ikke direkte kunne informere om relativ effekt av tirzepatid i monoterapi.

DMP vurderer at den innsendte dokumentasjonen bygger på kliniske studier som i liten grad gjenspeiler norsk klinisk praksis med tanke på behandlingsalternativer når metformin er uegnet pga. kontraindikasjon eller intoleranse. Det foreligger per i dag ikke et tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for å vurdere relativ effekt og slik belyse nytten av tirzepatid monoterapi i pasientgruppen hvor denne behandling er aktuell (se kapittel 3.2 Pasientpopulasjon).

Kombinasjonsbehandling

Med hensyn til kombinasjonsbehandling legger Eli Lilly til grunn resultater fra SURPASS-2 og de indirekte sammenligningen presentert av Osumili et al. 2024 og Vadher et al. 2022.

I SURPASS-2 sammenlignes tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) direkte med semaglutid 1 mg. DMP vurderer at SURPASS-2 er kan informere om relativ effekt av tirzepatid sammenlignet med semaglutid 1 mg. Videre vurderer DMP at sammenligningen med semaglutid 1 mg er relevant for norsk klinisk praksis, ettersom dette er den dosen de fleste pasienter bruker.

Indirekte sammenligninger

DMP har fått tilsendt to og selv identifisert to indirekte sammenligninger som kombinerer ulike studier for å sammenligne effekten av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) og semaglutid (0,5 mg, 1 mg og 2 mg). Indirekte sammenligninger gir generelt mer usikre estimater enn direkte studier, spesielt ved forskjeller i inklusjons- og eksklusjonskriterier, og i pasientkarakteristika mellom populasjonene i studiene som sammenlignes.

De indirekte sammenligningene presentert av Osumili et al. 2024 og Vadher et al. 2022, inkluderte kun to studier hver; dette gir større usikkerhet knyttet til effektestimaterne enn ved indirekte sammenligninger som inkluderer flere studier.

- I Vadher et al. 2022 var det forskjeller i studiedesign, inklusjons-/eksklusjonskriterier og pasientkarakteristikk mellom de studiene som ligger til grunn; SURPASS-2 og SUSTAIN FORTE (se tabell 2 i Vadher et al. 2022 (16)). Forskjellene i relevante pasientkarakteristika ble mindre, men fortsatt vedvarende etter tilpasning av inklusjons- og eksklusjonskriterier (tabell 2, Vadher et al. 2022), og matching-justering av pasientpopulasjonen med hensyn til HbA1c og kroppsvekt ved studiestart (tabell s1 i supplementary appendix, Vadher et al. 2022 (16)). Primæranalysene presentert i Vadher et al. 2022 viser en beskjeden forskjell i endring i HbA1c som er under grensen for en klinisk relevant forskjell på 0,5 %, når tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) sammenlignes med semaglutid 2 mg.

- I Osumili et al. 2024 legges SURPASS-2 og SUSTAIN 7 til grunn. DMP vurderer imidlertid at sammenligning av semaglutid 0,5 mg med tirzepatid 10 mg og 15 mg har begrenset verdi. Dette begrunnes med at dersom en T2D pasient har god blodsukkerkontroll (glykemisk kontroll) med semaglutid 0,5 mg vil det fra et medisinsk perspektiv ikke være aktuelt å bytte til tirzepatid 10 mg eller 15 mg. Osumili et al. 2024 viser en forskjell i endring i HbA1c på 0,53 % når tirzepatid 5 mg, som er det mest relevante sammenligningsalternativet for denne pasientpopulasjonen, sammenlignes med semaglutid 0,5 mg. Selv om denne forskjellen anses som klinisk relevant, vurderer DMP at verdien av resultatet i klinisk praksis er begrenset. Dette begrunnes med at bruk av semaglutid 0,5 mg enten indikerer at pasienten har oppnådd HbA1c behandlingsmålet med denne dosen, eller at opptrapping til høyere dose ikke har vært mulig grunnet ikke-tolererbare bivirkninger. For pasienter som allerede har nådd behandlingsmålet for HbA1c ved behandling med semaglutid 0,5 mg, er det ikke indikasjon for ytterligere doseøkninger eller bytte av behandling for å oppnå mereffekt (3).

De indirekte sammenligningene presentert av Karagiannis et al. 2024 og Nong et al. 2025 baserer seg på flere studier enn Osumili et al. 2024 og Vadher et al 2022.

- Studien presentert av Karagiannis et al. 2024 er imidlertid begrenset av at kun én studie (SUSTAIN FORTE) har undersøkt effekten av semaglutid 2 mg. Dette resulterer i et bredt konfidensintervall, som betyr at det er usikkerhet knyttet til resultatene.
- Den levende nettverksmetaanalysen presentert av Nong et al. 2025 er av begrenset verdi da den ikke skiller mellom ulike doseringer av medikamentene. Det ser heller ikke ut til at SUSTAIN FORTE er inkludert i Nong et al. 2025. Effekten av semaglutid kan dermed være noe underestimert i denne studien dersom kun semaglutid 1 mg er inkludert som sammenligningsgrunnlag.
- Verken Karagiannis et al. 2024 eller Nong et al. 2025 presenterer resultater som dokumenterer at tirzepatid (5 mg, 10 mg eller 15 mg) gir en klinisk relevant større reduksjon i HbA1c sammenlignet med semaglutid 1 mg eller semaglutid 2 mg.

Oppsummert vurderer DMP at indirekte sammenligninger basert på det tilgjengelige evidensgrunnlaget på nåværende tidspunkt er beheftet med en slik grad av usikkerhet at resultatene ikke kan bekrefte en mereffekt av tirzepatid over semaglutid.

3. PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av tirzepatid har Eli Lilly levert en kostnad-per-QALY analyse hvor tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) sammenlignes med semaglutid (0,5 mg eller 1 mg) for behandling av pasienter med T2D. Som beskrevet i kapittel 1.1.2 Ramme for metodevurderingen har ikke DMP benyttet den helseøkonomiske modellen og vil derfor ikke presentere resultater fra denne i rapporten. Videre i dette kapittelet vil DMP gjennomgå og vurdere den innsendte dokumentasjonen sammenlignet med norsk klinisk praksis.

3.2 Pasientpopulasjon

3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Monoterapi

Ifølge Eli Lilly er følgende pasientgrupper aktuelle for tirzepatid i monoterapi:

- Pasienter som har kontraindikasjoner mot bruk av metformin i henhold til SPC for Glucophage (metformin) (24), dette er for eksempel pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min), akutt dekompensert hjertesvikt, lungesvikt, nylig hjerteinfarkt, akutt og ustabil hjertesvikt og pasienter med leverinsuffisiens, akutt alkoholforgiftning og alkoholisme.
- Pasienter med tilstander som nevnes under advarsler og forsiktighetsregler i SPC for Glucophage (metformin) (24), det vil for eksempel si pasienter med laktacidose, kjente eller mistenkte mitokondriesykdommer og pasienter hvor det er planlagt kirurgi.

- Pasienter som bruker andre legemidler eller substanser som kan føre til interaksjoner ifølge SPC for Glucophage (metformin) (24), for eksempel NSAIDs, inkludert (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika som kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose og organiske kationtransportører som kan påvirke eliminering av metformin.

Eli Lilly har lagt SURPASS-1, SURPASS-4 og SURPASS-CVOT til grunn for å dokumentere effekt og sikkerhet av tirzepatid monoterapi hos pasienter som ikke kan benytte metformin pga. intoleranse eller kontraindikasjoner. Eli Lilly oppgir i sin innsendte dokumentasjon at pasienter som ikke kan bruke metformin bare delvis eller indirekte er representert i studiene som ligger til grunn for bruk av tirzepatid (Mounjaro) som monoterapi.

Eli Lilly tydeliggjør følgende begrensninger i datamaterialet:

1. Ingen prospektiv subgruppeanalyse av "metformin-intolerante" i SURPASS-1.
2. Ingen monoterapi-data ved eGFR < 30 ml/min.
3. Ingen data ved moderat/alvorlig leversvikt eller ustabil hjertesvikt.

Kombinasjonsbehandling

Pasientpopulasjonene i SURPASS-2 bestod av 1878 pasienter med gjennomsnittsalder på 56,6 år, hvor 53 % av pasientene var kvinner. Totalt sett hadde pasientene hatt T2D i gjennomsnitt i 8,6 år og hadde en gjennomsnittlig HbA1c ved baseline på 8,28 % (67,03 mmol/mol). Gjennomsnittlig vekt og KMI var henholdsvis 93,7 kg og 34,2 ved baseline. Gjennomsnittlig eGFR var 96,0 ml/min per 1,73 m² og 96,6 % av pasientene hadde eGFR > 60 ml/min per 1,73 m². For flere pasientkarakteristika og sammenligning av tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) gruppene og semaglutid 1 mg gruppen se tabell 1 i Frías et al. 2021 (13).

Alle pasientene i SURPASS-2 benyttet metformin i tillegg til studiemedisin (tirzepatid eller semaglutid), ingen av pasientene benyttet andre blodsukkersenkende legemidler.

3.2.2 Norsk klinisk praksis

Monoterapi

De medisinske fagekspertene som DMP har rekruttert til metodevurderingen har erfaring med at de fleste pasienter tåler metformin. De medisinske fagekspertene oppgir at den vanligste grunnen til seponering av metformin-behandling er bivirkninger (f.eks. GI-smerter, luftproblemer, diare) og anslår at dette gjelder ca. 10 % av pasientene. Fagekspertene bemerker imidlertid at et lite antall pasienter vil måtte trappe ned/slutte med metformin grunnet nedsatt nyrefunksjon. Basert på erfaring oppgir fagekspertene at dette ofte vil gjelde skrøpelige eldre pasientene med lav KMI. Fagekspertene vurderer at disse pasientene sjelden er kandidater for behandling med GLP-1 agonist.

Kombinasjonsbehandling

De medisinske fagekspertene vurderer at pasienter inkludert i SURPASS-2 hovedsakelig anses som representative for pasienter i norsk klinisk praksis. Fagekspertene bemerker imidlertid at norske T2D pasienter er litt eldre, har litt lavere KMI og bedre regulert HbA1c sammenlignet med pasientene i studien.

Det er satt som vilkår for bruk av semaglutid som skal dekkes av folketrygden i norsk klinisk praksis at pasienten samtidig bruker minst ett av følgende legemidler; metformin, sulfonylurea eller insulin. Tirzepatid vil også kombineres med andre blodsukkersenkende legemidler enn metformin i norsk klinisk praksis.

3.2.3 DMPs vurdering

Monoterapi

SURPASS-1 ekskluderte pasienter med flere av de viktigste kontraindikasjonene for metformin definert i SPC, slik som alvorlig nyresvikt ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og nylig eller alvorlig kardiovaskulær hendelse (hjerteinfarkt, hjerneslag eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt i løpet av de siste 2 månedene før inklusjon). Denne studien vil dermed ikke kunne informere om effekt og sikkerhet ved bruk av tirzepatid i disse pasientgruppene.

Eli Lilly oppgir i innsendt dokumentasjon at pasienter med $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ i praksis ikke er inkludert i SURPASS-4 (jf. både protokoller og bruk av andre blodsukkersenkende legemidler; 95 % av inkluderte pasienter brukte metformin, 54 % brukte sulfonylea og 25 % brukte SGLT-2-hemmer). I SURPASS-CVOT kunne pasienter med eGFR ned til $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ inkluderes. DMP vurderer at det er rimelig å anta at andelen inkluderte pasienter med alvorlig nyresvikt ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) er lav, ettersom andel inkluderte pasienter med $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \approx 22,6\%$ og gjennomsnittlig eGFR for inkluderte pasienter var $78,9 \pm 23,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pasienter med nylig eller ustabil kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra SURPASS-CVOT.

DMP er innforstått med formålet og nødvendigheten av inklusjons- og eksklusjonskriterier i kliniske studier. Dette kan medføre at enkelte pasientgrupper, som f.eks. pasienter som har kontraindikasjoner eller intoleranse for metformin, ikke blir eksplisitt identifisert eller analysert. DMP skal imidlertid vurdere prioriteringskriterier på gruppenivå, og for dette kreves det tydelige og relevante kliniske data for den aktuelle pasientpopulasjonen. DMP vurderer at det kan være et udekket medisinsk behov hos pasientgruppen som har behov for å bruke tirzepatid i monoterapi når metformin ikke kan benyttes på grunn av intoleranse eller kontraindikasjoner. Basert på innspill fra medisinske fageksperter anslår DMP imidlertid at dette trolig vil omfatte få pasienter.

DMP vurderer at innsendt dokumentasjon fra Eli Lilly bygger på kliniske studier hvor de pasientene som er aktuelle for bruk av tirzepatid i monoterapi i norsk klinisk praksis ikke er eksplisitt representert i studiepopulasjonen. Ingen av de tilgjengelige studiene kan belyse relativ effekt av tirzepatid i monoterapi for den relevante pasientgruppen i norsk klinisk praksis. DMP vurderer dermed at dokumentasjonsgrunnlaget per i dag ikke er tilstrekkelig til å vurdere nytten av tirzepatid i monoterapi på gruppenivå hos relevant pasientpopulasjon.

Kombinasjonsbehandling

DMP vurderer at pasientpopulasjonen inkludert i SURPASS-2 er representativ for noen av pasientene i norsk klinisk praksis som er aktuelle for bruk av tirzepatid i kombinasjonsbehandling. Pasienter som bruker semaglutid i kombinasjon med sulfonylea og/eller insulin er ikke representert i SURPASS-2.

3.3 Intervensjon

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 5. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: Eli Lilly, preparatomtale Mounjaro (1), medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Tirzepatid 5, 10 eller 15 mg en gang per uke Pasientene ble randomisert til dosering med 5 mg, 10 mg eller 15 mg	Medisinske fageksperter har gitt innspill om at tirzepatid vil trappes opp fra 2,5 mg per uke til den dosen som fører til at pasienten når HbA1c behandlingmål på $< 48\text{--}53 \text{ mmol/L}$ ($< 6,5\text{--}7\%$) avhengig av pasientens komorbiditeter.

Administrasjonsform	subkutant	subkutant
Behandlingsvarighet	40 uker	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Premedisinering og/eller samtidig behandling	I kombinasjon med metformin	I kombinasjon med metformin, insulin eller sulfonylurea

Medisinske fageksperter beskriver, basert på erfaringer med GLP-1-agonister at dosering med tirzepatid vil trappes opp basert på klinisk respons, til man når HbA1c behandlingsmålet som er satt for pasienten (vanligvis HbA1c omkring 7 %). I SURPASS-2 ble pasientene randomisert til behandling med ulike doser tirzepatid.

3.3.2 DMPs vurdering

Studiedesignet gir mulighet for at pasientene kan ha vært både under- og overbehandlet med tirzepatid i SURPASS-2. DMP vurderer at dette kan gi et misvisende bilde av effekten og gjør resultatene mindre pålitelige. DMP bemerker at det er en svakhet ved studien at det ikke var blindet om pasienten mottok behandling med semaglutid eller tirzepatid, dette kan ha påvirket relativ effekt.

3.4 Komparator

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 6. Karakteristikk ved komparator (Kilde: Eli Lilly, preparatomtale Ozempic (25), medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Semaglutid 1 mg	Medisinske fageksperter har gitt innspill om at semaglutid trappes opp fra 0,25 mg per uke til den dosen som fører til at pasienten når HbA1c behandlingsmål på < 48-53 mmol/L (<6,5 -7 %) avhengig av pasientens komorbiditeter. Den høyeste godkjente dosen av semaglutid er 2 mg per uke
Administrasjonsform	subkutant	subkutant
Behandlingsvarighet	40 uker	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Premedisinering og/eller samtidig behandling	I kombinasjon med metformin	I kombinasjon med metformin, insulin eller sulfonylurea

Medisinske fageksperter har beskrevet at i norsk klinisk praksis bestemmes dosering av semaglutid ved å trappe opp basert på klinisk respons, dosering trappes opp inntil behandlingsmål på HbA1c nås (< 48-53 mmol/L avhengig av pasientens komorbiditeter) eller til høyeste tolererbare dose. De medisinske fagekspertene har oppgitt at de fleste T2D pasienter kommer i mål med hensyn til behandlingsmål på HbA1c med dagens behandling.

I SURPASS-2 hadde semaglutid-gruppen kun mulighet til å benytte 1 mg (ikke 0,5 mg eller 2 mg). Eli Lilly har sendt inn indirekte sammenligninger for å dokumentere effekt av tirzepatid sammenlignet med semaglutid 0,5 mg og 2 mg. Se kapittel 2.1 Innsendte studier og 2.3.1 DMPs vurdering av evidensgrunnlaget for vurdering av disse indirekte sammenligningene

3.4.2 DMPs vurdering

Studiedesignet gir mulighet for at pasientene kan ha vært både under- og overbehandlet med semaglutid i SURPASS-2, i tillegg er det en metodologisk svakhet med SURPASS-2 at forskjellige doser tirzepatid sammenlignes direkte kun med semaglutid 1 mg. DMP vurderer at dette kan gi et misvisende bilde av effekten og gjør resultatene mindre pålitelige, i tillegg blir endepunktet knyttet til andel pasienter som har oppnådd behandlingsmål mindre relevant.

3.5 Kliniske utfallsmål

EMA anbefaler at primærendepunkt for kliniske studier av medisinske produkter til behandling eller forebygging av T2D bør være sammenligning av endring i HbA1c fra baseline til studieslutt mellom intervensjon og kontroll (26). Videre påpeker EMA at effekten også bør estimeres ved analyse av forskjellen i andelen pasienter som oppnådde en absolutt HbA1c-verdi på f.eks. ≤ 7 og/eller 6,5 % (≤ 53 og/eller 48 mmol/mol) ved slutten av studien (26).

Behandlingsmål HbA1c $\leq 5,7$ % nevnes ikke av EMA (26), og det er heller ingen anbefaling knyttet til dette behandlingsmålet i internasjonale eller nasjonale behandlingsretningslinjer (3-5, 27).

Ved sammenligning av ulike behandlinger for T2D er det uttalt at en endring på 5 mmol/mol (0,5 %) i HbA1c kan anses som klinisk relevant (28, 29).

3.5.1 Relativ effekt

I SURPASS-2 sammenlignes tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) med semaglutid 1 mg. SURPASS-2 viser en statistisk signifikant forskjell i reduksjon av HbA1c mellom tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) og semaglutid 1 mg for behandling i kombinasjon med metformin.

DMPs vurdering

DMP vurderer at sammenligningen av tirzepatid med semaglutid 1 mg i SURPASS-2 er relevant for norsk klinisk praksis, ettersom dette er den dosen de fleste pasienter bruker. Forskjellen som vises i endring i HbA1c er imidlertid beskjeden og under grensen for en klinisk relevant forskjell på 0,5 % (28, 29).

DMP vurderer at det er en metodologisk svakhet at forskjellige doser tirzepatid sammenlignes med kun én dose av semaglutid. I klinisk praksis starter pasienter vanligvis med en lav dose og titrerer opp ved behov, basert på individuell toleranse og behandlingsrespons. I SURPASS-2 ble pasientene randomisert til faste doser, noe som kan føre til at enkelte pasienter enten er overbehandlet eller underbehandlet. Dette kan gi et misvisende bilde av effekten og gjør resultatene mindre pålitelige. DMP vurderer derfor at resultatene fra SURPASS-2 ikke gir grunnlag for å konkludere med en mernytte av tirzepatid over semaglutid på HbA1c. DMP påpeker også at studien er en non-inferiority-studie og dermed i utgangspunktet ikke er designet for å vise en forskjell i effekt.

Basert på data fra SURPASS-2 vurderer DMP at det er sannsynliggjort at tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) har en sammenlignbar effekt (er non-inferior) med semaglutid 1 mg. Effekten av tirzepatid sammenlignet med semaglutid 0,5 mg og 2 mg er ikke undersøkt i denne studien og kan dermed ikke vurderes basert på SURPASS-2. DMP anser det som en svakhet for vurderingen av relativ effekt at pasientene i SURPASS-2 ikke hadde muligheten til å øke doseringen av semaglutid til 2 mg, som er et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at dette fører til at endepunktet knyttet til andel pasienter som oppnådde HbA1c behandlingsmål er mindre relevant.

Samlet vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at tirzepatid har en klinisk relevant mereffekt på HbA1c, og dermed heller ingen mernytte på gruppenivå, sammenlignet med semaglutid. DMP vurderer imidlertid at det er sannsynliggjort at tirzepatid (5 mg, 10 mg og 15 mg) har en sammenlignbar effekt (er non-inferior) med semaglutid 1 mg.

3.5.1.1 Subgrupper

Til tross for at DMP vurderer at det ikke er sannsynliggjort at tirzepatid har en mernytte sammenlignet med semaglutid på gruppenivå kan det ikke utelukkes at enkelt pasienter eller enkelte undergrupper kan ha en mernytte. De medisinske fagekspertene som er rekruttert til metodevurderingen har gitt innspill om at for unge pasienter som har T2D med høy HbA1c på diagnosetidspunktet og overvekt vil det være gunstig med intensiv behandling for raskt å redusere HbA1c. Fagekspertene trekker frem denne pasientgruppen som en pasientgruppe med et mulig udekket medisinsk behov.

DMP vurderer at det er utfordrende å ramme inn denne pasientgruppen på et overordnet nivå, ettersom det vil være store individuelle forskjeller innad i en slik pasientgruppe. Dette er heller ikke en subgruppe som er tydelig definert i dokumentasjon som ligger til grunn for metodevurderingen. DMP vurderer derfor at data for å kvantifisere en eventuell mernytte hos denne pasientgruppen ikke er tilgjengelig på nåværende tidspunkt.

DMP har etterspurt forslag fra Eli Lilly for innramming av en undergruppe av pasienter, men Eli Lilly har ikke kommet med forslag til innramming.

3.5.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Gastrointestinale bivirkninger, f.eks kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og dyspepsi, var i kliniske studier de vanligste uønskede medisinske hendelsene for både tirzepatid og semaglutid. I SURPASS-2 forekom gastrointestinale bivirkninger i relativt lik grad hos inkluderte pasienter som fikk tirzepatid 5 mg og semaglutid 1 mg, mens andelen pasienter med slike bivirkninger var litt høyere for tirzepatid 10 mg og 15 mg (tabell 2, Frías et al. 2021 (13)). Forekomsten av hypoglykemi (<54 mg/dl) var lav for både tirzepatid og semaglutid, uansett dose.

SURPASS-2 viste imidlertid at forekomsten av alvorlige bivirkninger (SAE) var noe høyere i tirzepatid-gruppene 5,3–7,0 % sammenlignet med semaglutid-gruppen 2,8 %. I SURPASS-2 avbrøt 6,0–8,5 % av pasientene i tirzepatid-gruppene studiebehandlingen på grunn av bivirkninger, i semaglutid-gruppen var andelen som avbrøt behandling grunnet bivirkninger 4,1 %. Basert på resultater fra SUSTAIN FORTE var forekomsten av SAE tilsvarende hos pasienter som mottok semaglutid 2 mg og semaglutid 1 mg.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til tirzepatid er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Overordnet tyder resultatene fra de kliniske studiene som ligger til grunn for metodevurderingen at tirzepatid og semaglutid har en sammenlignbar bivirkningsprofil.

Basert på resultater fra SURPASS-2 og SUSTAIN FORTE, vurderer DMP at tirzepatid kan ha noe høyere risiko for å gi SAE både sammenlignet med semaglutid 1 mg og 2 mg.

3.6 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene oppgitt av Eli Lilly er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.) (30), i henhold til DMPs gjeldende retningslinjer. Tabellen under oppsummerer legemiddelkostnad for omtalte doser av tirzepatid og semaglutid. DMP har hentet oppdatert pakningspriser fra Legemiddelsøk (legemiddelsok.no). Ettersom pakningene med Mounjaro (tirzepatid) ikke inneholder injeksjonsnåler slik som pakningene med Ozempic (semaglutid), kommer kostnad for dette i tillegg til legemiddelkostnad for Mounjaro (tirzepatid) som presenteres i Tabell 7. Eventuelle konfidensielle, fremforhandlede priser vil avvike fra det som er presentert her.

For beregning av årskostnad (Tabell 10) har DMP lagt til grunn at pasienter som benytter legemidlene fast én gang per uke (gjelder både for tirzepatid og semaglutid) har behov for 13 penner á 4 doser per år.

Tabell 7. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg) ^a	Kostnad pr. pakning (NOK) ^b	Kostnad pr. behandlingsår (NOK)
Tirzepatid	4 doser, ferdigfylt penn	5 mg	2566,24	33 361,12
Tirzepatid	4 doser, ferdigfylt penn	10 mg	3591,76	46 692,88
Tirzepatid	4 doser, ferdigfylt penn	15 mg	4602,96	59 838,48
Semaglutid	4 doser, ferdigfylt penn	0,5 mg	978,88	12 725,44
Semaglutid	4 doser, ferdigfylt penn	1 mg	1015,76	13 204,88
Semaglutid	8 doser, ferdigfylt penn ^c	1 mg	1984,96	25 804,48
Semaglutid	4 doser, ferdigfylt penn	2 mg	1871,44	24 328,72

a I tillegg til doser presentert i tabellen er Mounjaro (tirzepatid) markedsført i dosene 2,5 mg, 7,5 mg og 12,5 mg, Ozempic (semaglutid) er i tillegg markedsført i dosen 0,25 mg.

b Pakningene med Mounjaro (tirzepatid) inneholder ikke nåler for injeksjon, kostnad for dette kommer i tillegg til legemiddelkostnad presentert i tabellen. Alle pakkene med Ozempic (semaglutid) inneholder 1 stk Novofine injeksjonsnål per dose.

c Denne pakningen benyttes frem til Ozempic (semaglutid) 2 mg ferdigfylt penn markedsføres av pasienter med behov for semaglutid 2 mg per uke (administrerer 2 doser semaglutid 1 mg per uke).

Årlig legemiddelkostnad (maksimal AUP uten MVA) knyttet til behandling med tirzepatid er 33 361 – 59 838 NOK per pasient, avhengig av hvilken dosering pasienten har behov for. Til sammenligning er årlig legemiddelkostnad (ikke hensyntatt eventuell konfidensiell rabatt) knyttet til behandling med semaglutid 12 725 – 25 804 NOK per pasient, avhengig av hvilken dosering pasienten har behov for.

DMPs vurdering

Årlig legemiddelkostnad for tirzepatid er betydelig høyere enn årlig legemiddelkostnad for semaglutid uansett hvilken dosering pasienten har behov for (Tabell 10).

Monoterapi

For tirzepatid som monoterapi vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten, ettersom dokumentasjonsgrunnlaget per i dag ikke er tilstrekkelig til å vurdere nytten på gruppenivå. DMP vil også påpeke at tirzepatid med nåværende pris har en betydelig høyere legemiddelkostnad sammenlignet med andre tilgjengelige blodsukkersenkende legemidler.

Kombinasjonsbehandling

DMP vurderer at det ikke er sannsynliggjort at tirzepatid har en mereffekt på HbA1c, og dermed heller ingen mernytte på gruppenivå, sammenlignet med semaglutid. Ettersom legemiddelkostnaden er vesentlig høyere for tirzepatid med nåværende pris sammenlignet med semaglutid, vurderer DMP at ressursbruken knyttet til behandlingen ikke står i rimelig forhold til nytten, tatt i betraktning tilstandens alvorlighet. DMP har informert Eli Lilly om at det er nødvendig med en lavere pris for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

DMP forventer ikke noen forskjell i andre kostnader utover legemiddelkostnader og kostnad for injeksjonsnåler mellom tirzepatid og semaglutid.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke estimert budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ettersom ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten av behandling, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Eli Lilly har i sine budsjettberegninger anslått at [REDACTED] er aktuelle for bruk av tirzepatid i norsk klinisk praksis. Videre anslås det at tirzepatid vil ha en gradvis økning av markedsandeler [REDACTED] etter innvilget refusjon. Budsjettkonsekvensene beregnet av Eli Lilly er på [REDACTED] i høyeste anslåtte budsjettår. DMP har ikke validert eller foretatt en grundig vurdering av disse beregningene.

DMP har i løpet av arbeidet med metodevurderingen hatt dialog med Eli Lilly vedrørende potensielle budsjettkonsekvenser i denne saken.

DMP vurderer for øvrig at det er betydelig risiko for at antallet pasienter som vil få tirzepatid rekvirert dersom refusjon innvilges, kan bli høyere enn Eli Lilly anslår.

4. Usikkerhet

Tirzepatid er et relativt nytt legemiddel, og kunnskapsgrunnlaget er fortsatt begrenset på flere områder av betydning for metodevurderingen. Selv om det foreligger dokumentasjon på effekt og sikkerhet, er det fortsatt vesentlig usikkerhet knyttet til relativ effekt sammenlignet med relevante behandlingsalternativer.

Det er identifisert kunnskapshull knyttet til dokumentasjon av effekt og sikkerhet ved bruk av tirzepatid som monoterapi i den aktuelle populasjonen, sammenlignet med relevant komparator. På bakgrunn av dette vurderes dokumentasjonen per i dag som utilstrekkelig til å kunne danne grunnlag for en vurdering av nytten av tirzepatid som monoterapi hos pasienter som kan være aktuelle for slik behandling i klinisk praksis.

Videre er det identifisert kunnskapshull knyttet til den relative effekten av tirzepatid sammenlignet med andre doser av semaglutid enn 1 mg. DMP har vurdert at tilgjengelige data fra indirekte

sammenligninger er beheftet med for stor usikkerhet til at de på nåværende tidspunkt kan bekrefte en mereffekt av tirzepatid over semaglutid.

DMP vurderer for øvrig at det er betydelig risiko for at antallet pasienter som vil få tirzepatid rekvirert dersom refusjon innvilges, kan bli høyere enn Eli Lilly anslår. Det er dermed også usikkerhet knyttet til de reelle budsjettkonsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett.

5. Konklusjon

DMP har metodevurdert tirzepatid for bruk ved T2D hos voksne, basert på dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. Metodevurderingen omfatter både bruk av tirzepatid i monoterapi og bruk i kombinasjon med andre blodsukkersenkende legemidler.

DMP vurderer at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt for pasienter med T2D.

For tirzepatid som monoterapi vurderer DMP at det ikke er sannsynliggjort at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten, ettersom dokumentasjonsgrunnlaget per i dag ikke er tilstrekkelig til å vurdere nytten på gruppenivå.

Med hensyn til kombinasjonsbehandling vurderer DMP at ettersom det ikke er sannsynliggjort en mernytte, står ikke ressursbruken i et rimelig forhold til nytten av behandlingen, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

DMP har vedtatt at tirzepatid ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av voksne pasienter med T2D.

Referanser

1. Direktoratet for medisinske produkter, Preparatomtale Mounjaro. [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_no.pdf.]
2. Legemiddelhåndboka, T3.1 Diabetes mellitus, publisert 20.09.21 [cited 2025 4. desember]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T3.1/Diabetes_mellitus.
3. Helsedirektoratet, Nasjonal faglig retningslinje for diabetes IS-2685, siste faglige oppdatering 02.06.25 [cited 2025 04.desember]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753-86.
5. National Institute for Health and Care Excellence, 2026, Type 2 diabetes in adults: management, NICE guideline, last update 18.02.2026 [cited 2026 06.mai]. Available from: Blood glucose management | Type 2 diabetes in adults: management | Guidance | NICE.
6. Hindenes LB, Ruiz PL, Tapia G, Bakken IJ, Qvigstad E, Gulseth HL, et al. Type 2 diabetes in Norway 2009-2021: Have declining incidence rates continued? Diabet Med. 2026;43(8):e70225.
7. Stene LC, Ruiz PL-D, Åsvold BO, Bjarkø VV, Sørgerd EP, Njølstad I, et al. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? Tidsskriftet. 2020;140.
8. Legemiddelverket (Direktoratet for medisinske produkter) Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 Ozempic (semaglutid) til behandling av type 2 diabetes. 2019. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/O/Ozempic_T2D_2019.pdf
9. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Diabetes type 2 (oppdatert 2018). [cited 2025 05. desember]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/diabetes-type-2/>.
10. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2021;398(10295):143-55.
11. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10313):1811-24.
12. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025;393(24):2409-20.
13. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Perez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2021;385(6):503-15.
14. Osumili B, Fan L, Paik JS, Pantalone KM, Ranta K, Sapin H, et al. Tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus injectable semaglutide 0.5 mg for the treatment of type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. Diabetes Res Clin Pract. 2024;212:111717.
15. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Ludemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018;6(4):275-86.
16. Vadher K, Patel H, Mody R, Levine JA, Hoog M, Cheng AY, et al. Efficacy of tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus semaglutide 2 mg in patients with type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. Diabetes Obes Metab. 2022;24(9):1861-8.
17. Frias JP, Auerbach P, Macura S, Sondergaard AL, Bajaj HS, Fukushima Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2021;9(9):563-74.
18. Hoog MM, Vallarino C, Maldonado JM, Grabner M, Teng CC, Terrell K, et al. Real-World Effectiveness of Tirzepatide versus Semaglutide on HbA1c and Weight in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2025;16(11):2237-56.
19. Mount J, Boyle K, Lebrek J, Wilkes E, Ranta K, Toll A, et al. Impact of early and tight HbA1c control on the risk of long-term complications and cardiovascular death in patients with type 2 diabetes from the Swedish National Diabetes Register. Diabetes Obes Metab. 2026;28(5):3997-4009.
20. Billings LK, Winne L, Sharma P, Gomez-Valderas E, Chivukula KK, Kwan AYM. Comparison of Dose Escalation Versus Switching to Tirzepatide Among People With Type 2 Diabetes Inadequately

Controlled on Lower Doses of Dulaglutide : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2025;178(5):609-19.

21. Clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adult Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-EARLY) - NCT05433584 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05433584>].
22. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Stamati A, Kakotrichi P, Liakos A, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2024;67(7):1206-22.
23. Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, et al. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2025;390:e083039.
24. Direktoratet for medisinske produkter, Preparatomtale Glucophage. Tilgjengelig fra: <https://produktinformasjon.legemiddelsok.no/preparatomtaler/2001-01628.pdf> [
25. Direktoratet for medisinske produkter, Preparatomtale Ozempic [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_no.pdf].
26. European medicines agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 22.06.2023 [cited 2026 06.mai]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf.
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl. 1):S1–S355. [Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/49/Supplement_1].
28. National Institute for Health and Care Excellence, 2015, Type 2 diabetes in adults: management, Clinical Guideline Update (NG28) [cited 2026 06.mai]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338142/pdf/Bookshelf_NBK338142.pdf.
29. NHS Scotland, Achieving control in type 2 diabetes (Guidelines), last reviewed: 26.06.2025 [cited 2026 10.juni]. Available from: <https://www.rightdecisions.scot.nhs.uk/tam-treatments-and-medicines-nhs-highland/adult-therapeutic-guidelines/diabetes/type-2-diabetes-guidelines/achieving-control-in-type-2-diabetes-guidelines/>.
30. Direktoratet for medisinske produkter, Legemiddelsøk.
31. Clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adults With Type 2 Diabetes Switching From a GLP-1 RA (SURPASS-SWITCH-2) - NCT05706506 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05706506>].
32. Jabbour S, Paik JS, Aleppo G, Sharma P, Gomez Valderas E, Benneyworth BD. Switching to Tirzepatide 5 mg From Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Clinical Expectations in the First 12 Weeks of Treatment. *Endocr Pract*. 2024;30(8):701-9.

Appendiks 1: Andre studier av tirzepatid

Eli Lilly henviser i tillegg til studiene presentert under klinisk evidensgrunnlag følgende studier.

SURPASS-SWITCH-2 (31, 32)	
Study ID (NCT number)	NCT05706506
Study design	An Open-Label, Single-Arm, Phase 4 Study
Study location(s)	In total 32 study locations in the United States. .
Population	Adults, 18 years and older with T2D (N=152) Inclusion Criteria: • Have Type 2 diabetes (T2D) • Have an HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol) to $\leq 9.0\%$ (≤ 75 mmol/mol) • Have a body mass index (BMI) ≥ 25 kilogram per square meter (kg/m^2) at screening • Have been on a stable treatment dose of 1 of the listed GLP-1 RAs for ≥ 3 months • No treatment with oral antidiabetic medicine (OAM) or on stable doses (for at least 3 months before screening) of up to 3 OAM. The OAM may include metformin, sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor (SGLT-2i), thiazolidinediones, or α-glucosidase inhibitors. Exclusion Criteria: • Have Type 1 Diabetes (T1D) • Have a clinical history of • proliferative diabetic retinopathy • diabetic maculopathy, or • non-proliferative diabetic retinopathy that requires acute treatment • Are at high risk for cardiovascular disease or have a history of • myocardial infarction • percutaneous coronary revascularization procedure • carotid stenting or surgical revascularization • nontraumatic amputation • peripheral vascular procedure • cerebrovascular accident • or hospitalization for congestive heart failure • Have New York Heart Association (NYHA) Functional Classification Class IV congestive heart failure • Have a history of ketoacidosis or hyperosmolar state or coma • Have a history of severe hypoglycemia or hypoglycemia unawareness within the 6 months.
Intervention	Tirzepatide
Comparator	No comparator
Primary endpoint	Change From Baseline in Hemoglobin A1c (HbA1c) at week 12
Key secondary endpoints	• Change From Baseline in Percentage of Time Per Day That Continuous Glucose Monitoring (CGM)-Derived Values Were >180 Milligram/Deciliter (mg/dl) (10 Millimole/Liter (mmol/L)) at week 4 and 12 • Change From Baseline in Duration of Time in Minutes Per Day That CGM Derived Values Were >180 mg/dl (10 mmol/L) at week 4 and 12 • Change From Baseline in Fasting Serum Glucose (FSG) at week 12 Change From Baseline in Weight at week 12

Observation time	12 weeks
Data cuts	Completed October 2023
Was the study part of the EMA MA approval process relevant for this STA?	☐ Yes ☒ No

Pågående studie:

SURPASS-EARLY	
Study ID (NCT number)	NCT05433584
Study design	Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Two-Arm, Phase 4 Study
Study location(s)	In total 90 study locations across 11 countries: United States, Argentina, Canada, Germany, Israel, Italy, Mexico, Puerto Rico, Romania, Slovakia and United Kingdom.
Population	Adults, 18 years and older with T2D (N=780) Inclusion Criteria: • Have, within the last 4 years, been diagnosed with T2D based on the World Health Organization classification or other locally applicable diagnostic standards. • Have HbA1c $\geq 7\%$ to $\leq 9.5\%$ as determined by the central laboratory. • Have been on a stable treatment of metformin only at least 90 days preceding baseline • with the minimum effective dose of ≥ 1500 mg/day, but not higher than the maximum approved dose per country-specific label, or • <1500 mg/day in case of intolerance of full therapeutic dose. Exclusion Criteria: • Have type 1 diabetes mellitus • Have a history of chronic or acute pancreatitis any time prior to study entry • Have a history of • proliferative diabetic retinopathy • diabetic macular edema, or • no proliferative diabetic retinopathy requiring immediate or urgent treatment • Are at high risk for cardiovascular disease (CVD) in the investigator's opinion or have a history of any of these CV conditions prior to study entry • myocardial infarction • percutaneous coronary revascularization procedure • carotid stenting or surgical revascularization • nontraumatic amputation • peripheral vascular procedure (e.g., stenting or surgical revascularization) • cerebrovascular accident (stroke), or congestive heart failure • Have family or personal history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (MEN2) • Have within 90 days prior to screening received treatment with medications intended to promote weight loss. This includes prescribed, over the counter, or alternative remedies • Have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 mL/minute/1.73 m² (or lower than the country-specific threshold for discontinuing metformin therapy per local label), calculated by chronic kidney disease-epidemiology equation as determined by central laboratory at screening. • Have been treated with any injectable glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and insulin prior to screening.

	Exception: use of insulin for gestational diabetes or short-term use (<14 days) for acute conditions such as acute illness, hospitalization, or elective surgery.
Intervention	Tirzepatide
Comparator	Antihyperglycemic medication
Primary endpoint	Change from Baseline in Hemoglobin A1c (HbA1c) at week 104
Key secondary endpoints	- Change from Baseline in HbA1c at week 208 - Change from Baseline in Weight at week 104 and 208 - Change from Baseline in Waist Circumference at week 104 and 208 - Change from Baseline in Fasting Serum Glucose (FSG) at week 104 and 208 - Change from Baseline in Lipids at week 104 and 208 - Percentage of Participants Achieving HbA1c <7.0% at week 104 and 208 - Percentage of Participants Achieving HbA1c ≤6.5% at week 104 and 208 - Percentage of Participants Achieving HbA1c <5.7% at week 104 and 208 - Change from Baseline in Weight loss of ≥5% at week 104 and 208 - Change from Baseline in Weight loss of ≥10% at week 104 and 208 - Change from Baseline in Weight loss of ≥15% at week 104 and 208 - A composite endpoint defined as HbA1c ≤ 6.5%, weight loss ≥10%, no hypoglycemia, defined as blood glucose (BG) <54 milligram/deciliter (mg/dL) <3.0 millimole/liter (mmol/L) and/or severe hypoglycemia (at week 104 and 208) - β-cell Glucose Sensitivity assessed by Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) (at week 104 and 208) - Insulin Secretion Rate assessed by OGTT (at week 104 and 208) - Postprandial Insulin Sensitivity Indices assessed by OGTT (at week 104 and 208) - Fasting and Post-challenge Glucose [total and incremental AUC_(0-240min)] assessed by OGTT (at week 104 and 208) - Change from Baseline in the Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT) - Physical Functioning Domain at week 104 and 208
Primary data cut	October 2025
Estimated completion date	November 2027
Relevance of this study for the decision problem	May provide additional data on the efficacy and safety of tirzepatide in participants with T2D compared to other existing treatment options when treatment is initiated early.