Refusjonsrapport - Competact (pioglitazon og metformin) til behandling av type- 2 diabetes mellitus

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Competact (pioglitazon og metformin) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 5 litra d)

Indikasjon: Competact har indikasjonen behandling av type-2 diabetes mellitus pasienter, spesielt overvektige pasienter, som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll ved maksimal tolererbar peroral dose av metformin som monoterapi.

Bakgrunn: Diabetes mellitus er en fellesbetegnelse på en gruppe tilstander som kjennetegnes ved forhøyede konsentrasjoner av glukose i blodet. Tilstanden kan skyldes insulinmangel og/eller nedsatt insulinvirkning. Type 2 diabetes er den mest utbredte undergruppen av diabetes mellitus, og utvikles som følge av arv og miljøfaktorer. Forhøyede nivåer av glukose i blodet kan over tid føre til alvorlige senkomplikasjoner som blindhet, nyresvikt, amputasjon av føtter og økt risiko for hjerte- og karsykdommer.

Competact er en fast kombinasjon av to forskjellige virkestoffer: pioglitazon og metformin. Det er ikke utført noen kliniske studer med fast kombinasjon, men flere bioekvivalensstudier viser at den faste kombinasjonen er bioekvivalent med pioglitazon og metformin gitt som separate tabletter (heretter kalt ”løs kombinasjon”).

Søkeren har benyttet en kostnadsminimeringsanalyse for å vurdere om den faste kombinasjonen av pioglitazon /metformin er kostnadseffektivt i forhold til løs kombinasjon av pioglitazon/metformin.

Resultat: Effekt ved fast kombinasjon metformin/pioglitazon vurderes å være ekvivalent med tilsvarende løs kombinasjon. I tillegg er Legemiddelkostnadene for den faste kombinasjonen lavere enn for den løse kombinasjonen, slik at den faste kombinasjonen vil føre til besparelser for både NAV og pasientene.

Vilkårene for kostnadsminimering er oppfylte og dermed kan det påstås at Competact er et kostnadseffektivt preparat sammenlignet med den løse metformin/pioglitazon-kombinasjonen. Det er imidlertid en forutsetning at Competacts refusjonspris ikke overstiger maksimalpris/ refusjonspris for den billigste løse kombinasjonen av Actos (pioglitazone) og metformin.

Forutsatt en slik refusjonspris vil innvilgelse av refusjonssøknaden for Competact ikke medføre utgifter for Folketrygden utover kostnadene forbundet med bruk av metformin og pioglitazon i løs kombinasjon. Behandling med pioglitazon er imidlertid betydelig dyrere enn annen peroral behandling, men er billigere enn insulinbehandling.

Legemiddelverket har vurdert at glitazoner kun er kostnadseffektive for en begrenset gruppe pasienter, noe som gjenspeiles i refusjonsvilkårene knyttet til denne legemiddelgruppen jf refusjonskontrakt inngått mellom Eli Lilly Norge AS og Staten.
Vedtak: Statens legemiddelverk har vedtatt å føre opp Competact tabletter på listen over refusjonsberettigede legemidler jf blåreseptforskriften § 9, punkt 5, litra d, med tilhørende vilkår:

i) Glitazoner refunderes kun som kombinasjonsbehandling,

og

ii) bare til pasienter som ikke oppnår en tilstrekkelig sykdomskontroll med en kombinasjon av metformin pluss sulfonylurea eller får uakseptable bivirkninger med metformin-, sulfonylureapreprater eller en kombinasjon av disse,

og

iii) kun til de pasienter hvor alternativ behandling ville vært insulin,

og

iv) skal kun forskrives av leger som har utstrakt erfaring med behandling av type 2 diabetes mellitus

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Eli Lilly AS
Preparat:	Competact
Virkestoff:	Pioglitazon og metformin
Indikasjon:	Competact har indikasjonen behandling av type-2 diabetes mellitus pasienter, spesielt overvektige pasienter, som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll ved maksimal tolererbar peroral dose av metformin som monoterapi.
ATC-nr:	Ikke bestemt ennå
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2007-07-05 Vedtak fattet: 2007-08-24 Saksbehandlingstid: 43 dager

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Diabetes mellitus er en fellesbetegnelse på en gruppe tilstander som kjennetegnes ved forhøyede konsentrasjoner av glukose i blodet som følge av insulinmangel, ofte i kombinasjon med nedsatt insulinvirkning (1). I Norge har 90.000-120.000 pasienter påvist diabetes mellitus, og undersøkelser tyder på at det finnes et like stort antall udiagnostiserte tilfeller (2). Nasjonale- og internasjonale prognoser antar en stadig vekst i denne pasientgruppen i årene som kommer. Forebygging og behandling av diabetes mellitus er en prioritert nasjonal målsetning.

Type 2 diabetes er den mest utbredte undergruppen av diabetes mellitus, og utvikles som følge av arv og miljøfaktorer. Eksempler på miljøfaktorer som bidrar til utviklingen av diabetes er overvekt, fysisk inaktivitet og røyking. De fleste som får type 2 diabetes er over 30 år, men sykdommen kan debutere i alle aldre og gjennomsnittlig debutalder er synkende. Sykdomsutviklingen er ofte langsom og diffus, og det kan dermed ta lang til før diagnosen blir stilt. Forhøyede nivåer av glukose i blodet kan over tid føre til alvorlige senkomplikasjoner som blindhet, nyresvikt, amputasjon av føtter og økt risiko for hjerte- og karsykdommer.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Livsstilsendringer er en viktig del av forebygging og også behandling av type 2 diabetes. Endret kosthold, vektreduksjon hos overvektige pasienter, mosjon og røykeslutt er viktige justeringer som kan føre til bedre regulering av blodsukkeret. Hvis disse tiltakene ikke gir tilstrekkelig gode resultater for sykdomsbildet, bør også medikamentell behandling igangsettes. Sykdommen er progredierende, og det vil ofte være behov for gradvis intensivering av behandlingen etter hvert.

Det finnes flere legemidler som brukes i behandlingen av type 2 diabetes. Behandlingsregimet vurderes individuelt for hver pasient basert på blant annet alder, vekt, annen sykdom, eventuelle bivirkninger, og respons på det valgte legemiddelet. Over tid vil ett legemiddel sannsynligvis ikke være tilstrekkelig for å opprettholde god blodsukkerkontroll. Norsk Selskap for Allmennmedisin (NSAM) har utarbeidet en oversikt over behandling av diabetes (tabell 1) (3). Ved manglende måloppnåelse forsøkes neste trinn på behandlingsstigen.

Tabell 1. NSAMs behandlingsstrategi for å oppnå blodsukkerkontroll

Trinn	**Dominerende insulinresistens** (overvektige pasienter)	**Dominerende insulinmangel** (slanke pasienter)
1	Kostråd, vektreduksjon og mosjon	Kostråd og mosjon
2	Start med metformin	Start med metformin, sulfonylurea eller glinider (ev. akarbose)
3	Legg til sulfonylurea eller glinider (ev. akarbose)	Legg til alternativ Medikamentgruppe
4	Slutt med sulfonylurea/glinider (og ev. akarbose). Vurder glitazoner i kombinasjon med metformin. Vurder insulinbehandling. Vurder metformin i kombinasjon med insulin.	Slutt med peroral medikamentell behandling og start med insulinbehandling
5	Intensiver insulinbehandlingen	

4 Behandling med metformin og pioglitazon (Competact)

Competact har medisinsk indikasjon: ”Til behandling av pasienter med diabetes mellitus type 2, spesielt overvektige pasienter, med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross maksimal tolererte dose oral metformin som monoterapi.” I vilkårene som er knyttet til refusjon av Actos (pioglitazon) heter det at glitazoner kun refunderes som kombinasjonsbehandling og bare til pasienter som ikke oppnår en tilstrekkelig sykdomskontroll med en kombinasjon av metformin og sulfonylurea. Unntak gis hvis pasienten får uakseptable bivirkninger med metformin, sulfonylureapreparater eller en kombinasjon av disse. Videre gis det kun refusjon av glitazoner til pasienter hvor alternativ forskrivning ville ha vært insulin. Dette er i tråd med NSAMs forslag til behandlingsstrategi (tabell 1) hvor Competact vil være en av de aktuelle behandlingene i trinn 4 for pasienter med dominerende insulinresistens. Pasientpopulasjonen som er aktuell for refusjonsberettiget bruk av Competact vil begrense seg til de som ikke har tilfredsstillende respons på behandling beskrevet for trinn 3, og de som allerede bruker metformin og et glitazon i løs kombinasjon.

Metformin reduserer leverproduksjon av glukose, øker følsomheten for insulin, bedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse av glukose i muskulaturen, i tillegg til å nedsette absorpsjon av glukose fra tarmen. Pioglitazon bedrer perifer glukoseomsetning ved å øke insulinsensitiviteten i lever, fettvev og skjelettmusklatur. I tillegg reduseres produksjon av glukose i lever. Insulinsekresjonen påvirkes ikke av verken pioglitazon eller metformin, og bruk av Competact medfører derfor ikke risiko for hypoglykemi (for lavt blodsukker).

Det er ikke utført noen kliniske studer med fast kombinasjon av pioglitazon og metformin, men flere bioekvivalensstudier viser at den faste kombinasjonen er bioekvivalent med pioglitazon og metformin gitt som separate tabletter (4). Vanlige (>1/100) rapporterte bivirkninger etter inntak av pioglitazon i kombinasjon med metformin er anemi, vektøkning, synsforstyrrelser (forbigående), hodepine, leddsmerter, blod i urin og erektil dysfunksjon (5).

5 En legemiddeløkonomisk analyse av virkestoff (preparat)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søkeren har benyttet en kostnadsminimeringsanalyse. I Legemiddelverkets retningslinjer for søknad om refusjon står følgende om denne form for analyser:

> *Kostnadsminimeringsmetoden forutsetter at helseeffektene (inkludert bivirkninger) av de behandlingsmetoder som sammenliknes er identiske. Da består analysen kun i å sammenlikne kostnadene mellom terapiene. Forutsetningen om identiske helseeffekter mellom ulike behandlingstiltak vil ofte ikke være oppfylt, men metoden anbefales i de tilfeller der dette forekommer.*

I søknaden synes forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse å være oppfylt mht. helseeffekter og bivirkninger (jfr. diskusjonen i avsnitt 4).

Dersom fast kombinasjon av pioglitazon /metformin skal vurderes å være kostnadseffektivt i forhold til løs kombinasjon av pioglitazon/metformin, må legemiddelkostnadene ved behandling med fast kombinasjon være lik eller lavere enn legemiddelkostnadene med løs kombinasjon.

5.2 Kostnader

Legemiddelverket har gjennomført en utregning av legemiddelkostnader for fast kombinasjon 15/850 mg, samt for løs kombinasjon. I denne utregning har det blitt brukt priser AUP per 2007-08-22 og priser for pakningene med lavest pris per mg:

Tabell 2. Legemiddelpriser

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	Pakningsstørrelse (stk)	AIP	AUP	Daglig dose (mg)	Kostnad per dag (AIP)	Kostnad per dag (AUP)
Competact	Pioglitazon/ metformin	15/850	56	kr 431,76	kr 601,10	30/1700	kr 15,42	kr 21,47
Actos	Pioglitazon	15	98	kr 748,03	kr 1 016,20	30	kr 15,27	kr 20,74
Metformin Sandoz	Metformin	850	250	kr 108,89	kr 173,90	1700	kr 0,87	kr 1,39

5.2.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Utefra AUP i tabell 2 og gitt at compliance-raten er lik 100 % (kontinuerlig behandling i ett år/365 påfølgende dager), har Legemiddelverket regnet ut de årlige kostnadsforskjellene mellom den løse og den faste kombinasjonen.

Tabell 3. Kostnadssammenligning mellom fast og løs kombinasjon

Kombinasjon	Legemiddel	Kostnad per dag (AUP) per pasient	Årlige kostnader per pasient (AUP)
Fast kombinasjon	Competact	kr 21,47	kr 7 835,77
Løs kombinasjon	Actos + Metformin Sandoz	kr 22,13[1]	kr 8 077,44
	Differanse[2]	*-kr 0,66*	*-kr 241,67*

[1] 22,13 = (20,74 + 1,39)

[2] En negativ verdi betyr besparelse for NAV og pasientene, mens en positiv verdi betyr merkostnad.

Tabell 3 viser at kostnaden per dag for den faste kombinasjonen er 66 øre lavere enn for den løse, noe som utgjør en årlig besparelse på totalt 241,67 kr per pasient.

5.2.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Effekt ved fast kombinasjon metformin/pioglitazon vurderes å være ekvivalent med tilsvarende løs kombinasjon (jfr. diskusjonen i avsnitt 4). I tillegg er Legemiddelkostnadene for den faste kombinasjonen lavere enn for den løse kombinasjonen, slik at den faste kombinasjonen vil føre til besparelser for både NAV og pasientene.

Vilkårene for kostnadsminimering er oppfylte og dermed kan det påstås at Competact er en mer kostnadseffektiv behandling enn den løse metformin/pioglitazon-kombinasjonen. Det forutsettes det at legemiddelkostnadene for den faste kombinasjonen også i fremtiden skal være lik eller lavere enn legemiddelkostnadene for løs kombinasjon.

6 Diskusjon

Effekten av fast kombinasjon metformin/pioglitazon vurderes å være ekvivalent med løs kombinasjon av metformin og pioglitazon, basert på bioekvivalensstudier. Samtidig viser våre vurderinger at den faste kombinasjonen er billigere enn den løse. Det finnes imidlertid også andre forhold knyttet til bruk av løs eller fast kombinasjon, som hvorvidt en overgang til fast kombinasjon vil være til nytte for pasientene.

Både det totale antallet tabletter en pasient tar i løpet av dagen, og hvor mange typer tabletter man må forholde seg til, kan ha betydning for compliance. Doseringen ved bruk av Competact er totalt to tabletter per dag. Dosering ved tilsvarende løs kombinasjon vil være to 15 mg tabletter pioglitazon, og 1700 mg metformin fordelt på to tabletter på 850 mg hver. Kombinasjonen reduserer det daglige antallet tabletter fra fire til to.

Legemiddelverket mener legemidler i fast kombinasjon i noen tilfeller kan bety en forenkling for pasienten og tilhørende økt compliance, men ikke nødvendigvis. Pasientene skal ha

forsøkt metformin alene før det er aktuelt å legge til et glitazon i behandlingregimet. Pasientene vil dermed være vant til disse tablettene samt doseringen av disse. Det kan være enklere for pasienten at pioglitazon kommer i tillegg til det som pasienten kjenner fra før; metformin. Videre kan en mulig konsekvens av å innvilge refusjon for fast kombinasjon pioglitazon/metformin være at man mister fleksibilitet i doseringen.

Totalt sett vurderer likevel Legemiddelverket at bruk av pioglitazon og metformin i fast kombinasjon i stedet for løs kombinasjon vil kunne være til fordel for en del pasienter

Fast kombinasjon av pioglitazon/metformin vurderes for øvrig å være et legemiddel for en begrenset gruppe pasienter. I Legemiddelverkets utredning av pioglitazon ble det konkludert med at behandling med pioglitazon kun vil være kostnadseffektiv for pasienter der alternativet er behandling med insulin. Etablert og velprøvd behandling som metformin og sulfonylurea koster betydelig mindre enn hva behandling med pioglitazon koster. Dersom pioglitazon forskrives til pasienter istedenfor metformin eller sulfonylurea, eller på noen måte fortrenger bruk av metformin eller sulfonylurea, vil statens utgifter øke uten noen medfølgende helsegevinster. Eventuell refusjon av Competact forutsetter derfor de samme vilkårene som pioglitazon alene, for å sikre at det kun er de riktige pasientene som får legemidlet forskrevet på blå resept.

Det forutsettes også at legemiddelkostnadene for den faste kombinasjonen også i fremtiden skal være lik eller lavere enn legemiddelkostnadene for løs kombinasjon. Nok en forutsetning for godkjenning av fast kombinasjon av pioglitazon/metformin for pliktmessig refusjon, vil være at en eventuell refusjonskontrakt for pioglitazon også vil omfatte kombinasjonen.

7 Konklusjon

Statens legemiddelverk har vedtatt at Competact (pioglitazon/metformin) føres opp på preparatlisten jf legemiddelforskriften §14-4, og således godkjennes for pliktmessig refusjon jf blåreseptforskriften § 9 under punkt 5, bokstav d. Vedtaket er begrunnet i at pioglitazon og metformin i fast kombinasjon har lik effekt og lavere kostnader som de to virkestoffene i løs kombinasjon, og at det for enkelte pasienter kan være en fordel å forholde seg til én type tablett fremfor to ulike. Vedtaket er videre omfattet av vilkårene gitt i refusjonskontrakt mellom Eli Lilly Norge AS og Staten om refusjon av Competact.

Statens legemiddelverk, 24-08-2007

Erik Hviding
seksjonssjef

Enrique Jiménez
forsker

Eli Caspersen
forsker

8 Referanser

1. Norsk_legemiddelhåndbok: Diabetes mellitus. 2007
2. Helse-og_omsorgsdepartementet: Nasjonal strategi for diabetesområdet 2006-2010. 2006
3. Norsk_Selskap_for_allmennmedisin: NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis 2005. 2005
4. EMEA: Scientific discussion - Competact. 2006
5. Statens_legemiddelverk: SPC - competact. 2007