

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Rybelsus (semaglutid)

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Rybelsus
Aktiv substans	Semaglutid
ATC-kod	A10BJ06
Beredningsform	Tablett
Företag	Novo Nordisk
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2020-10-22
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Typ 2-diabetes
Relevant jämförelsealternativ	Ozempic
Antal patienter i Sverige	Omkring 400 000
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[.....] kronor AUP år 2022
Terapiområdets omsättning per år	Omsättningen för GLP-1-receptoranaloger var 567 miljoner kronor AUP år 2019.

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Rybelsus	3 mg	30 tabletter	1049,34	1116,58
Rybelsus	7 mg	30 tabletter	1049,34	1116,58
Rybelsus	7 mg	90 tabletter	3138,30	3247,32
Rybelsus	14 mg	30 tabletter	1049,34	1116,58
Rybelsus	14 mg	90 tabletter	3 138,30	3 247,32

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare) och Elin Borg (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Mats Eliasson, överläkare på medicinkliniken, Sunderby sjukhus och adjungerad professor, Umeå universitet. Klinisk expert har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 785/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Diabetes innebär en kroniskt förhöjd nivå av blodsocker. Sjukdomen orsakas av att kroppen har nedsatt förmåga att bilda insulin, eller att kroppens känslighet för insulin är nedsatt. Kronisk hyperglykemi kan ge upphov till vaskulära och neurologiska skador och på sikt nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och för tidig död.
- Rybelsus (peroral semaglutid) är avsett som ett komplement till kost och motion för behandling av vuxna med typ 2-diabetes för att förbättra glykemisk kontroll, som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer, eller i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes.
- Rybelsus är en GLP-1-receptoragonist som bland annat påverkar kroppens glukosreglering och aptiten. Rybelsus är den första GLP-1-receptoragonisten som administreras som en peroral tablett.
- TLV bedömer att Ozempic (semaglutid, subkutan injektion) är relevant jämförelsealternativ. Ozempic har samma indikation som Rybelsus och har tidigare bedömts vara kostnadseffektivt.
- Effekten av Rybelsus på förändring av blodsocker (mätt med biomarkören HbA_{1c}) har studerats i sju fas III-studier, både som monoterapi och som tillägg till antingen 1-2 andra perorala typ 2-diabetesläkemedel, eller till insulin. Studierna visade att behandling med Rybelsus ledde till en statistiskt signifikant större eller jämförbar sänkning av blodsockernivån samt viktnedgång i jämförelse med de alternativ som använts i de kliniska studierna.
- Det saknas direkt jämförande studier mellan Rybelsus och Ozempic. Företaget har istället lämnat in flera indirekta jämförelser. Både Rybelsus och Ozempic kan ges i två olika underhållsdoser. De indirekta studierna visade en numeriskt något sämre effekt när den lägre dosen av Rybelsus jämförs med den lägre dosen av Ozempic avseende förändring av HbA_{1c} och viktnedgång. Detsamma gäller när den högre dosen för respektive läkemedel jämförs. Det fanns dock inga statistiskt signifikanta skillnader i någon av jämförelserna.
- TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i att endast jämföra effekten genom indirekta jämförelser. TLV har därför övervägt risken för att Rybelsus skulle kunna ha något sämre relativ effekt när de lägre respektive högre doserna av de två läkemedlen jämförs med varandra. Eftersom HbA_{1c}-nivån följs upp på individnivå i klinisk praxis bedömer TLV dock att detta i så fall kan uppvägas av att något fler patienter tar den högre underhållsdosen av Rybelsus.
- TLV bedömer därmed att Rybelsus och Ozempic har jämförbar klinisk effekt när de doseras i enlighet med rekommendationerna i produktresumén.
- En jämförelse av läkemedelskostnaden per dag vid dosering enligt produktresumén visar att kostnaden för behandling med Rybelsus är i nivå med eller lägre än kostnaden för Ozempic.

- Eftersom kostnaden för de två doserna som avses för underhållsbehandling med Rybelsus (7 respektive 14 mg per dag) har samma läkemedelskostnad spelar det ingen roll för läkemedelskostnaden ifall en större andel av patienterna skulle behandlas med den högre underhållsdosen av Rybelsus.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som först har prövat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när detta inte är lämpligt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Typ 2-diabetes	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet	4
2	Hälsoekonomi	13
2.1	Kostnadsjämförelse	13
2.2	Budgetpåverkan.....	13
2.3	Samlad bedömning av resultaten	14
3	Subvention och prisnivåer i andra länder	14
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	14
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	14
4	Regler och praxis.....	15
4.1	Den etiska plattformen	15
4.2	Författningstext m.m.	15
4.3	Praxis.....	15
5	Sammanvägning.....	16
6	Referenser	18
Bilagor.....		20
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	20
	Bilaga 2 – Struktur för nätverksmetaanalyserna	21

1 Medicinskt underlag

1.1 Typ 2-diabetes

Typ-2 diabetes är en progredierande sjukdom som innebär en kroniskt förhöjd nivå av blodsocker, så kallad hyperglykemi. Vid typ-2 diabetes kan kroppen fortfarande producera en viss mängd insulin, men mängden räcker inte för kroppens behov. Det beror dels på att kroppen har nedsatt förmåga att bilda insulin, dels på att kroppens känslighet för insulin är nedsatt [1]. Antalet personer med typ 2-diabetes i Sverige är omkring 400 000, baserat på data från Nationella diabetesregistret [2]. Typ 2-diabetes har starkt ärftlig koppling och är livsstilsberoende där fetma, kost och motionsvanor utgör betydande riskfaktorer [1, 3].

Förhöjt blodsocker innebär på sikt en ökad risk att utveckla hjärt- kärlsjukdom, bland annat kranskärlssjukdom, hjärtsvikt och stroke. Det finns också en ökad risk för olika mikro- och makrovaskulära sjukdomar, exempelvis skador på njurar, ögon och fötter [4].

Det finns ett flertal olika möjligheter att kontrollera och följa blodglukosnivån. De mest använda och välstuderade metoderna är dels egenmätning av blodglukos med teststickor, dels mätning av HbA_{1c} (glykosylerat hemoglobin). HbA_{1c} avspeglar den genomsnittliga glukosnivån under sex till tio veckor och mäts i enheten mmol per mol eller i procent.

1.2 Läkemedlet

Rybelsus innehåller den aktiva substansen semaglutid och är en peroral tablett. Den aktiva substansen är identisk med den i Ozempic (semaglutid som ges som subkutan injektion).

Rybelsus fick marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen i april 2020 genom en central procedur. Rybelsus innehåller även en substans som ska öka upptaget av semaglutid i magtarmkanalen, fettsyran natrium-salcaprozat.

1.2.1 Indikation

Rybelsus är indicerat för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes.

1.2.2 Verkningsmekanism

Semaglutid är en långverkande GLP-1-receptoragonist. GLP-1 (glucagon like peptide-1) är ett hormon som påverkar glukosreglering, aptit och det kardiovaskulära systemet. Semaglutid har en liknande kemisk struktur som GLP-1, men har tillförts modifieringar för att förlänga halveringstiden, genom att minska utsöndringen och nedbrytningen som annars sker av enzymer i kroppen.

Effekterna på blodglukos och aptit förmedlas särskilt via GLP-1-receptorer i bukspottkörteln och i hjärnan. Semaglutid sänker blodglukosnivån genom att stimulera insulinutsöndringen och sänka glukagonutsöndringen när blodglukosnivån är hög. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning under tiden närmast efter måltidsintag. Glukagon är ett peptidhormon med motsatt verkan till insulin. Vid för låg blodglukosnivå, hypoglykemi, minskar semaglutid insulinutsöndringen men hämmar inte glukagonutsöndringen.

Semaglutid ger även en minskad aptit, vilket bidrar till lägre kroppsvikt och kroppsfettmassa genom sänkt energiintag. De interindividuella skillnaderna är dock enligt Läkemedelsverket stora [4].

1.2.3 Dosering och administrering

Rybelsus är en peroral tablett för användning en gång dagligen. Den ska sväljas på tom mage när som helst på dagen tillsammans med max 120 ml vätska. Patienter ska vänta minst 30 minuter innan de äter eller dricker eller tar andra perorala läkemedel. Kortare väntetid än 30 minuter minskar absorptionen av semaglutid.

Startdosen är 3 mg en gång dagligen i en månad. Efter en månad ska dosen ökas till en underhållsdos på 7 mg en gång dagligen. Efter minst en månad med en dos på 7 mg en gång dagligen kan dosen ökas till en underhållsdos på 14 mg en gång dagligen för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen.

Den maximalt rekommenderade dagliga dosen av Rybelsus är 14 mg. Intag av två 7 mg tabletter för att uppnå effekten av en dos på 14 mg har inte studerats och rekommenderas inte.

När Rybelsus används i kombination med metformin och/eller en natriumglukos-kotransportör 2-hämmare (SGLT2i) eller tiazolidinedion kan den aktuella dosen av metformin och/eller SGLT2i eller tiazolidinedion behållas. När Rybelsus används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan man överväga att minska dosen av sulfonureid eller insulin för att reducera risken för hypoglykemi.

Egna kontroller av blodglukos krävs inte för att justera dosen av semaglutid. Egna kontroller av blodglukos är nödvändigt för att justera dosen av sulfonureid och insulin, särskilt när semaglutid initieras och insulin minskas.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Riktlinjer för behandling av typ 2-diabetes har utfärdats av både Socialstyrelsen och Läkemedelsverket [3, 4]. Dessa har dock utfärdats innan semaglutid fanns tillgängligt på marknaden. Det övergripande målet är bibehållen livskvalitet och att minimera kort- och långsiktiga komplikationer, vilket uppnås genom att patienten får kontroll på blodglukosnivån. Det främsta måttet på långsiktig glukosnivå är HbA1c.

Enligt de europeiska behandlingsriktlinjerna, som enligt CHMP är generellt accepterade, ska i första hand livsstilsförändringar i form av ändrade kost- och motionsvanor genomföras. Om detta inte är tillräckligt bör läkemedelsbehandling ta vid för glykemisk kontroll. I dessa fall är metformin första linjens behandling. Om patienten har risk för hjärt-kärlsjukdom eller nedsatt njurfunktion rekommenderas semaglutid i andra hand. I tredje hand rekommenderas andra icke-insulin-diabetesläkemedel, följt av insulin [5].

Metformin är även första linjens behandling i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer [4]. Vid otillräckligt svar på metformin rekommenderar Läkemedelsverket att efterföljande läkemedel läggs till som kombinationsbehandling med metformin, i de fall behandling med metformin tolereras. Vilken läkemedelsklass som rekommenderas i andra hand beror på patientens bakomliggande sjukdom och riskfaktorer. GLP-1-receptoragonister är ett av flera andrahandsalternativ, se Tabell 1.

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård bör GLP-1-receptoragonisten liraglutid eller SGLT-2-hämmaren empagliflozin erbjudas till patienter med manifest hjärtkärlsjukdom som inte svarar tillräckligt på metformin [3].

Tabell 1 Läkemedelsverkets rekommendation för läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes från år 2017 (uppdaterad 2019)[4]

Plats i behandlings-trappan	Behandling	Kommentarer
Första hand	Metformin (monoterapi)	Effekt på kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet samt risk för mikrovaskulära komplikationer.
Andra hand	Sulfonureider (SU)	Ökad risk för hypoglykemier vid höga doser varför monoterapi är olämpligt. Saknar känd effekt på risk för hjärt- kärlsjukdom.
	Repaglinid	Ingen evidens för effekt på kardiovaskulär risk.
	Pioglitazon	Medför ofta viktuppgång. Visst stöd för effekt på hjärtinfarkt, stroke och död, men förhöjd risk för ödem och recidiverande hjärtsvikt.
	Akarbos	Lägre effekt på HbA1c än metformin och SU.
	SGLT-2-hämmare	Effekt på blodtryck och vikt. Empagliflozin har uppvisat effekt på kardiovaskulär- och totalmortalitet och har njurskyddande effekter. Särskilt lämpligt till patienter med manifest kardiovaskulär sjukdom.
	GLP-1-receptoragonister	Effekt på vikt. Liraglutid har uppvisat effekt på risk för recidiverande kardiovaskulära händelser och död. Lämpligt vid fetma eller manifest kardiovaskulär sjukdom.
	DPP-4-hämmare	Relativt få biverkningar. Kan användas till patienter där risken för hypoglykemi särskilt bör beaktas.
	Metformin och insulin (kombinationsterapi)	Insulin är indicerat då målet för glukoskontroll inte uppnås med andra glukossänkande läkemedel samt vid bristande egenproduktion av insulin.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Ozempic (subkutan semaglutid) är relevant jämförelsealternativ. Detta för att Ozempic är den GLP-1-analog som kommit in senast i läkemedelsförmånerna och företaget argumenter att det därmed bedömts ha en rimlig kostnad gentemot övriga GLP-1-receptoragonister inom förmånerna.

TLV:s diskussion

Inom läkemedelsförmånerna finns sedan tidigare sex GLP-1-receptoragonister avsedda för behandling av typ 2-diabetes: Byetta (exenatid), Victoza (liraglutid), Bydureon (exenatid med långsam frisättning), Lyxumia (lixisenatid), Trulicity (dulaglutid) och Ozempic (subkutan semaglutid).

Eftersom det finns flera behandlingsalternativ jämför TLV med det alternativ av dessa som är mest kostnadseffektivt.

Ozempic har, liksom Rybelsus, indikation både som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes, och som monoterapi när behandling med metformin inte är lämpligt. När Ozempic upptogs i läkemedelsförmånerna (dnr 1604/2018) bedömdes det vara kostnadseffektivt både som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes, och som monoterapi. TLV bedömer att det inte har skett några förändringar inom läkemedelsområdet som ger skäl att ändra denna bedömning.

Ozempic har, liksom övriga GLP-1-receptoranaloger, begränsad subvention till patienter som har prövat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Ozempic kan därför inte utgöra relevant jämförelsealternativ för patienter utanför denna begränsning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Ozempic är relevant jämförelsealternativ för patienter som redan prövat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Detta då Ozempic har visats vara kostnadseffektivt för dessa patienter.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Sjukdomen kan leda till vaskulära komplikationer med ökad åderförkalkning både i stora och små kärl eller neurologiska komplikationer vilka kan ge exempelvis skador på ögats näthinna eller känselnedsättning i ben. Typ 2-diabetes medför en ökad risk för nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och för tidig död. Oberoende av behandlingsform är det svårt att uppnå ett stabilt långsiktigt behandlingssvar hos patienter med typ 2-diabetes eftersom blodglukosnivån tenderar att stiga med tiden.

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden hos patienter med typ 2-diabetes, som står på adekvat behandling med tillgängliga behandlingsalternativ, bedöms på gruppnivå som medelhög.

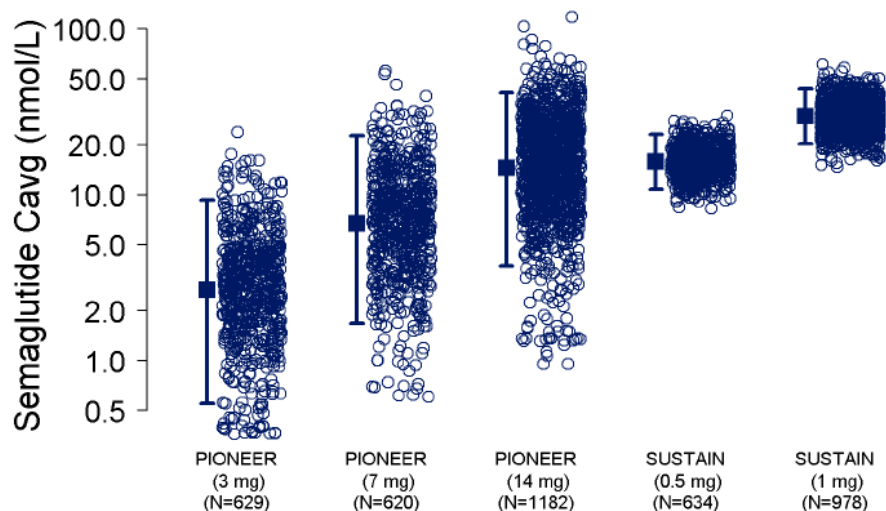
1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Farmakokinetiska studier

De farmakokinetiska studierna inför Rybelsus marknads godkännande visade att biotillgängligheten av peroral semaglutid endast är omkring 1 % i människor. Variabiliteten i biotillgänglighet mellan olika individer var även betydligt större än den för subkutan semaglutid (se Figur 1). Absorptionen var snabb med en topp efter omkring 1,5 timmar, medan halveringstiden var mycket lång, omkring 6 dygn. Detta gör att variationen i plasmakoncentration över tid i en individ förväntas vara låg enligt EU:s utvärderingskommitté för läkemedel, CHMP [6]. Enligt CHMP kan distribution, nedbrytningmönster och utsöndring förväntas vara desamma för peroral och subkutan semaglutid, varför inga ytterligare studier av dessa behövdes i människor utöver vad som gjorts för subkutan semaglutid.

Genom datorsimulering utifrån data från Pioneer-studieprogrammet konstaterades att plasmakoncentrationen av semaglutid är likvärdig vid dosen 14 mg peroral semaglutid dagligen, som vid 0,5 g subkutan semaglutid en gång per vecka. Samma koncentration av semaglutid i blodet som vid doseringen 1 mg subkutan semaglutid per vecka uppnåddes inte under studierna på peroral semaglutid [6].

Figure PK-3 Exposure of semaglutide – oral semaglutide (pioneer 1, 2, 3, 5, 8 and 9) vs. s.c. semaglutide (sustain 1,2,3, and 4) phase 3a trials – modelling



Figur 1. Datorsimulering av blodplasmakoncentrationen av semaglutid efter olika administreringsform och dosering [6].

Separata farmakokinetiska studier gjordes för att studera hur absorptionen påverkades av samtidigt närvaro av mat eller vätska i magsäcken. Dessa visade att absorptionen påverkades negativt om mat eller dryck intogs upp till 120 minuter efter att tabletten med peroral

semaglutid tagits. Detta beror enligt CHMP troligen på att absorptionen av semaglutid till största del sker med hjälp av natrium-salcaprozat som finns i tabletten. Om det finns mat eller dryck i magen när tabletten sönderfaller späds därför koncentrationen ut [6].

1.4.2 Studier av klinisk effekt

Den kliniska effekten och säkerheten av peroral semaglutid har studerats i Pioneer-programmet som totalt inkluderade 9542 patienter med typ 2-diabetes, fördelade på åtta kliniska studier. En kortfattad sammanfattning av studierna ges i tabell 3.

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Primärt utfallsmått
PIONEER 1 NN9924-4233 Aroda et al, 2019 [7]	Randomiserad, fas IIIa, dubbelblind, multinationell. 26 veckor.	- Semaglutid 3 mg - Semaglutid 7 mg - Semaglutid 14 mg - Placebo	N= 703 Ingen bakgrundsmedicinering för T2D.	<u>HbA1c förändring</u> -0,9 % semaglutid 3 mg* -1,2 % semaglutid 7 mg* -1,4 % semaglutid 14 mg* - 0,3 % placebo *) p<0,001 mot placebo
PIONEER 2 NN9924-4223 Rodbard et al, 2019 [8]	Randomiserad, öppen, multinationell. 52 veckor.	- Semaglutid 14 mg - Empagliflozin 25 mg	N=822 Behandling gavs i tillägg till metformin.	<u>HbA1c förändring</u> -1,3 % semaglutid -0,9 % empagliflozin p<0,0001 mot empagliflozin
PIONEER 3 NN9924-4222 Rosenstock et al, 2019 [9]	Randomiserad, fas IIIa, dubbelblind, multinationell. 78 veckor.	- Semaglutid 3 mg - Semaglutid 7 mg - Semaglutid 14 mg - Sitagliptin 100 mg	N=1864 Behandling gavs i tillägg till metformin, med eller utan SU.	<u>HbA1c förändring</u> -0,6 % semaglutid 3 mg -1,0 % semaglutid 7 mg* -1,3 % semaglutid 14 mg* -0,8 % sitagliptin *) p<0,001 mot sitagliptin
PIONEER 4 NN9924-4224 Pratley et al, 2019 [10]	Randomiserad, dubbelblind, multinationell. 52 veckor.	- Semaglutid 14 mg - s.c. liraglutid 1,8 mg - Placebo	N= 711 Behandling gavs i tillägg till metformin, +/- en SGLT-2-hämmare.	<u>HbA1c förändring</u> -1,2 % semaglutid* -1,1 % liraglutid -0,2 % placebo *) bättre än placebo (p<0,0001). Ej sämre än liraglutid (p<0,0001)
PIONEER 5 NN9924-4234 Mosenzon et al, 2019 [11]	Randomiserad, fas IIIa, dubbelblind, multinationell. 26 veckor.	- Semaglutid 14 mg - Placebo	N=324 patienter med moderat nedsatt njurfunktion. Behandling gavs i tillägg till metformin +/- SU, enbart SU, eller insulin +/- SU	<u>HbA1c förändring</u> -1,0 % semaglutid - 0,2 % placebo p<0,0001 mot placebo
PIONEER 6 NN9924-4221 Husain et al, 2019 [12]	Randomiserad, dubbelblind Fortsatte tills den första hjärt-kärlhändelsen för varje patient inträffade.	- Semaglutid 14 mg - Placebo	N= 3183 Behandling gavs i tillägg till T2D-medicinering efter behov (exkl. GLP-1-analog och DPP4-hämmare).	Ej sämre än placebo avseende tid till första hjärt-kärlhändelsen (p<0,001).
PIONEER 7 NN9924-4257 Pieber et al, 2019 [13]	Randomiserad, fas IIIa, öppen, multinationell. 52 + 52 veckor	- Semaglutid flexibel dos (3, 7 eller 14 mg) - Sitagliptin 100 mg	N=504 Patienter fortsatte med sin bakgrundsmedicinering.	<u>Andel som uppnådde HbA1c < 7,0 %</u> -58 % semaglutid -25 % sitagliptin p<0,0001 mot sitagliptin

PIONEER 8 NN9924-4280 Zinman et al, 2019 [14]	Randomiserad, dubbelblind, multinationell. 52 veckor	- Semaglutid 3 mg - Semaglutid 7 mg - Semaglutid 14 mg - Placebo	N=731 Behandling gavs i tillägg till insulin +/- metformin	<u>HbA1c förändring vecka 26</u> -0,6 % semaglutid 3 mg -0,9 % semaglutid 7 mg -1,3 % semaglutid 14 mg - 0,1 % placebo P<0,0001 mot placebo för alla doser av semaglutid
--	---	---	---	---

N= antal patienter som startade behandling, så kallad "Intention-to-treat"-population, SU=sulfonureider

Metod

Samtliga studier utfördes i flera länder i Europa, Sydamerika, Asien och USA. Majoriteten av studiedeltagarna var kaukasier i samtliga studier. Bakgrundsmedicinering i respektive studie redovisas under studiepopulation i Tabell 3. Behandlingslängden redovisas under studiedesign i Tabell 3. Alla studier hade även en screening-period före behandling och en uppföljningskontroll efter avslutad behandling.

Pioneer 1-5 samt 7-8

Dessa studier hade ett liknande upplägg. Det primära utfallsmåttet i Pioneer 1-5 och 8 var förändring i HbA1c från behandlingsstart till vecka 26. I Pioneer 7 var det primära utfallsmåttet andelen patienter som uppnådde HbA1c<7,0 procent (53 mmol/mol) vid vecka 52. Det primära utfallsmåttet utvärderades för samtliga patienter som påbörjat behandling, oavsett om de fullföljde behandling under hela studietiden eller inte. Patienterna skulle även lägga till ytterligare behandling eller avbryta behandlingen och byta ut den mot ett annat diabetesläkemedel om HbA1c steg över vissa tröskelvärden. Detta för att likna en reell behandlingssituation så mycket som möjligt. Samtliga dessa studier hade som sekundärt utfallsmått bland annat förändring av vikt, samt säkerhet och tolerabilitet av peroral semaglutid.

Gemensamma inklusionskriterier var vuxna patienter (minst 18 år) som diagnostiserats med typ 2-diabetes minst 90 dagar innan studiestart. HbA1c skulle ligga mellan 7,0-10,5 procent i de studier som endast hade en aktiv kontrollarm, och mellan 7,0-9,5 procent i de placebokontrollerade studierna. I Pioneer 5 skulle patienterna ha en moderat nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²), i övriga studier skulle patienterna ha normal eller endast lindrigt nedsatt njurfunktion (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²).

Pioneer 6

I Pioneer 6 var syftet att fastställa att peroral semaglutid inte ledde till en signifikant ökad risk för hjärt-kärlhändelser, jämfört med placebo. Hjärt-kärlhändelser var ett kompositmått bestående av död på grund av hjärt-kärlhändelse, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke. Inklusionskriterierna var utformade så att deltagarna var patienter med typ 2-diabetes som hade en hög risk för hjärt-kärlhändelser. Deltagarna var antingen över 50 år gamla och hade minst ett tillstånd med ökad risk för hjärt-kärlhändelser¹, eller över 60 år gamla med minst en fördefinierad riskfaktor för hjärt-kärlhändelser (de flesta asymtomatiska)².

Resultat

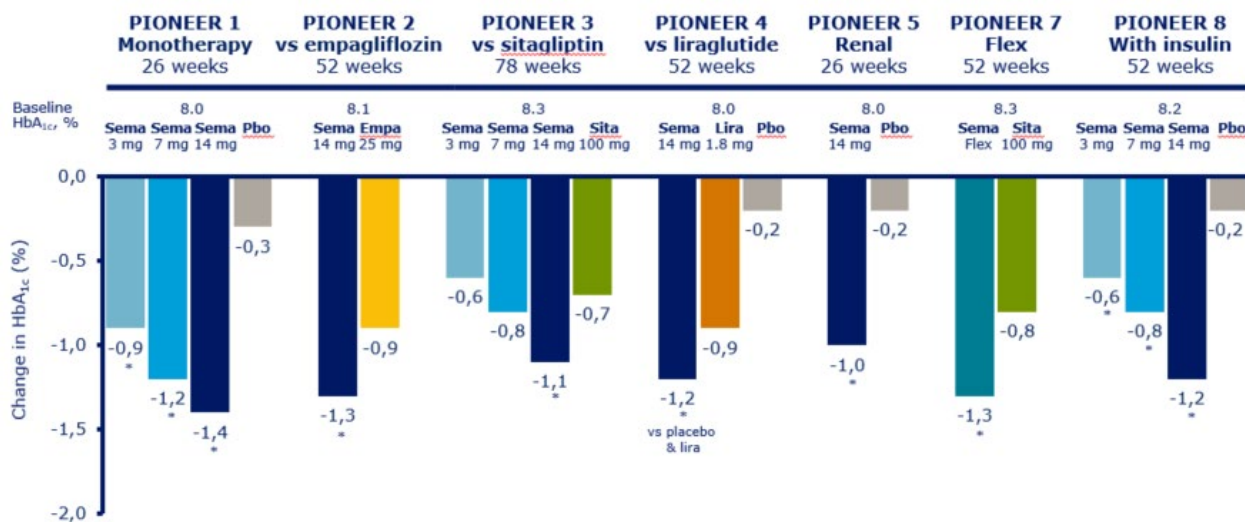
Pioneer 1-5 samt 7-8

Medelåldern var 55 till 58 år i studie 1-4 och 7, 70 år i Pioneer 5 och 61 år i Pioneer 8. Könsfördelningen var jämn utom i Pioneer 5 där 70 procent var män. En sammanställning av förändringen av HbA1c i de olika studierna i Pioneer-programmet, från baslinjen till respektive studies avslut, ges i Figur 2. Skillnaden var statistiskt signifikant för 7 och 14 mg peroral

¹ Tillstånden var fördefinierade, bland annat att tidigare genomgått en hjärtattack, stroke, eller något annat symtomgivande hjärtproblem, hjärtsvikt, arteroskleros eller instabil angina.

² Högt blodtryck i kombination med hjärtkammarförstoring, mikroalbuminuri, proteinuri, hjärtfel diagnostiserad genom scanning, eller perifer artärsjukdom.

semaglutid dagligen jämfört med jämförelsealternativen i samtliga fall utom jämförelsen mellan 7 mg peroral semaglutid och sitagliptin i Pioneer 3, där det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad. Det var även en statistiskt signifikant större andel som uppnådde tröskelvärdet <7 % HbA_{1c} med 7 mg eller 14 mg peroral semaglutid jämfört med kontrollarmen i samtliga fall förutom i jämförelsen med liraglutid i Pioneer 4, där det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad.



Figur 2. Genomsnittlig förändring i HbA_{1c} (procentenheter) i Pioneer-programmet. *) Statistiskt signifikant skillnad för peroral semaglutid vs placebo eller aktiv jämförelsearm. Förkortningar: dula, dulaglutid; empa, empagliflozin; flex, flexibel dosjustering; lira, liraglutid; N/A, not applicable; pbo, placebo; sema, peroral semaglutid; sita, sitagliptin. Källa: företagets ansökan

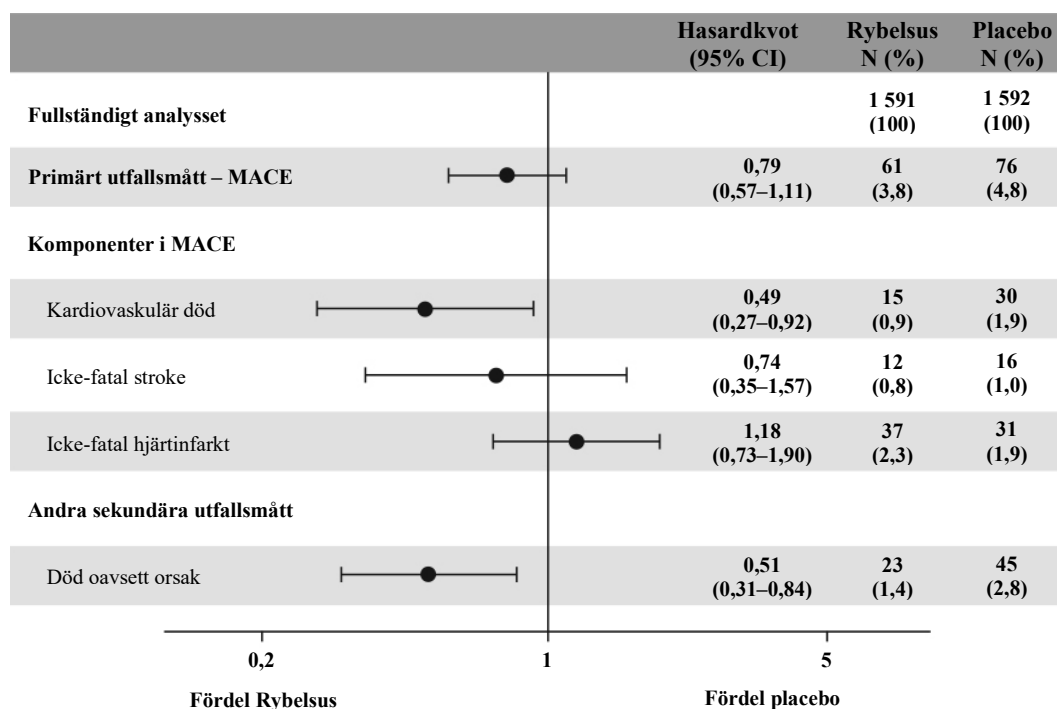
Studierna visade även generellt att patienterna gick ner mer i vikt med peroral semaglutid. Viktnedgången var omkring 1-2 kg större med 7 mg peroral semaglutid och omkring 2-4 kg större med 14 mg peroral semaglutid, jämfört med placebo.

Pioneer 6

Majoriteten av deltagarna (68 procent) var män och medelåldern var 66 år. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 16 månader. Totalt inträffade 158 hjärt-kärlhändelser i 137 patienter. Syftet med studien var att visa att peroral semaglutid inte var sämre (non-inferior) än placebo med avseende på hjärt-kärlhändelser, vilket också kunde visas ($p < 0,001$). Det kunde inte fastställas att peroral semaglutid var bättre än placebo gällande det primära utfallsmåttet ($p = 0,17$). Däremot ledde peroral semaglutid till 51 procent lägre risk för död i hjärt-kärlhändelser ($p = 0,03$) samt 49 procent lägre risk för död oavsett orsak ($p = 0,008$), se figur Figur 3.

Biverkningar

De flesta biverkningar av peroral semaglutid var enligt CHMP:s genomgång milda, icke allvarliga och övergående. Gastrointestinala biverkningar var något vanligare med peroral semaglutid än med jämförelsealternativen (antingen placebo eller de "aktiva" jämförelsealternativen poolade) i Pioneer-programmet, och ledde även något oftare till avslut av behandling. De vanligaste biverkningarna var illamående, diarré och kräkningar.



Figur 3. Resultatet från studien på hjärkärlhändelser, Pioneer 6. Från produktresumén. CI=konfidensintervall.

TLV:s bedömning: Det kliniska studieprogrammet visade att behandling med peroral semaglutid ledde till en statistiskt signifikant större eller jämförbar minskning av blodglukosnivån och viktnedgång i jämförelse med de alternativ som använts i de kliniska studierna.

Effekten varierar dock stort mellan olika individer. Upptaget från mag-tarmkanalen är även beroende av att rekommendationen i produktresumén följs; att Rybelsus ska tas på fastande mage och minst 30 minuter innan mat och dryck. Annars blir upptaget lägre.

1.4.3 Övriga studier

Då inga direkt jämförande studier har gjorts mellan peroral och subkutan semaglutid har företaget lämnat in flera indirekta jämförelser där effekten av peroral och subkutan semaglutid jämförs.

Den kliniska effekten av subkutan semaglutid undersöktes i SUSTAIN-programmet som bestod av sju fas III-studier (SUSTAIN 1-7). Företaget har två lämnat in två nätverksmetaanalyser där effekten av peroral och subkutan semaglutid jämförs indirekt. I den ena analysen jämförs peroral och subkutan semaglutid som tillägg till 1-2 andra perorala diabetesläkemedel. I den andra analysen jämförs peroral och subkutan semaglutid som tillägg till insulin. I den första nätverksmetaanalysen ingick studierna Pioneer 3 och 4 för peroral semaglutid, samt Sustain 2, 3, 4 och 7 för subkutan semaglutid. Relevanta grunddata för en jämförelse av de studier inom Pioneer och Sustain-programmet som användes för analyserna redovisas nedan i Tabell 3. Genomsnittlig ålder, könsfördelning och diabetesduration var liknande i de olika studierna. De indirekta jämförelserna redovisas under 1.4.4.

Tabell 3. Jämförelse av grunddata för studierna som ingick i nätverksmetaanalysen semaglutid som tillägg till 1-2 perorala läkemedel

	Pioneer 3 [9]	Pioneer 4 [10]	Sustain 2 [15]	Sustain 3 [16]	Sustain 4 [17]	Sustain 7 [18]
Antal analyserade deltagare (i NMA:n)	1398	711	1056	646	932	1040
Dosering semaglutid	<ul style="list-style-type: none"> Po 7 mg/dag Po 14 mg/dag 	<ul style="list-style-type: none"> Po 14 mg/dag 	<ul style="list-style-type: none"> 0,5 mg s.c./vecka 1 mg s.c /vecka 	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg s.c /vecka 	<ul style="list-style-type: none"> 0,5 mg s.c /vecka 1 mg s.c /vecka 	<ul style="list-style-type: none"> 0,5 mg s.c /vecka 1 mg s.c /vecka
Jämförelsearm som används i NMA:n	<ul style="list-style-type: none"> Sitagliptin 100 mg/dag 	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 1,8 mg Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Sitagliptin 100 mg/dag 	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide 2 mg/vecka 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin glargine 	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutid 0,75 mg Dulaglutid 1,5 mg
Andel kaukasier	70 %	73 %	68 %	84 %	77 %	78 %
Andel asiater	14 %	13 %	25 %	1,7 %	11 %	16 %
Bakgrundsbehandling	Metformin +/- SU	Metformin +/- SGLT-2-hämmare	Metformin +/- pioglitazon eller rosiglitazon	1-2 av metformin, SU, thiazolidinedioner	Metformin +/- SU	Metformin (annan beh ej exkluderad)
Behandlingslängd (för input i NMA)	26 veckor	26 veckor	23 veckor	23 veckor	23 veckor	28 veckor
Resultat (vid 23-28 veckor)						
HbA1c % förändring, aktiv substans	-1,0 %, 7 mg -1,3 %, 14 mg	-1,2 %	-1,4 %, 0,5 mg -1,6 %, 1 mg	-1,8 %, 1 mg	-1,3 %, 0,5 mg -1,6 %, 1 mg	-1,5 %, 0,5 mg -1,1 %, 0,75 mg
HbA1c % förändring, kontrollarm	-0,8 %	-1,1 %, liraglutid -0,2 %, placebo	-0,7 %	-1,4 %	-0,8 %	-1,2 %, 0,75 mg -1,4 %, 1,5 mg
Viktförändring, aktiv substans	-2,2 kg, 3 mg -3,0 kg, 14 mg	-4,4 kg	-4,3 kg, 0,5 mg -5,3 kg, 1 mg	-4,9 kg	-3,0 kg, 0,5 mg -4,5 kg, 1 mg	-4,4 kg, 0,5 mg -6,3 kg, 1 mg
Viktförändring, kontrollarm	-0,6	-3,3 kg, liraglutid -0,5 kg, placebo	-1,4 kg	-2,5 kg	+ 1 kg	+1,2 kg

Förkortningar: NMA= nätverksmetaanalys, p.o.= peroral, s.c. = subkutan, SU=sulfonureider. Analyserna utfördes på "Full analysis set" patientpopulationen, det vill säga alla som påbörjat behandling.

Som underlag för analysen som jämför peroral och subkutan semaglutid som tillägg till insulin användes studierna Pioneer 8 och Sustain 5 [14, 19].

I den Bucher-analys som TLV efterfrågat användes istället Pioneer 1 och Sustain 1 som underlag för den kliniska effekten av subkutan semaglutid. I båda dessa studier studerades effekten av semaglutid i monoterapi, det vill säga utan annan behandling för typ 2-diabetes [7, 20].

1.4.4 Indirekta jämförelser

Nätverksmetaanalyser

Nätverksmetaanalyserna har haft som syfte att utvärdera [-----]

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier för nätverksmetaanalyserna. Företagets beskrivning av litteraturgenomgången följer PRISMA-rekommendationerna för rapportering av systematiska litteraturgenomgångar och metaanalyser [21]. Analyserna gjordes utifrån en rad olika utfallsmått, bland annat förändring i HbA1c från baslinjen, [-----] förändring av vikt, [-----]
-----]

De ingående studierna valdes ut utifrån fastställda kriterier enligt PRISMA [21]. I analysen av semaglutid som tillägg till 1-2 andra perorala diabetes-läkemedel bedömdes [-] olika studier vara potentiellt relevanta för att inkluderas samt ha data för minst en av de inkluderade utfallsmåtten. Av dessa exkluderades [-] av olika anledningar, vilket resulterade i att [-] studier inkluderades i grundanalysen. I nätverksmetaanalysen som tillägg till insulin identifierades [-] studier som potentiellt relevanta, varav [-] inkluderades i grundanalysen. I *Bilaga 2 – Struktur för nätverksmetaanalyserna* redovisas strukturen för nätverksmetaanalyserna för utfallsmåttet förändring i HbA1c. Samtliga studier hade data för en tidpunkt [-----]
-----], varför detta tidsintervall valdes för analyserna.

Nätverksmetaanalyserna följer enligt företaget relevanta metodologiska riktlinjer från NICE, ISPOR och Cochrane Institutet. Flera känslighetsanalyser gjordes, bland annat för att se hur inkludering eller exkludering av studier som inte uppfyllde vissa kriterier påverkade resultatet.

Resultat

Resultatet för utfallsmåtten HbA1c och vikt där 14 mg peroral semaglutid jämförs med 1 mg subkutan semaglutid (de högsta rekommenderade doserna enligt produktresumén) i de två nätverksmetaanalyserna redovisas i Tabell 4. Nätverksmetaanalyserna visar en trend mot att effekten i olika utfallsmått är något sämre med peroral semaglutid, än med subkutan semaglutid, men det finns inga statistiskt signifikanta skillnader. Exempelvis när semaglutid ges i tillägg till 1-2 andra perorala diabetes-läkemedel var skillnaden i HbA1c 0,2 procentenheter till den perorala formens nackdel. I jämförelsen av den lägre rekommenderade dosen av respektive läkemedel (7 mg peroral semaglutid dagligen jämfört med 0,5 mg subkutan semaglutid per vecka) är trenden liknande. Det vill säga att effekten numeriskt är något mindre med peroral semaglutid men det finns inga statistiskt signifikanta skillnader.

Tabell 4. Resultat av nätverksmetaanalyserna*

Utfallsmått	NMA: Som tillägg till 1-2 perorala diabetes-läkemedel [9, 10] [15] [16] [17] [18]	NMA: Som tillägg till insulin [14, 19]
<i>Kontinuerliga utfallsmått, median relativ behandlingseffekt peroral semaglutid vs subkutan semaglutid (95 % trovärdighetsintervall³).</i>		
HbA1c (procentenheter)	0,21 (-0,04, 0,47)	0,08 (-0,32, 0,47)
Vikt (kg)	0,64 (-0,32, 1,53)	1,30 (-0,17, 2,76)
	[-----]	[-----]
[-----]	[--] [-----]	[--] [-----]
[-----]	[--] [-----]	[--] [-----]

*) För jämförelsen 14 mg peroral semaglutid dagligen jämfört med 1 mg subkutan semaglutid per vecka (högsta rekommenderade dosen enligt produktresumén). Effekten mättes efter [-----] de olika studierna som ingick i de två nätverksmetaanalyserna. NMA: nätverksmetaanalys.

³ Engelska "credibility interval", en motsvarighet till konfidensintervall. 95 % trovärdighetsintervall innebär att det verkliga värdet med 95 % sannolikhet ligger inom detta intervall.

Bucheranalys

På förfrågan från TLV har företaget kompletterat sin ansökan med en enklare form av indirekt jämförelse, en Bucheranalys. I denna form av analys görs inga justeringar för exempelvis olika skillnader mellan patientpopulationerna som man vet sedan tidigare ger olika prognos, utan studiepopulationerna antas ha liknande förutsättningar avseende faktorer som påverkar utfallsmåttet. Bucheranalysen gjordes på en studie vardera på peroral respektive subkutan semaglutid (Pioneer 1 och Sustain 1, refs [7, 20]). Dessa studier mätte effekten av semaglutid som monoterapi, utan andra diabetesläkemedel. Denna analys visade att det inte fanns några statistiskt säkerställda skillnader mellan peroral och subkutan semaglutid.

Tabell 5. Resultat av Bucheranalysen* [7, 20].

Utfallsmått	Resultat
<i>Kontinuerliga utfallsmått, median relativ behandlingseffekt (95 % konfidensintervall).</i>	
HbA1c (procentenheter)	0,110 (-0,252, 0,473)
Vikt (kg)	0,923 (-0,49, 0,234)
[-----]	[--]
[-----]	[-----]

*) För jämförelsen 14 mg peroral semaglutid dagligen jämfört med 1 mg subkutan semaglutid per vecka (högsta rekommenderade dosen). Effekten mättes efter [-----]

TLV:s diskussion

Enligt NMA:n på semaglutid som tillägg till 1-2 andra perorala diabetes-läkemedel var förändringen av HbA1c 0,2 procentenheter mindre i genomsnitt med peroral semaglutid än med subkutan semaglutid. I de övriga analyserna var skillnaden i effekt mindre. De flesta känslighetsanalyser som företaget gjorde visade på skillnader i samma storleksordning eller mindre, vilket gör att TLV bedömer att resultatet är någorlunda robust. Enligt EMA:s riktlinjer för utvärdering av studier av diabetesläkemedel ska skillnaden vara mer än 0,2-0,3 procentenheter för att vara kliniskt relevant [22]. TLV:s kliniska expert bekräftar att en skillnad på 0,2 procentenheter inte är kliniskt relevant.

Företaget vill med de indirekta jämförelserna visa att Rybelsus och Ozempic har jämförbar effekt. Nätverksmetaanalyserna (NMA) har dock inte haft som primärt syfte att jämföra effekten av peroral och subkutan semaglutid, [-----]

-----] Resultatet av en NMA med enbart indirekta jämförelser är, i jämförelse med direkta jämförelser, förknippat med större osäkerhet. Att läkemedlen inte jämförts inom samma studie gör att olika faktorer, utanför det som är kontrollerat inom studierna, kan påverka resultatet. Eftersom osäkerheten är större med indirekta jämförelser blir även konfidensintervallen större. Det är alltså svårare att med säkerhet säga att effekten mellan två behandlingar skiljer sig åt, om endast indirekta analyser gjorts.

För att till viss del kontrollera hur osäkerheterna som en NMA medför påverkar resultatet har TLV bitt företaget komplettera NMA:erna med en enklare typ av analys, en så kallad Bucher-analys. Företaget har framfört att en Bucher-analys till skillnad från en NMA är ojusterad, och att det därför är av större vikt att studierna är lika varandra till sin design. Studierna Pioneer 1 och Sustain 1 var de som liknade varandra mest till upplägget i och med att båda saknade bakgrundsbehandling, vilket gör att TLV bedömer att detta resonemang är rimligt.

TLV:s kliniska expert uppger att HbA1c-nivån hos patienter med typ 2-diabetes följs upp och att dosjustering sker om patienten inte uppnår målvärdet för HbA1c. TLV bedömer därmed att om det ändå skulle vara en något lägre andel patienter som uppnår målvärdet med den lägre

respektive den högre dosen av vardera läkemedel, skulle detta kunna kompenseras av att fler patienter behandlas med den högre dosen av peroral semaglutid.

TLV har vidare övervägt om den större variationen i effekt mellan olika individer kan göra att färre individer skulle uppnå målvärdet för HbA_{1c} och att den kliniska nyttan på gruppnivå därmed skulle kunna vara sämre, trots att den genomsnittliga sänkningen på gruppnivå är jämförbar. TLV:s kliniska expert uppger dock att korrelationen mellan HbA_{1c}-sänkning och nyttan för patienten är linjär, det vill säga att även patienter som inte uppnår målvärdet för normalt HbA_{1c} har viss nytta av behandlingen. En annan möjlighet som TLV övervägt är ifall patienter skulle kunna välja att stå på behandling med en tablett istället för en spruta trots att effekten inte är fullgod, därför att de tycker att det är enklare. TLV:s kliniska expert uppger dock att detta inte är troligt, då vissa patienter föredrar en subkutan injektion en gång i veckan medan andra patienter föredrar att behandlas med en peroral tablett dagligen. TLV bedömer därför att det snarare innebär en fördel att kunna erbjuda olika administreringsformer.

TLV:s bedömning: De indirekta studierna visade en trend mot en numeriskt något sämre effekt när den lägre dosen av Rybelsus jämförs med den lägre dosen av Ozempic avseende förändring av HbA_{1c} och viktnedgång. Detsamma gäller när den högre dosen för respektive läkemedel jämförs. Det fanns dock inga statistiskt signifikanta skillnader i någon av jämförelserna.

TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i att endast jämföra effekten genom indirekta jämförelser. TLV bedömer dock att en eventuellt något mindre effekt på blodglukossänkning av Rybelsus när respektive underhållsdos jämförs kan uppvägas av att fler patienter behandlas med den högre underhållsdosen av Rybelsus.

TLV bedömer därmed att det inte finns någon kliniskt relevant skillnad i effekt avseende sänkning av blodglukosnivån mellan peroral semaglutid (Rybelsus) och subkutan semaglutid (Ozempic) när de doseras enligt rekommendationerna i produktresumén.

Effekten av Rybelsus på HbA_{1c} varierar stort mellan olika individer, framför allt på grund av varierande upptag av semaglutid i magtarmkanalen. TLV bedömer dock att nyttan av behandlingen står i proportion till den faktiska HbA_{1c}-sänkningen, det vill säga att det inte finns några tröskelnivåer där en liten HbA_{1c}-sänkning inte leder till någon klinisk effekt. TLV bedömer därmed att Rybelsus och Ozempic har jämförbar effekt på gruppnivå.

2 Hälsoekonomi

Ozempic är relevant jämförelsealternativ för patienter som redan provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.

Då den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Ozempic och Rybelsus är en kostnadsjämförelse relevant för denna patientgrupp.

2.1 Kostnadsjämförelse

Både Rybelsus och Ozempic är kontinuerliga behandlingar. Då administreringen skiljer sig åt i och med att Rybelsus är en tablett som ska tas en gång om dagen och Ozempic är en injektion som ska tas en gång per vecka, är en jämförelse av läkemedelskostnaden per dag relevant. Företaget har ansökt om subvention för fem olika förpackningar av Rybelsus, se Tabell 6.

Enligt produktresumén är startdosen av Ozempic 0,25 mg semaglutid en gång i veckan. Efter 4 veckor ska dosen ökas till 0,5 mg en gång i veckan. Efter minst 4 veckor med en dos på 0,5 mg en gång i veckan, kan dosen ökas till 1 mg en gång i veckan för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen. Läkemedelskostnaden för Ozempic är detsamma oavsett styrka, 1042,14 kronor AUP för en förpackning om 4 doser.

Läkemedelskostnaden per dag som redovisas i Tabell 6 utgår från den dosering som rekommenderas i respektive läkemedels produktresumé.

Tabell 6. Kostnadsjämförelse mellan Rybelsus och Ozempic.

	Styrka (per enhet)	Förpacknings - storlek	Pris per förpackning (AUP)	Dosering*	Kostnad per dag (AUP)
Rybelsus	3 mg	30 tabletter	1116,58	1 tablett/dag	37,22
Rybelsus	7 mg	30 tabletter	1116,58	1 tablett/dag	37,22
Rybelsus	7 mg	90 tabletter	3247,32	1 tablett/dag	36,08
Rybelsus	14 mg	30 tabletter	1116,58	1 tablett/dag	37,22
Rybelsus	14 mg	90 tabletter	3 247,32	1 tablett/dag	36,08
Ozempic	0,25/0,5/1 mg	4 doser	1042,14	1 injektion/vecka	37,22

*) Vid dosering enligt produktresumén.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att läkemedelskostnaden per dag för Rybelsus är i nivå med eller något lägre än den för jämförelsealternativet Ozempic.

2.1.1 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten utgörs främst av osäkerhet kring huruvida Rybelsus ger jämförbar effekt med Ozempic, eller om effekten blir sämre i klinisk praxis än vad som visats i de indirekta jämförelserna. Detta skulle antingen kunna bero på den höga osäkerheten med indirekta jämförelser, eller på att rekommendationen om att Rybelsus ska tas på fastande mage inte följs lika väl i klinisk praxis som i studierna. Eftersom kostnaden för behandling med 7 och 14 mg Rybelsus är densamma, skulle behandling med en högre dos Rybelsus i genomsnitt, jämfört med den genomsnittliga dosen Ozempic, dock inte medföra en högre kostnad. TLV bedömer därför att risken för att denna faktor kommer att påverka resultatet av den hälsoekonomiska analysen är liten.

2.2 Budgetpåverkan

Företaget uppger att de prognostiserar försäljningen till [-----] kronor årligen två år efter marknadsgodkännandet. Detta motsvarar enligt företaget behandling av [-----] patienter. Företaget uppger att de patienter som kommer att vara aktuella för behandling med Rybelsus

är [-----]. Därmed bedömer företaget att budgetpåverkan kommer att vara mycket liten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att prognosen för 2022 är rimlig men att antalet patienter som behandlas med Rybelsus kan öka ytterligare innan fullskalig försäljning nås. TLV bedömer dock i likhet med företaget att budgetpåverkan sannolikt kommer att vara liten då kostnaden för Rybelsus ligger i nivå med eller är lägre jämfört med Ozempic.

2.3 Samlad bedömning av resultaten

Ozempic är relevant jämförelsealternativ för patienter som redan provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Då den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Ozempic och Rybelsus är en kostnadsjämförelse relevant för denna patientgrupp. Läkemedelskostnaden per dag för Rybelsus är i nivå med eller något lägre än den för Ozempic. Kostnaden för behandling med Rybelsus är därför rimlig för denna patientgrupp.

Företaget har inte visat att kostnaden för behandling med Rybelsus är rimlig för patienter som kan behandlas med metformin, sulfonureider eller insulin.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Rybelsus är enligt vad TLV känner till hittills subventionerat med begränsning i Holland och Danmark (se företagets uppgifter nedan). TLV har inte identifierat några andra hälsoekonomiska utvärderingar.

3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Danmark:

[-----]
[-----]

Begränsning: ”Patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med

generelt tilskud eller for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.”

Nederländerna:

[-----]. Information om subvention kommer att ges 1 augusti.

Begränsning: “Type 2 patients with BMI above 30 failing either MET+SU or BOT (added to BOT+MET).”

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

4.3 Praxis

Ozempic (semaglutid) (dnr 1604/2018)

Ozempic ingår i läkemedelsförmånerna från och med den 26 oktober 2018. Subventionen är begränsad och innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. TLV bedömde att Trulicity var relevant jämförelsealternativ till Ozempic för patienter som behandlas utan basinsulin medan Lyxumia bedömdes vara relevant jämförelsealternativ till Ozempic för patienter som behandlas i kombination med basinsulin. TLV bedömde vidare att semaglutid har jämförbar eller bättre effekt i jämförelse med dulaglutid avseende sänkning i HbA1c, mer effektivt avseende minskning av BMI, samt att det inte föreligger någon skillnad i risken för hypoglykemiska händelser samt att semaglutid är mer effektivt i jämförelse med lixisenatid avseende sänkning i HbA1c. Vidare bedömde TLV att semaglutid har jämförbar eller bättre effekt i jämförelse med lixisenatid avseende viktminskning och att det inte föreligger någon skillnad i risken för hypoglykemiska händelser. TLV utgick ifrån företagets grundscenario utan indirekta kostnader, som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV:s känslighetsanalyserna visade att Ozempic ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till en lägre kostnad (dominant) eller låg kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med både Trulicity och Lyxumia. TLV bedömde därför att kostnaden för Ozempic var rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Eftersom jämförelsealternativen är subventionerade med begränsning till patienter som först har provat metformin, sulfonureider

eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga bedömede TLV att subventionen för Ozempic skulle begränsas i enlighet med subventionsbegränsningarna för dessa.

5 Sammanvägning

Rybelsus är avsett som ett komplement till kost och motion för behandling av vuxna med typ 2-diabetes för att förbättra glykemisk kontroll, som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer, eller i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes.

Rybelsus är en GLP-1-receptoragonist som bland annat påverkar kroppens glukosreglering och aptiten. Rybelsus är den första GLP-1-receptoragonist som administreras som en peroral tablett.

TLV bedömer att Ozempic (semaglutid, subkutan injektion) är relevant jämförelsealternativ hos patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Ozempic innehåller samma verksamma substans som Rybelsus och behandling med Ozempic bedöms vara det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och relevanta behandlingsalternativen för denna patientgrupp.

Effekten av Rybelsus på förändring av blodsocker (mätt genom biomarkören HbA_{1c}) har studerats i sju fas III studier, både som monoterapi och som tillägg till antingen 1-2 andra perorala diabetes-läkemedel, eller till insulin. Studierna visade att behandling med Rybelsus ledde till en statistiskt signifikant bättre eller jämförbar effekt på blodsockersänkning och viktnedgång i jämförelse med alla alternativ som använts i de kliniska studierna.

Det saknas direkt jämförande studier mellan Rybelsus och Ozempic. Istället har företaget lämnat in flera indirekta jämförelser mellan Rybelsus och Ozempic. De indirekta studierna visade en numeriskt något sämre effekt av Rybelsus än Ozempic avseende förändring av HbA_{1c} och viktnedgång när den högsta rekommenderade respektive den lägsta rekommenderade underhållsdosen enligt produktresumén jämförs. Det fanns dock inga statistiskt signifikanta skillnader i någon av de relevanta jämförelserna.

TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i att endast utföra indirekta jämförelser av effekten. TLV har därför övervägt risken för att Rybelsus skulle kunna ha något sämre relativ effekt jämfört med Ozempic när de lägre respektive de högre doserna av de två läkemedlen jämförs med varandra. Eftersom HbA_{1c}-nivån följs upp på individnivå i klinisk praxis bedömer TLV dock att detta i så fall kan uppvägas av att något fler patienter tar den högre underhållsdosen av Rybelsus. TLV bedömer därmed att det inte finns någon kliniskt relevant skillnad i effekt avseende sänkning av blodglukosnivån mellan peroral semaglutid (Rybelsus) och subkutan semaglutid (Ozempic) när de doseras enligt rekommendationerna i produktresumén.

Effekten av Rybelsus på HbA_{1c} varierar stort mellan olika individer, framför allt på grund av varierande upptag av semaglutid i magtarmkanalen. TLV bedömer dock att nyttan av behandlingen står i proportion till den faktiska HbA_{1c}-sänkningen, det vill säga att det inte finns några tröskelnivåer där en liten HbA_{1c}-sänkning inte leder till någon klinisk effekt. TLV bedömer därmed att Rybelsus och Ozempic har jämförbar klinisk effekt på gruppnivå.

En jämförelse av läkemedelskostnaden per dag vid dosering enligt produktresumén visar att kostnaden för behandling med Rybelsus är jämförbar eller lägre än kostnaden för Ozempic. Eftersom kostnaden för de två doserna som avses för underhållsbehandling (7 mg per dag och 14 mg per dag för Rybelsus) har samma läkemedelskostnad spelar det ingen roll för läkemedelskostnaden ifall en större andel av patienterna skulle behandlas med den högre dosen av Rybelsus.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Rybelsus, med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m., ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset med begränsning och villkor. I likhet med jämförelsealternativet föreslås subventionen endast gälla för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Ansökan föreslås därför bifallas med ovan angivna begränsning och villkor.

6 Referenser

- [1] Diabetesförbundet. (2017, 2020-08-11). *Typ 2-diabetes*. Available: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/typer/typ-2/>
- [2] Nationella diabetesregistret. (2020, 2020-08-11). Available: <https://www.ndr.nu/#/>
- [3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för diabetesvård," oktober 2018 2018.
- [4] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 28, pp. 29-48, uppdaterad 2019-06-12 2017.
- [5] J. B. Buse and e. al, "2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)," *Diabetes Care*, vol. 43, pp. 487-493, 2020.
- [6] E. M. Agency. (2020). *Assessment report Rybelsus EMA/95374/2020*. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>
- [7] V. R. Aroda, J. Rosenstock, Y. Terauchi, Y. Altuntas, N. M. Lalic, E. C. Morales Villegas, *et al.*, "PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 42, pp. 1724-1732, Sep 2019.
- [8] H. W. Rodbard, J. Rosenstock, L. H. Canani, C. Deerochanawong, J. Gumprecht, S. O. Lindberg, *et al.*, "Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial," *Diabetes Care*, vol. 42, pp. 2272-2281, Dec 2019.
- [9] J. Rosenstock, D. Allison, A. L. Birkenfeld, T. M. Blicher, S. Deenadayalan, J. B. Jacobsen, *et al.*, "Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, pp. 1466-1480, Apr 16 2019.
- [10] R. Pratley, A. Amod, S. T. Hoff, T. Kadowaki, I. Lingvay, M. Nauck, *et al.*, "Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial," *Lancet*, vol. 394, pp. 39-50, Jul 6 2019.
- [11] O. Mosenzon, T. M. Blicher, S. Rosenlund, J. W. Eriksson, S. Heller, O. H. Hels, *et al.*, "Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 7, pp. 515-527, Jul 2019.
- [12] M. Husain, A. L. Birkenfeld, M. Donsmark, K. Dungan, F. G. Eliaschewitz, D. R. Franco, *et al.*, "Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes," *N Engl J Med*, vol. 381, pp. 841-851, Aug 29 2019.
- [13] T. R. Pieber, B. Bode, A. Mertens, Y. M. Cho, E. Christiansen, C. L. Hertz, *et al.*, "Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 7, pp. 528-539, Jul 2019.
- [14] B. Zinman, V. R. Aroda, J. B. Buse, B. Cariou, S. B. Harris, S. T. Hoff, *et al.*, "Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial," *Diabetes Care*, vol. 42, pp. 2262-2271, Dec 2019.
- [15] B. Ahren, L. Masmiqel, H. Kumar, M. Sargin, J. D. Karsbol, S. H. Jacobsen, *et al.*, "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, pp. 341-354, May 2017.
- [16] A. J. Ahmann, M. Capehorn, G. Charpentier, F. Dotta, E. Henkel, I. Lingvay, *et al.*, "Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial," *Diabetes Care*, vol. 41, pp. 258-266, Feb 2018.

- [17] V. R. Aroda, S. C. Bain, B. Cariou, M. Piletic, L. Rose, M. Axelsen, *et al.*, "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, pp. 355-366, May 2017.
- [18] R. E. Pratley, V. R. Aroda, I. Lingvay, J. Ludemann, C. Andreassen, A. Navarria, *et al.*, "Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, pp. 275-286, Apr 2018.
- [19] H. W. Rodbard, I. Lingvay, J. Reed, R. de la Rosa, L. Rose, D. Sugimoto, *et al.*, "Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, pp. 2291-2301, Jun 1 2018.
- [20] C. Sorli, S. I. Harashima, G. M. Tsoukas, J. Unger, J. D. Karsbol, T. Hansen, *et al.*, "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, pp. 251-260, Apr 2017.
- [21] Prisma, "Prisma statement," 2009.
- [22] EMA. (2017, 2020-08-12). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Draft rev.2 agreed by Cardiovascular Working Party November 2017. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2.*

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Struktur för nätverksmetaanalyserna

Figur 4. Strukturen för nätverksmetaanalysen av semaglutid som tillägg till 1-2 andra perorala typ 2-diabetes-läkemedel

Sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Strukturen för nätverksmetaanalysen av semaglutid som tillägg till insulin

