

Refusjonsrapport – insulin glulisine (Apidra) til behandling av diabetes

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere insulin glulisine (Apidra) 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.

Indikasjon: Diabetes mellitus hos voksne.

Bakgrunn: Diabetes mellitus er en alvorlig endokrinsykdom som rammer både unge og gamle. Tilføring av insulin er livsnødvendig for alle med diabetes type 1 og for noen med diabetes type 2. Hurtigvirkende insulinpreparater gitt ved måltid er det som best kan etterligne kroppens utskillelse av insulin. Det finnes to hurtigvirkende insulinanaloger i tillegg til humant insulin på det norske marked i dag. Søker hevder likeverdighet mellom insulin glulisine (Apidra) og eksisterende hurtigvirkende insulinpreparater

Resultat: Insulin glulisine ble sammenlignet med eksisterende hurtigvirkende insulinpreparater i fire effektstudier og tre sikkerhetsstudier. Disse viser likeverdighet mellom insulin glulisine og de andre preparatene.

Søker ber om at prisen for insulin glulisine settes til samme pris som de tilsvarende insulinanalogene insulin aspart og lispro. Legemiddelverket finner ut fra dette at insulin glulisine er refusjonsverdig innenfor godkjent indikasjon.

Vedtak: Det vedtas at refusjon av insulin glulisine innvilges for voksne med diabetes mellitus, som er indisert for behandling med insulin.

Søknadslogg

Refusjonssøker: Sanofi-Aventis A/S.
Preparat: Apidra
Virkestoff: Insulin glulisine
Indikasjon: Diabetes mellitus hos voksne
ATC-nr: A10AB06
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2005- 07-08
Evt. opphold i saksbehandlingen: ...
Innstilling sendt til Helsedepartementet: 2005-09-28
Saksbehandlingstid: 75 dager

2 Introduksjon/Bakgrunn

2.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en metabolsk sykdom som oppstår når kroppen ikke produserer nok insulin. Det finnes flere typer diabetes, de to vanligste er diabetes type 1 og type 2. Diabetes type 1 er en autoimmun sykdom der beta-cellene som produserer insulin, ødelegges av kroppens immunforsvar. Diabetes type 2, eller aldersdiabetes, oppstår som følge av insulinresistens og/eller hemmet insulinsekresjon.

Nedsatt eller ingen insulinproduksjon fører til hyperglykemi. Hyperglykemi, høyt blodsukker, gir symptomer som tørste, hyppig vannlating og slapphet. Ved langvarig forhøyet blodsukker kan det oppstå komplikasjoner som retinopati, nevropati, nefropati og hjerte-karsykdom¹.

Diabetes type 1 utvikles som regel i løpet av de første 30 leveårene. Det er ca 25 000 type 1 diabetikere i Norge i dag og ca 600 nye tilfeller oppdages hvert år.

Diabetes type 2 oppstår vanligvis hos personer over 40 år, men gjennomsnittsalderen synker. Det antas at ca 175 000 nordmenn har diabetes type 2, hvorav kun halvparten er klar over det. 6 000-7 000 tilfeller oppdages hvert år².

2.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Diabetes type 1 kan bare behandles med insulin. Diabetes type 2 har flere steg i behandlingen, deriblant insulinbehandling.

2.2.1 Kosthold og mosjonsbehandling

Behandling av diabetes har som mål å senke og kontrollere blodsukkeret. Dette gjøres først og fremst ved riktig kosthold og mosjon, som danner grunnlaget for all behandling av type 2 diabetes.

2.2.2 Perorale antidiabetika

Hvis riktig kosthold og mosjon ikke fører frem til behandlingsmålet utvides behandlingen med ett eller flere perorale legemidler som senker blodsukkeret:

Akarbose og miglitol:

Akarbose forsinket nedbrytningen og dermed også absorpsjonen av karbohydrater fra tarmen. Dette fører til at blodsukkeret stiger mindre ved måltidene og at man får en jevnere blodsukkerkurve.

Metformin:

Metformin reduserer glukosefrigjøringen fra leveren og gir økt følsomhet for insulin og økt glukoseopptak i perifert vev.

Glitazoner:

Glitazoner bedrer følsomheten for insulin i fett- muskel- og leverceller.

Sulfonylurea:

Sulfonylurea øker beta-cellenes insulinproduksjon.

2.2.3 Insulinbehandling

Diabetes type 1 kan kun behandles med insulinpreparater og behandlingen er livsnødvendig. Preparatene har hurtig, middels eller lang virketid, eller en kombinasjon av disse og består av modifisert insulin, insulinanaloger eller humant insulin.

Insulinregimet består gjerne av flere insulinpreparater med forskjellig virketid, for best mulig å etterligne kroppens normale sekresjon av insulin. Den vanligste formen for insulinbehandling er en blanding av hurtigvirkende insulin og insulin med middels lang virketid. Dette insulinet administreres subkutan ved enkeltinjeksjoner.

Enkelte diabetikere bruker en infusjonspumpe fylt med et hurtigvirkende insulinpreparat.

Type 2 diabetikere, som ikke responderer bra nok på annen behandling, behandles med insulin alene eller i kombinasjon med perorale antidiabetika. Ved kombinasjonbehandling brukes som oftest hurtigvirkende insulinpreparater. Behandlingen for en type 2 diabetiker som kun bruker insulin vil tilsvare behandlingen for en type 1 diabetiker¹.

3 Behandling med insulin glulisine (Apidra)

3.1 Innledning

Indikasjon

Insulin glulisine er indisert i behandlingen av voksne med diabetes mellitus.

Virkningsmekanisme:

Insulin glulisine er en rekombinant, human insulinanalog. Insulin glulisine har raskere innsettende effekt, men kortere varighet, enn vanlig humaninsulin.

Bivirkninger:

Lipodystrofi, fettansamlinger, oppstår gjerne ved injeksjonssted som brukes ofte. Unngås ved å benytte forskjellige injeksjonssteder og rotere mellom disse.

Lokale hypersensitivetsreaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme. Disse er vanligvis forbigående og forsvinner under fortsatt behandling.

Hypoglykemi kan oppstå som følge av for høy dosering av insulin, i forhold til fysisk aktivitet og inntak av mat. Symptomene er varierte og oppstår plutselig. Hypoglykemi kan være fatal hvis pasienten ikke behandles.

Bruk utenfor indikasjon:

Insulinpreparater brukes kun av de som har diabetes, det er derfor ikke sannsynlig at insulin glulisine vil bli brukt utenfor indikasjon. Det er mulig at preparatet vil brukes utenfor indikasjonsområdet, diabetes hos voksne, ved at det tas i bruk hos barn med diabetes.

3.2 Effektstudier, design og resultater

Effekten av insulin glulisine ble undersøkt i fire åpne, randomiserte kliniske studier; 3001, 3002, 3004 og 3005.

Sikkerheten av insulin glulisine administrert gjennom flere daglige injeksjoner ble evaluert i to studier, 3011 og 3012, som er oppfølgingsstudier av henholdsvis studie 3001 og 3002.

Sikkerheten av insulin glulisine administrert via en kontinuerlig infusjonspumpe ble evaluert i en studie, 3006.

Tre av effektstudiene pågikk i 26 uker, hvorav to ble utvidet med 26 uker for å studere sikkerheten av insulin glulisine. I tillegg var det en effektstudie og en sikkerhetsstudie som varte i 12 uker. Insulin glulisine har ikke blitt prøvd på barn.

3.2.1 Valg av sammenligningspreparat

Insulin glulisine er et hurtigvirkende insulin som er ment å være et alternativ til de allerede eksisterende hurtigvirkende insulinpreparatene og ble i studiene sammenlignet med: insulin aspart (3006), insulin lispro (3001 og 3011) og humant insulin (3002, 3005 og 3012).

3.2.2 Endepunkt

I effektstudiene 3001, 3002, 3004 og 3005 var det primære endepunktet endringer i glykosylert hemoglobin (HbA1c) fra studiestart til studieslutt.

Studiene 3006, 3011 og 3012, som evaluerte sikkerheten av insulin glulisine hadde bivirkninger som endepunkt.

Andre endepunkt var blant annet endringer i insulindose og pasienters tilfredshet med behandlingen.

3.2.3 Resultater

Alle studiene som ble gjort er såkalte non-inferiority studier, der man vil dokumentere at det nye legemidlet ikke gir dårligere effekt enn legemidler det er relevant å sammenlikne med.

Totalt ble 3 353 pasienter inkludert i intention-to-treat-populasjonen i studiene; 1 823 fikk insulin glulisine, 30 fikk insulin aspart, 333 fikk insulin lispro og 1 167 fikk humant insulin.

Effekt

Studiene har vist tilsvarende effekt av insulin glulisine som av insulin aspart, lispro og humant insulin. Effekten ser ikke ut til å påvirkes av kjønn, alder eller BMI. Insulin glulisine kan brukes i behandling av diabetes type 1 og 2, og i kombinasjonsbehandling med perorale antidiabetika.

I et av studiene, 3012, ble det oppdaget en signifikant forskjell i reduksjonen av glykosylert hemoglobin fra baseline til studieslutt på 0,16 % mellom insulin glulisine og lispro til fordel for insulin glulisine. Det er uvisst om denne forskjellen er klinisk relevant. I utvidelsen av studien,

var den observerte forskjellen i reduksjon av glykosylert hemoglobin mellom de to behandlingsgruppene 0,13 % og ikke signifikant.

Sikkerhet

Frekvensen av hypoglykemiske anfall, hudirritasjoner på injeksjonsstedet og andre bivirkninger for insulin glulisine var sammenlignbar med bivirkningsfrekvensen for insulin aspart, lispro og humant insulin.

Andre endepunkt

Det ble observert små, men signifikante, forskjeller i forbruket av hurtig- og langtidsvirkende insulin mellom gruppene som ble behandlet med insulin glulisine og insulin lispro, til fordel for insulin glulisine (Apidra). Forbruket av insulin glulisine tilsvarte forbruket av insulin aspart og humant insulin.

3.2.4 Vurdering av studier

Studiene er rimelig gode, med henhold til lengde, effektmål og sammenligningspreparater. I alle studiene er det primære endepunktet endringer i glykosylert hemoglobin. Glykosylert hemoglobin gjenspeiler det gjennomsnittlige blodsukkeret for de tre siste månedene og er et godt mål for å sammenligne to preparaters virkning på blodsukkeret over lengre tid.

Måling av glykosylert hemoglobin før og etter 26 ukers behandling, i to forskjellige behandlingsgrupper, bør være nok til å avdekke eventuelle forskjeller i effekt mellom de to preparatene.

I alle studiene ble et hurtigvirkende insulinpreparat brukt som sammenligningspreparat. Alle sammenligningspreparatene finnes på det norske marked og er de preparatene insulin glulisine er ment å være et alternativ til.

Deltagerne ble randomisert til de forskjellige behandlingene, men studiene var ikke blindet. Dette skyldtes forskjellige penner til de forskjellige insulintypene og til dels forskjellige injeksjonstider i forhold til inntak av mat. Dette kan ha påvirket deltagerens holdninger og forventinger til den mottatte behandlingen. Effektmålet vil antageligvis ikke influeres i større grad, da glykosylert hemoglobin er et objektivt mål og fordi deltagerne antas å styre insulinbruken etter blodsukkeret.

3.3 EMEAs evalueringsrapport

I evalueringsrapporten fra de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA)³ konkluderes det med at insulin glulisine er vist å være like effektiv som de hurtigvirkende insulinanalogene insulin aspart og lispro, og humant insulin i behandlingen av diabetes type 1 og 2. Rapporten sier videre at effekten av insulin glulisine ser ut til å gjelde uavhengig av BMI, alder, kjønn, rase, grad av glykemisk kontroll og bruk av perorale antidiabetika.

Med henhold til sikkerhet, konkluderer rapporten med at foreliggende data viser at insulin glulisine er godt tolerert og viser en tilsvarende sikkerhet som andre hurtigvirkende insulinanaloger.

4 En legemiddeløkonomisk analyse av insulin glulisine (Apidra).

Da effekten, sikkerheten og bruken av disse insulinpreparatene antas å være den samme, vil kostnadseffektiviteten til insulin glulisine avgjøres av legemiddelkostnaden alene. Refusjonssøker

ber om at insulin glulisine prises likt som de to andre hurtigvirkende insulinanalogene i Norge, insulin aspart og insulin lispro. Legemiddelverket finner på bakgrunn av dette at kostnaden ved legemiddelet står i rimelig forhold till den behandlingsmessige verdi og kostnader forbundet med alternativ behandling.

5 Diskusjon

Studiene viser at insulin glulisine har blodsukkersenkende effekt i forskjellige populasjoner og tilsvarende effekt som insulin aspart, lispro og humant insulin. Forskjellene i effekt og sikkerhet mellom insulin glulisine og de andre hurtigvirkende insulinpreparater er små og ikke statistisk signifikante, med et unntak som nevnt ovenfor.

Studiene har videre vist at insulin glulisine kan brukes i kombinasjon både med det langtidsvirkende insulinet glargin og middelsvirkende humant insulin. Sistnevnte kan blandes med insulin glulisine rett før injeksjon for å redusere antall injeksjoner..

Det er vist likeverdighet mellom effekt og sikkerhet for enkelt injeksjoner med insulin glulisine og lispro og for insulinpumpe med insulin glulisine og aspart. Endring av administrasjonsmåten vil antageligvis ikke endre den sammenlignbare effekten og sikkerheten av insulinpreparatene. Søkeren har bedt om samme pris for insulin glulisine sylinderrampuller og ferdigfylte pinner, som tilsvarende produkter med insulin aspart og lispro. Ved lik effekt, sikkerhet og pris vil innvilgelse av refusjon, etter blåreseptforskriften § 9 punkt 5, for insulin glulisine ikke finne Legemiddelverket at insulin glulisine er refusjonsverdig.

6 Konklusjon

Det vedtas at pliktmessig refusjon for insulin glulisine (Apidra) innvilges for voksne med diabetes mellitus, som er indisert for behandling med insulin.

Statens legemiddelverk, 2005-09-21

Erik Hviding
seksjonssjef

Urd Andestad
forsker

7 Referanser

¹ www.legemiddelhandboka.no

² www.diabetes.no

³ <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/121804en6.pdf>