



Refusjonsrapport – insulin glargin (Lantus) til behandling av diabetes type 1

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for insulin glargin (Lantus) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Til behandling av voksne, ungdom og barn fra 6 år med diabetes mellitus som krever behandling med insulin

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Til behandling av voksne, ungdom og barn fra 6 år med diabetes mellitus type 1 som krever behandling med insulin.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T89	Diabetes insulinavhengig		E10	Diabetes mellitus type 1	

Vilkår:

Bakgrunn:

Legemiddelverket vurderte høsten 2007 refusjon for en annen langtidsvirkende insulinanalog, insulin detemir (Levemir). Legemiddelverket kom i sin innstilling til Helse og omsorgsdepartementet av 03.01. 2008 til at dette legemidlet oppfylte vilkårene for generell refusjon. Legemiddelverket skrev videre følgende: *Konklusjonene over gjelder bruk av insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 generelt. Det er sannsynlig at bruk innenfor de vilkår som er satt opp for delegering av individuell refusjon av NAV kan bedre kostnadseffektiviteten ytterligere. Et alternativ til generell refusjon for alle pasienter med diabetes type 1 kan derfor være generell refusjon for pasienter som oppfyller vilkårene spesifisert i punkt 4.3.*

Når det gjaldt insulin glargin skrev Legemiddelverket følgende:

Gitt at effektdata er like kunne man konkludere med at insulin glargin også er kostnadseffektivt. Effektdata brukt i tidligere søknader om refusjon av insulin glargin er imidlertid framkommet på en måte som gjør dem vanskelig å sammenlikne med effektdata for insulin detemir. Det er for insulin glargin gjort en metaregresjonsanalyse på bakgrunn av 5 studier. Ut fra denne er det lagt inn en forskjell i HbA1c gitt at raten hypoglykemier er holdt konstant. Dette gjør det umulig å sammenlikne effektdataene brukt i de to søknadene.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



Eventuell refusjon for insulin glargin må derfor baseres på en mer omfattende prosess som inneholder enten en meta-analyse som viser sammenliknbare resultater som for insulin detemir og/eller en fullstendig helseøkonomisk analyse som viser at insulin glargin er kostnadseffektiv sammenliknet med insulin detemir og NPH-insulin.

Sanofi har sendt inn dokumentasjon med det formål å vise at insulin glargin ikke har dårligere effekt enn insulin detemir på blodsukkernivå og hypoglykemier. Man søker dermed om refusjon for insulin glargin basert på en kostnadsminimeringsanalyse.

Resultat:

Den viktigste dokumentasjonen for at det ikke foreligger forskjeller av betydning mellom insulin glargin og insulin detemir når det gjelder effekt og bivirkninger er en randomisert klinisk studie der de to legemidlene er sammenliknet direkte. Selv om studien tilsynelatende viser at insulin detemir har fordeler når det gjelder hypoglykemier og insulin glargin når det gjelder dosering er det på grunn av ulikheter i når og hvor ofte legemidlene er tatt vanskelig å avgjøre om det ene legemidlet har noe fordel framfor det andre når det gjelder disse to forholdene.

Utover den direkte sammenliknende studien legges det noe vekt på den indirekte sammenlikningen av insulin detemir og insulin glargin via NPH-insulin som felles komparator. Denne gir ikke grunnlag for å konkludere med at det er forskjeller av betydning mellom de to legemidlene.

Insulin glargin og insulin detemir koster omtrent det samme per IE. Legemiddelverket antar at kostnadsforskjellen er så liten at det ikke påvirker kostnadseffektiviteten. Når det gjelder andre kostnader antas det at insulin glargin vil medføre en ressursbruk som ikke avviker vesentlig fra insulin detemir så lenge effekten er omtrent lik.

Legemiddelverket konkluderer med at det verken er prisforskjeller, effektforskjeller eller bivirkningsforskjeller av betydning mellom insulin glargin og insulin detemir. Det er derfor sannsynlig at insulin glargin er kostnadseffektivt sammenliknet med insulin detemir. Det er overvekt av sannsynlighet for at insulin glargin oppfyller vilkårene for opptak på blå resept. Ved opptak av insulin detemir på blå resept anbefales det å ta opp også insulin glargin og med de samme refusjonsvilkår.

Når det gjelder merutgifter for folketrygden antas det at det samme anslaget gjelder som for insulin detemir.

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLØGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
4	DOKUMENTASJON AV EFFEKTEN AV INSULIN GLARGIN SAMMENLIKNET MED INSULIN DETEMIR.	5
4.1	EFFEKTEN AV INSULIN DETEMIR	5
	BLØDSUKKER	5
	HYPOGLYKEMIER	5
4.2	EFFEKTEN AV INSULIN GLARGIN	5
4.2.1	<i>Randomiserte kliniske studier som sammenlikner effekten av insulin glargin med NPH-insulin hos pasienter med diabetes type 1.</i>	<i>6</i>
	<i>Resultater</i>	<i>7</i>
	<i>Meta-analyse</i>	<i>8</i>
4.2.2	<i>Randomiserte kliniske studier som sammenlikner effekten av insulin glargin med insulin detemir for pasienter med diabetes type 1 og 2.</i>	<i>9</i>
4.2.3	<i>Indirekte sammenlikning av insulin glargin og insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 og 2.</i>	<i>9</i>
4.2.4	<i>Observasjonsstudier som sammenlikner insulin glargin med NPH-insulin for pasienter med diabetes type 1 og 2.</i>	<i>10</i>
4.2.5	<i>Randomiserte kliniske studier som sammenlikner doseringen av insulin glargin og insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 og 2.</i>	<i>11</i>
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV INSULIN DETEMIR (LEVEMIR).....	11
5.1.1	<i>Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat</i>	<i>11</i>
5.1.2	<i>Kostnader</i>	<i>11</i>
6	DISKUSJON	11
7	KONKLUSJON	13
8	REFERANSELISTE	13



2 SØKNADSLØGG

Refusjonssøker:	Sanofi-Aventis Norge AS	
Preparat:	Lantus	
Virkestoff:	Insulin glargin	
Indikasjon:	Diabetes	
ATC-nr:	A10AE04	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	15-09-2008
	Saksbehandling startet:	22-09-2008
	Innstilling sendt til departementet:	03-02-2009
	Saksbehandlingstid:	134 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Sanofi-Aventis har søkt om refusjon for insulin glargin (Lantus) for pasienter med diabetes type 1. Legemiddelverket har tidligere avslått søknad om refusjon for insulin glargin.

Godkjent medisinsk indikasjon: Til behandling av voksne, ungdom og barn fra 6 år med diabetes mellitus som krever behandling med insulin

Legemiddelverket vurderte høsten 2007 refusjon for en annen langtidsvirkende insulinanalog, insulin detemir (Levemir). Legemiddelverket kom i sin innstilling til Helse og omsorgsdepartementet av 03.01. 2008 til at dette legemidlet oppfylte vilkårene for generell refusjon. Legemiddelverket skrev videre følgende: *Konklusjonene over gjelder bruk av insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 generelt. Det er sannsynlig at bruk innenfor de vilkår som er satt opp for delegering av individuell refusjon av NAV kan bedre kostnadseffektiviteten ytterligere. Et alternativ til generell refusjon for alle pasienter med diabetes type 1 kan derfor være generell refusjon for pasienter som oppfyller vilkårene spesifisert i punkt 4.3.*

Når det gjaldt insulin glargin skrev Legemiddelverket følgende:

Gitt at effektdata er like kunne man konkludere med at insulin glargin også er kostnadseffektivt. Effektdata brukt i tidligere søknader om refusjon av insulin glargin er imidlertid framkommet på en måte som gjør dem vanskelig å sammenlikne med effektdata for insulin detemir. Det er for insulin glargin gjort en metaregresjonsanalyse på bakgrunn av 5 studier. Ut fra denne er det lagt inn en forskjell i HbA1c gitt at raten hypoglykemier er holdt konstant. Dette gjør det umulig å sammenlikne effektdataene brukt i de to søknadene.

Eventuell refusjon for insulin glargin må derfor baseres på en mer omfattende prosess som inneholder enten en meta-analyse som viser sammenliknbare resultater som for insulin detemir og/eller en fullstendig helseøkonomisk analyse som viser at insulin glargin er kostnadseffektiv sammenliknet med insulin detemir og NPH-insulin.



Sanofi har sendt inn dokumentasjon med det formål å vise at insulin glargin ikke har dårligere effekt enn insulin detemir på blodsukkernivå og hypoglykemier.

4 DOKUMENTASJON AV EFFEKTEN AV INSULIN GLARGIN SAMMENLIKNET MED INSULIN DETEMIR.

Sanofi Aventis har sendt inn dokumentasjon med det formål å dokumentere av effekten av insulin glargin ikke er dårligere enn for insulin detemir. Man søker dermed om refusjon for insulin glargin basert på en kostnadsminimeringsanalyse.

4.1 Effekten av insulin detemir

Legemiddelverket kom i sin rapport om refusjon av insulin detemir til følgende konklusjon om effekten på blodsukker og hypoglykemier.

Blodsukker

Legemiddelverket skrev i sin refusjonsvurdering for insulin detemir at det var rimelig å anta at insulin detemir ga en liten reduksjon i blodsukker (HbA1c) sammenliknet med NPH-insulin. En metaanalyse som sammenliknet effekten av insulin detemir og NPH insulin på reduksjon i blodsukker fant at insulin detemir samlet sett reduserte HbA1c med 0,13 % sammenliknet med NPH-insulin. Dette var en meta-analyse på individdata fra tre randomiserte kliniske studier. Meta-analysen ble utført av Novonordisk i forbindelse med refusjonssøknaden for insulin detemir. En annen meta-analyse av de samme tre studier gjort på studienivå viser en reduksjon i HbA1c på 0,11 % med insulin detemir sammenliknet med NPH insulin (1).

Hypoglykemier

Når det gjelder hypoglykemier skrev Legemiddelverket at meta-analyser viser en beskjeden reduksjon i antallet milde hypoglykemier. Dette er antakelig i hovedsak nattlige hypoglykemier. En slik reduksjon er beskjeden, men kan være av klinisk relevans.

4.2 Effekten av insulin glargin

Dokumentasjonen inneholder 5 grupper av studier som er vurdert hver for seg:

1. Randomiserte kliniske studier som sammenlikner effekten av insulin glargin med NPH-insulin hos pasienter med diabetes type 1.
2. Randomiserte kliniske studier som sammenlikner effekten av insulin glargin med insulin detemir for pasienter med diabetes type 1 og 2.



3. Indirekte sammenlikning av insulin glargin og insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 og 2.
4. Observasjonsstudier som sammenlikner insulin glargin med NPH-insulin for pasienter med diabetes type 1 og 2.
5. Randomiserte kliniske studier som sammenlikner doseringen av insulin glargin og insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 og 2.

Metoden som ble brukt var felles for vurderingene av de 4 første gruppene. HbA1c var primært endepunkt, mens hypoglykemier var sekundært endepunkt. Effekt på HbA1c kan måles enten som endring fra utgangspunktet eller som HbA1c-verdi ved studiens slutt. Pga begrensninger i data fra studiene ble det siste valgt. Inklusjonskriteriene for studiene var de samme: langvarige studier (over 16 uker), med HbA1c som endepunkt, voksne pasienter og skrevet på engelsk.

4.2.1 Randomiserte kliniske studier som sammenlikner effekten av insulin glargin med NPH-insulin hos pasienter med diabetes type 1.

Man fant i alt 10 studier. Disse er presentert i tabell 1.

Tabell 1. Studiedesign i randomiserte kliniske studier av insulin glargin sammenliknet med NPH-insulin. Kilde Sanofi Aventis.

Study	Duration	Design	Comparison
Ashwell 2006 (2) (n=54)	2 X 16-weeks	Randomised, open-label, two-way cross-over, multi-center	Glargine (evening/ bed) + lis-pro vs. NPH (bed /breakfast) + unim. human insulin
Bolli 2008 (3) (n=175)	30 weeks	Randomised, parallel group, open-label, multi-centre (21), single country	Glargine (dinner) + lispro vs. NPH (bed or lunch) + lispro
Chatterjee 2007 (4) (n=60)	2 X 16-weeks	Randomised, open label, single-centre, cross-over study	Glargine (bed) + aspart vs. NPH (bed/ breakfast) + aspart
Fulcher 2005 (5) (n=125)	30 weeks	Randomised, single-blind, controlled, parallel group study, single country, multicenter	Glargine (dinner) + lispro compared with NPH (bed) + lispro
Herschon 2004 (6) (n=394)	28 weeks	Randomised, open-label, parallel group	Glargine (bed) + regular vs. 2 NPH/day + regular
Home 2005 (7) (n=585)	28 weeks	Randomised, multicentre, open-label, controlled, parallel group study.	Glargine (bedtime) + unim. human insulin vs. NPH bed and morning time + unim. human insulin
Porcellati 2004 (8) (n=121)	1 year	Randomised	Glargine (dinner) + lispro vs. 4 NPH/day + lispro
Raskin 2000 (9) (n=619)	16 weeks	Randomised, multicentre (60), open-label	Glargine (bed) + lispro vs. NPH Once or twice + lispro
Ratner 2000 (10) (n=534)	28-week	Multicentre (49), random-ised parallel-group	Glargine (bed) + regular vs. NPH once or twice + regular
Rossetti 2003 (11) (n=51)	3 month	Randomisation	Glargine (dinner or bed) + lis-pro vs. NPH 4/day + lispro



8 av studiene hadde parallelle behandlingsgrupper mens 2 var cross-over studier. Alle studiene var åpne fordi insulin glargin og NPH-insulin har ulikt utseende (klar oppløsning vs. suspensjon). Insulin glargin ble tatt en gang daglig, mens NPH-insulin ble tatt fra 1 – 4 ganger daglig. Dosering flere enn to ganger daglig er ikke anbefalt praksis i Norge. Sanofi-Aventis mener imidlertid inklusjon av slike studier kan antas å være en konservativ tilnærming da hyppig dosering av NPH-insulin antas å ha gunstig effekt på blodsukkerkontrollen. En av studiene (2) hadde forskjellig type måltidsinsulin i de to armene noe som kan ha påvirket resultatet i denne studien.

Resultater

Tabell 2. Effekt på HbA_{1c}-nivå i randomisert kliniske studier av insulin glargin vs. NPH-insulin. Kilde Sanofi Aventis.

Study	Baseline	Glargine final HbA _{1c}	NPH final HbA _{1c}	ΔHbA _{1c} final value	ΔHbA _{1c} score change	Reported p-value
Ashwell et al. 2006	8.00	7.5	8.00	-0.50	-0.50	< 0.001 ¹
Bolli et al. 2006	7.90	7.3	7.3	0.00	0.00	NS
Chatter-jee et al. 2007	8.57/8.51	8.03	8.26	-0.19	-0.25	0.04 ²
Fulcher et al. 2005	9.2/9.7	8.3	9.1	-0.80	-0.53	<0.009 ¹
Herschon et al. 2004	7.7	7.61	7.51	0.10	0.10	? ³
Home et al. 2005	7.9/8.0	8.11	8.1	0.01	0.11	NS ¹
Porcellati et al. 2004	7.1	6.7	7.1	-0.40	-0.40	<0.05 ¹
Raskin et al. 2000	7.59/7.71	7.53	7.6	-0.07	0.05	NS ¹
Ratner et al. 2000	7.7	7.54	7.49	0.05	0.05	NS ¹
Rossetti et al. 2003 (comb)	6.8/7.0/6.9	6.4/6.6	7.0	-0.50	-0.50	P<0.04 ¹
Simple mean				-0.23	-0.19	

¹ Reports p-value of score change

² Reports p-value of difference of final values

³ Reports score changes, no explicit test of significance

5 av studiene viste at insulin glargin var signifikant bedre i å redusere HbA_{1c} enn NPH-insulin, mens 4 av studiene ikke viste signifikant forskjell og den siste studien ikke oppga signifikansnivå. Når man lager et uveid gjennomsnitt av de to studiene finner man en forskjell i HbA_{1c} ved studieslutt på 0,23 %. Gjennomsnittlig forskjell i endring i HbA_{1c} var 0,19 %.



5 av studiene finner signifikant reduksjon i nattlige hypoglykemier (en av studiene viste kun signifikant reduksjon i alvorlige nattlige hypoglykemier (3)). Alvorlig hypoglykemi er sjelden og ingen av studiene viser signifikant forskjell.

Meta-analyse

[Redacted text block]

Fig [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.2.2 Randomiserte kliniske studier som sammenlikner effekten av insulin glargin med insulin detemir for pasienter med diabetes type 1 og 2.

Det finnes to randomiserte kliniske studier som har sammenliknet insulin detemir og insulin glargin direkte, en for diabetes type 1 (12) og en for type 2 (13). Vi konsentrerer oss om den første. Dette var en *non-inferiority* studie med 320 pasienter over 26 uker med en 20 ukers vedlikeholdsperiode. Insulin detemir to ganger daglig ble sammenliknet med insulin glargin en gang daglig. Pasientene skulle ha HbA1c mellom 7,5 % og 12 % og ble før studiestart behandlet med humant insulin (langtidsvirkende, korttidsvirkende og blandingsinsulin). Studien ble finansiert av Novonordisk.

Studien hadde 80 % teststyrke for å finne en forskjell i HbA1c på 0,4 %. Mindre forskjell kan være av helseøkonomisk betydning, men ville krevd større studie å finne.

HbA1c i utgangspunktet var 8,9 % for detemir og 8,8 % for glargin. Etter 26 uker var HbA1c redusert til 8,16 % for insulin detemir og 8,19 % for insulin glargin. HbA1c ved studiens slutt er justert for forskjellen i utgangspunktet. Det var ingen signifikant forskjell mellom de to behandlingene (-0,03 95 % KI -0,25 til 0,19).

Det var signifikant færre episoder av alvorlig hypoglykemi og nattlig hypoglykemi med insulin detemir, men forskjellen var kun så vidt signifikant.

Studien på pasienter med diabetes type 2 konkluderte med at insulin detemir er like effektiv som insulin glargin når det gjelder å redusere HbA1c. Det påstås videre at den reduserte risikoen for nattlige og alvorlige hypoglykemier antyder at insulin detemir har en mulig fordel sammenliknet med insulin glargin.

4.2.3 Indirekte sammenlikning av insulin glargin og insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 og 2.

Det er gjort tre indirekte sammenlikninger av insulin detemir og insulin glargin der NPH-insulin ble brukt som felles komparator. En av sammenlikningene var for pasienter med diabetes type 1, mens de to andre var for pasienter med diabetes type 2. Vi vil her bare presentere den første.

Sammenlikningen ble gjort ved at man undersøkte om det var noen av de tre studiene i meta-analysen for insulin detemir som kunne matches med noen av de 10 studiene fra meta-analysen på insulin glargin ut fra likheter i design av studiene. Man sammenliker her studien til Ashwell (2) på insulin glargin med studien til Hermansen (14) på insulin detemir. Disse to studiene har det felles at



pasientene som fikk langtidsvirkende insulinanaloger også fikk insulinanalog som måltidsinsulin, mens pasientene som fikk NPH-insulin fikk humant insulin som måltidsinsulin.

Studien på insulin glargin viste at HbA_{1c} var signifikant lavere ved studiens slutt sammenliknet med de som fikk NPH-insulin (forskjell 0,5 %, 95 % KI 0,7 % til 0,3 %). Det var en reduksjon i nattlige hypoglykemier på 44 %. Studien på insulin detemir viste at HbA_{1c} var signifikant lavere ved studiens slutt sammenliknet med de som fikk NPH-insulin (forskjell 0,22 95 % KI 0,34 til 0,1). Det var en reduksjon i nattlige hypoglykemier på 55 % med insulin detemir, og for hypoglykemier totalt på 21 %. HbA_{1c} i utgangspunktet var relativt like i de to studiene, selv om pasientene som fikk insulin glargin hadde noe lavere HbA_{1c} enn de som fikk insulin detemir.

Betydningen av denne sammenlikningen må vurderes som relativt beskjeden sett i forhold til dokumentasjonen i punkt 1 og 2 fordi det er snakk om en indirekte sammenlikning, fordi det er snakk om kun to studier og fordi begge studier hadde forskjellig måltidsinsulin i behandlingsgruppen og kontrollgruppen. Sammenlikningen gir en beskjeden ytterligere støtte til konklusjonen om at det ikke er effektforskjeller av betydning mellom de to legemidlene.

4.2.4 Observasjonsstudier som sammenlikner insulin glargin med NPH-insulin for pasienter med diabetes type 1 og 2.

Observasjonsstudier har den fordel at de kan gjenspeile klinisk praksis i større grad enn randomiserte kliniske studier. På den annen side er de imidlertid forbundet med vesentlig større fare for systematiske skjevheter.

Sanofi-aventis har funnet to observasjonsstudier som har sett på pasienter med type 1 diabetes som har byttet fra NPH-insulin til insulin glargin. Den ene studien var en svensk retrospektiv studie (15) av journalene til pasienter som byttet fra NPH-insulin til insulin glargin. HbA_{1c} i utgangspunktet var 7,7 % (dvs. ved slutten av behandling med NPH-insulin) mot 7,3 % etter 12 måneder. Problemer med hypoglykemi var hovedgrunnen til at pasientene skiftet til insulin glargin og disse problemene ble redusert for 62 % av pasientene.

Den andre studien (16) var en engelsk retrospektiv studie av journalene til pasienter som byttet fra NPH-insulin til insulin glargin. Studien registrerte utviklingen over 24 måneder. HbA_{1c} i utgangspunkt (dvs. ved avslutning av behandlingen med NPH-insulin) var 8,81 % og var redusert med 0,38 % etter 24 måneder.

Disse studiene viser at insulin glargin kan gi redusert HbA_{1c} og redusert forekomst av hypoglykemier også i klinisk praksis, men gir intet grunnlag for å sammenlikne effekten av insulin glargin og insulin detemir.

Sanofi-Aventis har også beskrevet tilsvarende studier for pasienter med diabetes type 2. Disse vil ikke bli omtalt her.



4.2.5 Randomiserte kliniske studier som sammenlikner doseringen av insulin glargin og insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 og 2.

Det er gjort en randomisert klinisk studie som direkte har sammenliknet av dosering av insulin detemir og insulin glargin hos 320 pasienter med diabetes type 1 (12). Dette er den samme studien som er omtalt under punkt 2. Forbruket av insulin glargin var 0,12 IE lavere per kg per dag i insulin glargin armen: 0,35 IE per kg av glargin vs 0,47 IE per kg av detemir. Det oppgis ikke om forskjellen var signifikant. Også totalforbruket av insulin var lavere med insulin glargin slik at det lavere forbruket av basalinsulin ikke synes å ha blitt kompensert med høyere forbruk av måltidsinsulin.

Det er gjort tilsvarende studier for pasienter med diabetes type 2. Disse vil ikke bli omtalt her.

Innsparing på lavere dosering av insulin glargin beregnes til 1140 kroner per år per pasient.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV INSULIN DETEMIR (LEVEMIR)

5.1.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Refusjonssøknaden er basert på en kostnadsminimeringsanalyse.

5.1.2 Kostnader

Tabell 3. Legemiddelkostnader for insulin glargin og insulin detemir. Kroner.

Legemiddel	Pakning	Pris AUP (kroner)	Pris per IE
Insulin glargin	5x3 ml ferdigfylt penn	594,7	0,40
Insulin detemir	5x3 ml ferdigfylt penn	607,3	0,40

Insulin glargin og insulin detemir koster omtrent det samme per IE. Det antas at kostnadsforskjellen er så liten at det ikke påvirker kostnadseffektiviteten.

Når det gjelder andre kostnader antas det at insulin glargin vil medføre en ressursbruk som ikke avviker vesentlig fra insulin detemir siden effekten er omtrent lik.

6 DISKUSJON

Den viktigste dokumentasjonen vurderes å være den direkte sammenliknende studien mellom insulin detemir og insulin glargin. Denne studien er finansiert av NovoNordsik, produsenten av insulin detemir og flere av forfatterne har nære forbindelser til dette firmaet. Dette taler for at studien i hvert fall ikke har hatt noen slagside til fordel for insulin glargin.



Det er imidlertid enkelte problemer med denne studien. Særlig har det vært nevnt som problematisk at insulin detemir ble dosert to ganger daglig, mens insulin glargin kun ble gitt en gang om dagen (kvelden) (12, 17). Dette er en mulig forklaring på bruk av høyere doser insulin detemir, men også på høyere forekomst av hypoglykemier hos de som fikk insulin glargin. De første studiene på insulin glargin brukte dosering om kvelden, men senere studier har vist at dosering om morgenen reduserer forekomsten av nattlige hypoglykemier (17). Dagens preparatomtale anbefaler bruk når som helst på døgnet. Det er verdt å merke seg at forfatterne av denne kritikken har mottatt støtte fra Sanofi-Aventis, produsenten av insulin glargin. Selv om studien tilsynelatende viser at insulin detemir har fordeler når det gjelder hypoglykemier og insulin glargin når det gjelder dosering er det på grunn av disse problemene vanskelig å avgjøre om det ene legemidlet har noe fordel framfor det andre når det gjelder disse to forholdene.

Utover den direkte sammenliknende studien legges det noe vekt på den indirekte sammenlikningen av insulin detemir og insulin glargin via NPH-insulin som felles komparator. En meta-analyse av 10 randomiserte kliniske studier med NPH-insulin som komparator viste en forskjell i HbA_{1c} ved studieslutt på 0,23 (0,42 til 0,04) i insulin glargins favør. Dette er 0,1 % større reduksjon enn man fant i meta-analysen for insulin detemir. At det er snakk om en indirekte sammenlikning gjør det imidlertid umulig å konkludere med at det ene legemidlet er bedre enn det andre ut fra en så liten forskjell.

5 av studiene på insulin glargin viste signifikant reduksjon i nattlige hypoglykemier sammenliknet med NPH-insulin. Dette er resultater som omtrent tilsvarer resultatene fra studiene på insulin detemir.

Fordi det er snakk om en indirekte sammenlikning og det var heterogenitet mellom studiene gir meta-analysen kun en indikasjon på at insulin glargin ikke er dårligere enn insulin detemir når det gjelder blodsukkerreduksjon og forekomst av hypoglykemier.

Søknaden om refusjon for insulin glargin bygger på en kostnadsminimeringsanalyse, dvs. at det ikke er vesentlige forskjeller i effekten av de to legemidlene samtidig som insulin glargin ikke har en merkostnad av betydning. Modellering ville kunne håndtere usikkerheten rundt effekt og kostnader på en bedre måte ved bruk av punktestimater og konfidensintervaller fra den direkte sammenliknende studien. Når det gjelder dosering og hypoglykemier er imidlertid usikkerheten vanskelig å kvantifisere i og med at det kan foreligge systematiske skjevheter i resultatene fra studien.

Ideelt sett ville en cost-utility analyse vært ønskelig, men ut fra den foreliggende situasjon synes en kostnadsminimering av flere grunner å være tilstrekkelig:

- Begge legemidler er langtidsvirkende insulinanaloger og må antas å være svært like.
- Forskjellen mellom insulin glargin og insulin detemir er så liten og usikker at det er lite sannsynlig at en full helseøkonomisk modell ville vist et annet resultat (dvs. at behandlingen er kostnadseffektiv) for sammenlikningen av insulin glargin med NPH-insulin enn for sammenlikningen av insulin detemir med NPH-insulin.
- I og med at det er gjort en direkte sammenliknende studie er dokumentasjonen for at det ikke er betydelig forskjeller relativt god.



7 KONKLUSJON

Alt i alt tyder dokumentasjonen for sammenlikningen mellom insulin glargin og insulin detemir på at det ene legemidlet ikke er vesentlig dårligere enn det andre når et gjelder effekt på blodsukker og hypoglykemier. Samtidig er legemiddelkostnadene per IE omtrent den samme. Når det gjelder andre kostnader antas det at disse er omtrent like pga at effekten er omtrent lik.

Legemiddelverket konkluderer ut fra dette med at insulin glargin er kostnadseffektivt sammenliknet med NPH-insulin. Ved innvilgelse av generell refusjon bør insulin glargin få de samme refusjonsvilkår som insulin detemir

Statens legemiddelverk, 03-02-2008

Erik Hviding
seksjonssjef

Lars Granum
seniorrådgiver

8 REFERANSELISTE

1. European Public Assessment Report. Scientific Discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>.
2. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006 Mar;23(3):285-92.
3. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 Aug 3.
4. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes--the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):215-22.
5. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J.* 2005 Sep;35(9):536-42.
6. Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Roskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2004 Jan-Feb;10(1):10-7.



7. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Nov-Dec;21(6):545-53.
8. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med*. 2004 Nov;21(11):1213-20.
9. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1666-71.
10. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000 May;23(5):639-43.
11. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1490-6.
12. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabetic Medicine*. 2007;24(6):635-42.
13. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Mar;51(3):408-16.
14. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):622-9.
15. Annersten M, Frid A, Apelqvist J. Användning av insulin lantus på endokrinologiska kliniken, Universtitetssjukhuset MAS i Malmö. 2004.
16. Sharplin P, Gordon J, Peters J, Tetlow A, Longman A, Mc Ewan P. Improved glycaemic control by switching from insulin NPH to insulin glargine: a retrospective observational study. 2007.
17. Alcolado J, Poole CD, Peters JR, Currie CJ. Potential flaws and biases in a randomized controlled trial (RCT) of insulin detemir vs. insulin glargine by Pieber and colleagues. *Diabet Med*. 2008 Jan;25(1):115-6.