



SANOFI-AVENTIS NORGE AS
Postboks 133
1325 Lysaker

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Seksjon/saksbehandler:
	22.11.2012	12/05922-4	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina Kvalheim

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 25-05-2012 om 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, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Med hjemmel i legemiddelforskriftens § 14-21 er følgende vedtak fattet:

Insulin glargin (Lantus) innvilges ikke generell refusjon ved diabetes type 2 etter folketrykkelovens § 5-14.

Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, tilkommer.

Begrunnelse

Refusjonssøker har ikke vist at kostnadene ved bruk av insulin glargin (Lantus) står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13. Legemiddelverket finner derfor at insulin glargin (Lantus) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten for behandling av diabetes type 2 etter blåreseptforskriftens § 2.

Bakgrunn

I refusjonsvurderingen for insulin glargin ved T2DM i 2006 (1), identifiserte Legemiddelverket 8 relevante kliniske studier der insulin glargin var sammenlignet med NPH insulin. I kun to av disse viste insulin glargin en signifikant reduksjon i blodsukkernivået målt ved HbA_{1c} sammenlignet med NPH insulin. Når det gjaldt hypoglykemier viste 4 av studiene signifikant reduksjon i symptomatiske hypoglykemier, og 6 av studiene viste signifikant reduksjon i nattlige hypoglykemier for glargingruppen. For alvorlige hypoglykemier var det kun én av studiene som viste signifikant reduksjon. Til tross for at dokumentasjonen for at insulin glargin hadde bedre effekt enn NPH insulin var best når det gjaldt reduksjon i hypoglykemier, valgte Sanofi-aventis den gang å fokusere på reduksjon i HbA_{1c} i sin helseøkonomiske analyse. Dette ble gjort på bakgrunn av en

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



22.11.2012

12/05922-4

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina
Kvalheim

side 2 av 6

hypotese om at i klinisk praksis vil man ønske å behandle med insulin til et akseptabelt nivå av hypoglykemier, med en potensiell forskjell i HbA_{1c} mellom insulin glargin og NPH insulin som resultat. Legemiddelverket etterlyste dokumentasjon for denne hypotesen, og kommenterte at en slik hypotese (men ikke effektestimater) muligens kunne belyses i en observasjonsstudie. Refusjonssøknaden ble avslått i 2006 blant annet på grunn av denne mangelen.

I den foreliggende søknaden bruker Sanofi-aventis en helseøkonomisk modell (CORE) for å vise at insulin glargin er kostnadseffektivt sammenlignet med NPH insulin i behandling av pasienter med diabetes type 2 (T2DM). Sentralt i en slik analyse er effekten av insulin glargin sammenlignet med NPH insulin. Søker har valgt å benytte effektdata utelukkende basert på en observasjonsstudie (registerstudie) (2) der data ble samlet inn i perioden 2002-2006. Det er ikke henvisning til eller tatt hensyn til den evidens som foreligger for øvrig, eksempelvis randomiserte, kontrollerte studier og metaanalyser av disse.

Klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har identifisert en systematisk Cochrane oversikt (3) basert på studier publisert fram til og med 2006. For metabolsk kontroll, målt ved HbA_{1c}, og uønskede hendelser viste oversikten ingen klinisk relevant forskjell mellom insulin glargin og NPH insulin. Selv om det ikke ble vist noen statistisk signifikant reduksjon i alvorlige hypoglykemier, ble det funnet at totalt antall hypoglykemier og nattlige hypoglykemier var signifikant lavere for insulin glargin enn for NPH insulin.

Cochrane oversiktens hovedkonklusjon er at om det i det hele tatt finnes en klinisk fordel ved bruk av langtidsvirkende insulinanaloger sammenlignet med NPH insulin, er denne liten, og knyttet til symptomatisk nattlig hypoglykemi.

Sanofi-aventis har lagt fram én studie som grunnlag for den nye refusjonssøknaden. Studiedesign er vist i tabellen under.

	Gordon et al (2)
Design	Retrospektiv, 36 mnd observasjonsstudie (registerstudie) fra UK. Ikke randomisert.
Pasientpopulasjon	Insulinnaive pasienter med type 2 diabetes. HbA _{1c} ved baseline: 9,5 %. 8009 pasienter ble identifisert. Kun 4337 av disse hadde tilgjengelig HbA _{1c} -verdier etter 12 mnd.
Intervensjon	Insulin: glargin, detemir eller premix
Komparator	Insulin: NPH
Utfallsmål	Primært endepunkt: Endring i HbA _{1c} etter 12 mnd. Sekundære utfallsmål: Endring i HbA _{1c} etter 36 mnd, endring av vekt, antall ulike orale antidiabetika ved 12 mnd, daglig insulindose, bruk av måltidsinsulin, andel som oppnådde HbA _{1c} < 7,5 % og > 1 % reduksjon i HbA _{1c} . Persistence for første forskrevne insulin ble beregnet. Pasientrapportert hypoglykemi ble trukket ut ved hvert 3 mnd intervall.



22.11.2012

12/05922-4

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina
Kvalheim

side 3 av 6

Resultater:

- Etter 12 mnd fikk pasienter i glargingruppen redusert HbA_{1c}-nivået med 0,19 % poeng mer enn pasienter i NPH-gruppen.
- Glargingruppen benyttet i gjennomsnitt 0,56 insulinenheter/kg/dag (i tillegg til måltidsinsulin) og NPH gruppen benyttet 0,64 insulinenheter/kg/dag (i tillegg til måltidsinsulin).
- Vektøkning i glargingruppen var 1,9 kg vs 2,3 kg i NPH-gruppen.
- Studien rapporterer ikke hvor mange av pasientene som benytter orale antidiabetika i tillegg til insulin eller i hvilke doser, men gjennomsnittlig *antall ulike* orale antidiabetika som ble forskrevet ble redusert med 0,76 stk i glargingruppen og 0,82 stk i NPH-gruppen. Dosering av de ulike orale antidiabetika er ukjent.
- Hypoglykemier var ikke et endepunkt i studien, og ble ikke systematisk samlet inn i journalene i databasen. På bakgrunn av dette anbefaler forfatterne å se helt bort fra disse tallene.

Legemiddelverkets vurdering av klinisk effektdokumentasjon

Den fremlagte observasjonsstudien viser en effekt på HbA_{1c} til fordel for insulin glargin sammenlignet med NPH insulin. Det er imidlertid svært usikkert hva denne effekten skyldes.

Behandlingsmål for HbA_{1c} i den aktuelle perioden i UK var i følge Gordon et al 7,5 %. Oppnådd HbA_{1c} etter 12 mnd insulinbehandling var hhv 8,3 % (glargin) og 8,4 % (NPH). Det er ukjent hvorvidt man i denne perioden doserte insulin til et akseptabelt nivå av hypoglykemier. Det er imidlertid lite sannsynlig at insulinbehandlingen på dette nivået var begrenset av hypoglykemifrekvensen. Forfatterne anbefaler selv å se bort fra antall hypoglykemier som fremkommer i studien, da disse er usystematisk rapportert. Studien er derfor ikke dokumentasjon for at dosetitrering til samme nivå av hypoglykemier for insulin glargin og NPH insulin, vil gi en forskjell i effekt målt ved HbA_{1c}. Hypotesen som ble fremlagt ved sist søknad, er i følge Legemiddelverket således fortsatt ikke dokumentert.

I tillegg er det spesielt to andre forhold som kan gi opphav til en slik effektforskjell i HbA_{1c} i denne observasjonsstudien.

- Da studien naturlig nok ikke er randomisert, og den samler data fra en periode der både insulin detemir og insulin glargin var nye på markedet, er det stor sannsynlighet for at det foreligger en bias i forhold til hvilke leger/legesentra som har startet insulin naive pasienter på de nye vs de eksisterende insulintypene. Dette kan være en sterk konfunderende faktor også i forhold til hvilken oppfølging og målsetning mht HbA_{1c} pasientene i de ulike gruppene har fått.
- Det er heller ikke rapportert hvilke doser eller typer av orale antidiabetika pasientene har benyttet, noe som selvsagt kan bidra til ulike blodsukkernivåer. Etter 12 mnd insulinbehandling benyttet glargingruppen i gjennomsnitt flere ulike orale antidiabetika enn NPH-gruppen



22.11.2012

12/05922-4

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina
Kvalheim

side 4 av 6

Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser

I de nye retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser (4) er det eksplisitt gjengitt at *effektdata skal baseres på høyest mulig evidens. Data fra randomiserte kliniske studier med tilfredsstillende intern og ekstern validitet er å foretrekke som grunnlag for dokumentasjon av helseeffekter. Dersom slike data ikke finnes vil data fra observasjonsstudier (for eksempel kohort- og kaususkontrollstudier) kunne utgjøre et formålstjenlig supplement eller alternativ.*

Budsjettmessige konsekvenser

Sanofi-aventis har fremlagt et budsjettestimert basert på en redusert pris gitt at insulin glargin vil få refusjon også for T2DM. Denne prisen vil nødvendigvis også gjelde for type 1 diabetes. Da salget av insulin glargin forventes å være større ved type 1 diabetes, medfører dette totalt sett innsparinger over folketrygdens budsjett i forhold til i dag.

Selv om en slik innsparing er ønskelig, er det ikke et av de fire faglige kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2. Innsparing i denne saken kan ikke benyttes som argument for å gi insulin glargin refusjon.

Legemiddelverket har ikke vurdert validiteten av de budsjettmessige konsekvensene innsendt av søker.

Oppsummering

Legemiddelverket vurderer forhåndsgodkjent refusjon i forhold til legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier, der det blant annet stilles krav til at kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling. I en analyse av kostnadseffektivitet er det en forutsetning at evidensen for effektestimert er troverdig. Legemiddelverket finner ikke å kunne godta effektestimert fra Gordon et al (2) som evidens for at insulin glargin skal ha en større effekt på HbA_{1c} enn NPH insulin. Legemiddelverket mener heller ikke at denne studien er egnet som dokumentasjon for at man i klinisk praksis behandler til et akseptabelt nivå av hypoglykemier med en resulterende HbA_{1c} gevinst for insulin glargin i forhold til NPH insulin.

Da dette er helt vesentlig for vurderingen av kostnadseffektiviteten til insulin glargin, har Legemiddelverket ikke funnet det hensiktsmessig å vurdere modellen for øvrig eller de budsjettmessige konsekvensene nøye. Med bakgrunn i søknad om refusjon fra 2006, har legemiddelverket kjennskap til at det finnes flere studier av høyere metodologisk kvalitet enn den fremlagt i denne søknaden. Det har derfor ikke vært behov for å spørre om slike eksisterer. Det har heller ikke vært behov for å be om andre utfyllende opplysninger eller oppklare antagelser i Sanofi-aventis sin helseøkonomiske analyse for øvrig, da den kliniske dokumentasjonen, i form av observasjonsstudien som er benyttet i analysen, ikke anses som tilfredsstillende.

Legemiddelverket finner at insulin glargin (Lantus) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten for behandling av diabetes type 2 etter blåreseptforskriftens § 2.



22.11.2012

12/05922-4

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina
Kvalheim

side 5 av 6

Klage

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 01-06-2012. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 174 dager.

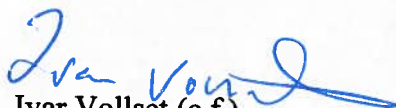
Individuell refusjon


Det kan søkes om individuell refusjon etter blåreseptforskriftens § 3 a for enkeltpasienter.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere vedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no når klagefristen er utløpt. Påklages avslaget til Helse- og omsorgsdepartementet, vil publisering tidligst skje etter departementets endelige avgjørelse i saken.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk


Ivar Vollset (e.f.)
assisterende direktør


Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør



22.11.2012

12/05922-4

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina
Kvalheim

side 6 av 6

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Refusjonsrapport Lantus (insulin glargin) til behandling av type 2 diabetes. 2006.
2. Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *International journal of clinical practice*. 2010;64(12):1609-18. Epub 2010/10/16.
3. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD005613. Epub 2007/04/20.
4. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. www.legemiddelverket.no; 2012.

Vedlegg: Klageskjema

Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet

Helsedirektoratet v/ avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon

Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde

(1) Avsender (forvaltningsorganets stempel)

Statens legemiddelverk

Melding om rett til å klage over forvaltningsvedtak

(Forvaltningsloven § 27 tredje ledd)

(2) Dato

(3) Mottaker (navn og adresse)

(4) Klageinstans

Helse- og omsorgsdepartementet

Denne meldingen gir viktige opplysninger hvis De ønsker å klage over vedtak De har fått underretning om.

Klagerett

De har rett til å klage over vedtaket.

Hvem kan De klage til?

Klagen sender De til oss, dvs. det organet som er ført opp i rubrikk (1). Hvis vi ikke tar klagen til følge, sender vi den til klageinstansen, jf. rubrikk (4).

Klagefrist

Klagefristen er tre - 3 - uker fra den dag De mottar dette brevet. Det er tilstrekkelig at klagen er postlagt før fristen går ut. Dersom De klager så sent at det kan være uklart for oss om De har klaget i rett tid, bør De oppgi datoen for når De mottok dette brevet. Dersom De klager for sent, kan vi se bort fra klagen. De kan søke om å få forlenget fristen, og da må De oppgi årsaken til at De ønsker det.

Rett til å kreve begrunnelse

Dersom De mener vi ikke har begrunnet vedtaket vårt, kan De kreve en slik begrunnelse før fristen går ut. Ny klagefrist blir da regnet fra den dagen De mottar begrunnelsen.

Innholdet i klagen

De må presisere

- hvilket vedtak De klager over
 - årsaken til at De klager
 - den eller de endringer som De ønsker
 - eventuelt andre opplysninger som kan ha betydning for vurderingen av klagen
- Klagen må undertegnes.

Utsetting av gjennomføringen av vedtaket

Selv om De har klagerett, kan vedtaket vanligvis gjennomføres straks. De kan imidlertid søke om å få utsatt gjennomføringen av vedtaket til klagefristen er ute eller til klagen er avgjort.

Rett til å se saksdokumentene og til å kreve veiledning

Med visse begrensninger har De rett til å se dokumentene i saken. Reglene om dette finnes i forvaltningsloven § 18 og § 19. De må i tilfelle ta kontakt med oss, jf. rubrikk (1). De vil da få nærmere veiledning om adgangen til å klage, om framgangsmåten og om reglene for saksbehandlingen.

Kostnader ved klagesaken

De kan søke om å få dekket utgifter til nødvendig advokathjelp etter reglene om fritt rettsråd. Vanligvis gjelder visse inntekts- og formuesgrenser. Fylkesmannen eller Deres advokat kan gi nærmere opplysninger om dette. Hvis vedtaket er blitt endret til Deres fordel, kan De etter forvaltningsloven ha krav på å få dekket vesentlige kostnader som har vært nødvendige for å få endret vedtaket. Klageinstansen (jf. rubrikk (4)) vil orientere Dem om retten til å kreve slik dekning.

Klage til Sivilombudsmannen

Hvis De mener at De har vært utsatt for urett fra den offentlige forvaltnings side, kan De klage til Stortingets ombudsmann for forvaltningen (Sivilombudsmannen). Sivilombudsmannen kan ikke selv endre vedtaket, men kan gi sin vurdering av hvordan den offentlige forvaltning har behandlet saken, og om det er gjort eventuelle feil eller forsømmelser. Dette gjelder likevel ikke i saker som er avgjort av Kongen i statsråd. Dersom De nå får Deres klage avgjort i statsråd fordi Kongen er klageinstans, kan De derfor ikke senere bringe saken inn for Sivilombudsmannen.

Særlige opplysninger