

## Refusjonsrapport – insulin detemir (Levemir) til behandling av diabetes type 2 hos pasienter med gjentatte hypoglykemier

### 1 OPPSUMMERING

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

**Medisinsk godkjent indikasjon:** Behandling av diabetes mellitus hos voksne og ungdom og barn i alderen 6 - 17 år.

**Refusjon er søkt med følgende informasjon:** Novo Nordisk søker om refusjon for pasienter med diabetes type 2 med gjentatt hypoglykemier ved behandling med NPH-insulin.

**Bakgrunn:** Novo Nordisk har tidligere søkt om refusjon for pasienter med diabetes type 2 i 2008. Denne søknaden ble avslått av Legemiddelverket i juni 2009.

**Resultat:** Novo Nordisk gjør en enkel analyse av merkostnadene ved bruk av insulin detemir sammenliknet med mereffektene i form av redusert frekvens av hypoglykemier. Redusert frekvens av hypoglykemier omgjøres til QALY vunnet slik at vi får en kostnad per QALY analyse. En grunnleggende forutsetning for Novo Nordisk analyse er at insulin detemir og NPH-insulin har lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier. Legemiddelverket har i sin vurdering lagt avgjørende vekt på denne forutsetningen.

Etter en gjennomgang av forliggende dokumentasjon finner Legemiddelverket det ikke rimelig å forutsette at insulin detemir og NPH-insulin har lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier og ikke modellere de forskjeller som er funnet i studiene. Forutsetningen om lik effekt er usikker og Novo Nordisk analyse muliggjør ikke en vurdering av betydningen av denne usikkerheten for resultatene av analysen. Det er heller ikke dokumentert at mulige forskjeller bla. i HbA1c ikke kan ha avgjørende betydning for legemidlet kostnadseffektivitet. Videre er det heller ikke lagt fram ny dokumentasjon, særlig knyttet til kostnadseffektivitet i subgrupper, som gir grunnlag for å endre konklusjonen i Legemiddelverkets vurdering av den første søknaden om refusjon for pasienter med diabetes type 2.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

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

*Insulin detemir (Levemir) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14 for pasienter med diabetes type 2. 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.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>4</b>
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM.....	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	4
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED INSULIN DETEMIR (LEVEMIR)</b> .....	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV INSULIN DETEMIR (LEVEMIR)</b> .....	<b>5</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	5
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV .....	5
5.2.1	<i>Risiko for hypoglykemi</i> .....	6
5.2.2	<i>Reduksjon i hypoglykemi med insulin detemir</i> .....	6
5.2.3	<i>Livskvalitetstap ved hypoglykemier</i> .....	7
5.3	KOSTNADER .....	8
5.3.1	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i> .....	9
5.4	SENSITIVITETSANALYSER. ....	9
<b>6</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>11</b>
6.1	EN TOTALVURDERING (OG DRØFTING AV SØKNADENS BEGRENSNINGER OG METODESVAKHETER) .....	11
6.1.1	<i>Er det rimelig å anta lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier?</i> .....	11
6.1.2	<i>Håndtering av usikkerhet</i> .....	12
6.1.3	<i>Betydningen av eventuelle forskjeller for resultatene</i> .....	12
6.1.4	<i>Konsistens med tidligere refusjonsvurdering og mangel på ny dokumentasjon</i> .....	13
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>13</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>15</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Novo Nordisk Scandinavia AS		
Preparat:	Levemir		
Virkestoff:	Insulin detemir		
Indikasjon:	Behandling av diabetes mellitus hos voksne og ungdom og barn i alderen 6 - 17 år.		
ATC-nr:	A10AE05		
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	16-04-2007	
	Saksbehandling startet:	23-04-2007	
	Opphold i saksbehandlingen:	0 dager	
	Vedtak fattet:	17-09-2010	
	Saksbehandlingstid:	152 dager	

## 3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Novnordisk søker om refusjon for pasienter med diabetes type 2 med gjentatt hypoglykemier mens de bruker NPH-insulin.

Novo Nordisk har tidligere søkt om refusjon for pasienter med diabetes type 2 i 2008. Denne søknaden ble avslått av Legemiddelverket i juni 2009.

### 3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Det vises til refusjonsrapporten for den første søknaden.

### 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Det vises til refusjonsrapporten for den første søknaden.

## 4 BEHANDLING MED INSULIN DETEMIR (LEVEMIR)

Det vises til refusjonsrapporten for den første søknaden.

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV INSULIN DETEMIR (LEVEMIR)

### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Problemstillingen i søknaden er om reduksjonen i hypoglykemier som insulin detemir gir sammenliknet med NPH-insulin kan forsvare de økte legemiddelkostnadene.

Det finnes flere helseøkonomiske analyser av insulin detemir basert på komplekse langsiktige helseøkonomiske modeller – hvorav også noen for diabetes type 2. Søknaden er imidlertid ikke basert på disse modellene, men på en mer kortvarig enkel analyse. Begrunnelsen for dette er at hypoglykemi ikke var fokus for disse langsiktige modellene og at modellene ofte er veldig komplekse og vanskelige å forstå.

Novo Nordisk gjør en enkel analyse av merkostnadene ved bruk av insulin detemir sammenliknet med mereffektene i form av redusert frekvens av hypoglykemier. Redusert frekvens av hypoglykemier omgjøres til QALY vunnet slik at vi får en kostnad per QALY analyse.

Analysen har 4 trinn:

1. Risiko for hypoglykemier hos pasienter med diabetes type 2 og som behandles med NPH-insulin.
2. Reduksjonen i hypoglykemier ved behandling med insulin detemir sammenliknet med NPH-insulin.
3. Livskvalitetstapet ved hypoglykemier.
4. Behandlingskostnader.

Insulin detemir kan brukes i kombinasjon med perorale antidiabetika eller som basal insulin alene eller sammen med hurtigvirkende insulin tatt ved måltidene. Refusjonssøknaden gjelder pasienter som har problemer med gjentatte hypoglykemier under behandling med NPH-insulin (brev fra Novo Nordisk). Den aktuelle problemstillingen gjelder altså bytte fra NPH-insulin.

### 5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

Legemiddelverkets vurdering legger stor vekt på at Novo Nordisk analyse ikke tar hensyn til effekt på andre parametre enn milde hypoglykemier. Dette vil bli diskutert i kapittel 6. Her vil vi kort omtale noen andre sentrale punkter i Novo Nordisk analyse.

### 5.2.1 Risiko for hypoglykemi

Rate av hypoglykemier hos pasienter med diabetes type 2 som behandles med NPH-insulin ble hentet fra en observasjonsstudie i Storbritannia (United Kingdom Hypoglycemia Study Group) som varte i 9 – 12 måneder (1). Deltakerne ble rekruttert fra 6 spesialistsentre og deltakere med diabetes type 2 ble delt inn i tre grupper: de som ble behandlet med sulfonylurea, de som hadde fått behandling med insulin under 2 år og det som hadde fått behandling med insulin i mer enn 5 år. Studien fokuserte ikke spesielt på pasientgruppen det er søkt refusjon for: pasienter med problemer med hypoglykemier ved behandling med insulin. Resultatene fra studien er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1. Hendelser per personår. Milde hypoglykemier.

	Gjennomsnitt	Median
Over 5 år insulinbehandling	10,2	2,7
Under 2 års insulinbehandling	4,08	1

Raten på 10,2 milde hypoglykemier per år per pasient brukes i analysens hovedalternativ. Dette antallet gjelder for pasienter som har stått på insulinbehandling i mer enn 5 år. For pasienter som har stått på insulin under 2 år fant studien ingen signifikant forskjell fra pasienter kun behandlet med sulfonylurea. Om raten som er brukt er representativ for pasientene det er søkt refusjon for er usikkert. Det er to faktorer som kan trekke i hver sin retning:

1. Pasientene det er søkt refusjon for kan ha stått på insulinbehandling i ulik tid, men en del vil antagelig ha brukt insulin under 5 år noe som gjør at hypoglykemiraten antagelig er overdrevet.
2. På den annen side er dataene hentet fra en studie på alle pasienter, ikke bare de som har særlige problemer med hypoglykemier. Dette kan tendere til å undervurdere raten hypoglykemier.

Hvordan disse to forholdene slår ut samlet er usikkert.

### 5.2.2 Reduksjon i hypoglykemifrekvens med insulin detemir

Novo Nordisk har brukt en relativ risiko for milde hypoglykemier på 0,475 i sin analyse. Dette er oppgitt å være et enkelt gjennomsnitt av studiene til Hermansen (2) og Philis-Tsimikas (3). Hermansen oppgir en relativ risiko på 53 % for enhver hypoglykemi og justert for HbA1c i baseline på 56 %. Philis-Tsimikas oppgir en relativ risiko på 47 % hos pasientene som fikk insulin detemir om kvelden. Gjennomsnittet skal dermed være 50 % og ikke 47,5 % som Novo Nordisk bruker. Tallet fra Philis Tsimikas er for bekreftede hypoglykemier mens Hermansens også inkluderer symptombaserte hypoglykemier.

Det kan stilles spørsmål ved dette valget av studier i og med at fokus i søknaden er pasienter som står på behandling med NPH-insulin, men har problemer med hypoglykemier. De to studiene til Philis-Tsimikas og Hermansen er gjort på pasienter som tidligere ikke har brukt insulin. Det viktige ved meta-analyser er å inkludere like studier og ekskludere de som ikke er sammenliknbare. Dette kan måles ved heterogenitet. Novo Nordisk har ikke gjort noen vurdering av dette. Vi vet dermed ikke om de to studiene er like nok til å slås sammen.

Samtidig er det usikkert om det er andre studier som burde vært inkludert. En meta-analyse gjort for NICE (4) av effekten av detemir vs. NPH-insulin hos pasienter med diabetes type 2 inkluderte 4 studier. To av studiene var studiene til Hermansen og Philis-Tsimikas nevnt over. De to andre studiene ble gjort på pasienter som tidligere hadde stått på insulinbehandling og hvor langtidsvirkende insulin ble gitt i tillegg til korttidsvirkende måltidsinsulin. I den ene studien (5) ble langtidsvirkende insulin gitt en eller to ganger om dagen og i den andre (6) en gang om dagen. Når det gjaldt alvorlig hypoglykemi var det ingen signifikant forskjell mellom detemir og NPH, men det var få hendelser og vidt konfidensintervall. Det var ingen heterogenitet mellom studiene. Når det gjaldt alle hypoglykemier (alvorlige, bekreftede milde og symptomatiske milde) var det signifikant redusert risiko for insulin detemir (RR 0,68 95 % KI 0,54 – 0,86). Det var imidlertid heterogenitet mellom studiene. Den relative risikoen er høyere enn den Novo Nordisk har brukt i sin analyse. Det ser dermed ut til at det er fare for at Novo Nordisk analyse ikke inkluderer alle relevante studier og at risikoreduksjonen for milde hypoglykemier dermed overdrives.

### 5.2.3 Livskvalitetstap ved hypoglykemier

Hypoglykemier kan påvirke livskvaliteten til pasientene kortvarig så lenge de varer men påvirker antagelig særlig livskvaliteten gjennom frykt for hypoglykemier (7). Novo Nordisk analyse benytter nyttetapet knyttet til en hendelse (dvs. at det varige nyttetapet i form av frykt er fordelt på hver enkelt hendelse). Dette er basert på en studie av nyttetapet ved milde symptomatiske hypoglykemier gjort på personer med og uten diabetes i Canada og Storbritannia (8).

Studien ble gjort på 51 personer med diabetes i Canada og 153 personer uten diabetes i Canada og Storbritannia. Nytte ble målt ved direkte måling av time-trade-off (TTO) i personlige intervjuer. Personene verdsatte 4 helsetilstander: diabetes uten hypoglykemier, sjelden hypoglykemi (en gang i kvartalet), regelmessig (hver måned) og ofte (hver uke). I beskrivelsen av hypoglykemitilstandene lå ikke bare frekvens men også kortsiktige symptomer (svimmelhet, hodepine osv) og langvarige konsekvenser (frykt og forsiktighetstiltak som preger hverdagen).

Nyttetapet ved hypoglykemier ble målt ved hjelp av regresjonsanalyser (vanlig minste kvadraters metode og FLogit) der man kontrollerte for alder, kjønn, utdanning, type diabetes, HbA1c og insulindosering. Hos personer i Canada med diabetes fant man et nyttetap per

hypoglykemi på 0,0033 og det er dette tallet som er brukt i analysen til Novo Nordisk. Studien målte nyttetapet ved milde symptomatiske hypoglykemier. Risikoreduksjonen for hypoglykemier ved bruk av insulin detemir er imidlertid basert på milde bekreftede hypoglykemier.

Oppdelingen av frekvens av hypoglykemier i livskvalitetsstudien er ikke på intervallskala, men beskrevet som ukentlig, månedlig og kvartalsvis. Denne inndelingen er antagelig ikke egnet til å beregne nyttetapet ved en hypoglykemi til på en nøyaktig måte. Regresjonsmetoden som er brukt forutsetter at nyttetapet er lineært, dvs. at det er like stort uavhengig av om pasienten har få eller mange hypoglykemier i utgangspunktet. Dokumentasjonen for dette er svak. Man kunne f. eks tenke seg at nyttegevinsten ved å redusere antallet hypoglykemier varierte med antall hypoglykemier pasientene har i utgangspunktet. Dataene om nyttetap ved hypoglykemier synes derfor usikre.

### 5.3 Kostnader

Analysen har et helsetjenesteperspektiv. Analysen ser kun på legemiddelkostnader og antar at alle andre kostnader er like. Det er ikke antatt noen kostnader ved milde hypoglykemier.

Tabell 2. Legemiddelkostnader

	Kostnad per pakke eks mva	Kostnad per IE	Kostnad per dag 40 IE	Kostnad per dag 20 IE	Kostnader per dag 60 IE
Insulatard FlexPen 3x5 ml	293,2	0,20	7,82	3,91	11,73
Insulatard pris per aug 2010	274,72	0,18	7,33	3,66	10,99
Levemir FlexPen 3x5 ml	489,84	0,33	13,06	6,53	19,59
Levemir pris per aug 2010	459,28	0,31	12,25	6,12	18,37

Tabellen viser legemiddelkostnader eks. mva. som Novo Nordisk har brukt i sin analyse. Prisen på begge legemidler har sunket siden Novo Nordisk sendte inn sin søknad og den nye prisen er også vist i tabellen. Prisfallet har ført til at merkostnaden ved bruk av insulin levemir har sunket litt. Med prisen Novo Nordisk har brukt kostet insulin detemir 5,24 kroner mer per dag ved 40 IE, mens merkostnaden nå er 4,92 kroner.

Det er antatt at det brukes lik dose av detemir og insulin detemir. Om dette er tilfelle i klinisk praksis er usikkert. I studien til Philis-Tsimikas var gjennomsnittlig dose 33 IE i gruppen som fikk NPH om kvelden og 37 IE i gruppen som fikk insulin detemir om kvelden (3). Forskjellen var ikke signifikant. Både NPH og insulin detemir kan imidlertid tas om morgenen eller 2 ganger om dagen hvilket kan gi en annen dosering. I studien til Philis-Tsimikas var doseringen i gruppen som fikk insulin detemir om morgenen 43 IE. I studien til Hermansen var dosering av NPH insulin 45 IE per dag mot 65,6 IE for insulin detemir (2). Begge legemidler ble gitt to ganger om dagen. Også i studien til Rosenstock der insulin



detemir ble sammenliknet med insulin glargin brukte pasienter som tok detemir 2 ganger om dagen flere IE enn pasienter som tok detemir 1 gang om dagen (1,0 IE per kg vs. 0,52 IE per kg) (9). CEDAC skriver at i de fleste studiene på type 2 diabetes var detemirdosen høyere enn NPH-dosen selv om forskjellen ikke alltid var signifikant (10). Det er derfor fare for at Novo Nordisk analyse undervurderer doseringsforskjellen og dermed kostnadsforskjellen mellom insulin detemir og NPH-insulin.

### 5.3.1 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Tabell 3. Mereffekt, merkostnader og kostnadseffektivitet ved insulin detemir

	Rate hypoglykemier NPH	RR Levemir	Rate hypoglykemier Detemir	Forskjell i antall hypoglykemier	Nyttetap per hypoglykemi	Nytte gevinst
Effekt	10	0,475	4,75	5,25	0,0033	0,017325
	Pris per enhet NPH	Pris per enhet detemir	IE per dag	Årlig kostnad NPH	Årlig kostnad detemir	Merkostnad
Kostnad	0,20	0,33	40	2854	4768	1914
Kostnad per QALY						110474

Kilde: refusjonssøknaden.

Resultatene av Novo Nordisk analyse er gjengitt i tabell 3. Bruk av insulin detemir gir en årlig gevinst på litt over 5 hypoglykemier beregnet til en nyttegevinst på 0,017. Merkostnaden per år er 1 914 kroner hvilket gir en kostnad per QALY vunnet på ca 110 000 kroner.

Med dagens priser synker merkostnaden per år til litt under 1800 kroner noe som gir en kostnad per QALY vunnet på ca 104 000 kroner.

### 5.4 Sensitivitetsanalyser.

Sensitivitetsanalysene er basert på de opprinnelige prisene.

Beregningen av mereffekt bygger på relativ risiko samtidig som nyttetapet beregnes per hypoglykemi. Dette betyr at kostnadseffektiviteten er avhengig av raten hypoglykemier i utgangspunktet (i NPH-gruppen). Dette er vist i tabell 4.

Tabell 4. Kostnad per QALY ved ulike antall hypoglykemier per år.

Antall hypoglykemier	Kostnad per QALY
2	552 000
4	276 000
6	184 000
8	138 000
12	92 000
20	55 000

Kostnadseffektiviteten er også avhengig av den relative risikoen for hypoglykemier ved behandling med insulin detemir. Ved bruk av laveste, henholdsvis høyeste del av konfidensintervallet (0,35 og 0,65) i studien til Hermansen blir kostnadseffektiviteten henholdsvis 89 000 kroner og 165 000 kroner per QALY vunnet.

Analysens resultater er også følsomme for nyttetapet ved hypoglykemier. Ved 50 % lavere nyttetap øker kostnaden per QALY vunnet til 221 000 kroner mens den synker til 74 000 kroner ved 50 % høyere nyttetap.

Videre er analysens resultater også følsomme for insulindose per dag. Ved insulindose på 20 IE per dag blir kostnad per QALY vunnet 55 000 kroner mens den blir 165 000 kroner ved 60 IE per dag.

Novo Nordisk gjør også to flerveis sensitivitetsanalyser. Den ene er et worst case scenario med 60 IE insulin per dag, hypoglykemirate på 4,08, relativ risiko på 0,65 og 50 % lavere nyttetap per hypoglykemi. Dette gir en kostnad per QALY vunnet på 1,218 mill. kroner. Den andre er et best case scenario med 20 IE insulin per dag, hypoglykemirate på 10, relativ risiko på 0,35 og nyttetap per hypoglykemi på 0,0052. Dette gir en kostnad per QALY vunnet på 28 000 kroner.

Probabilistiske sensitivitetsanalyser er ikke utført.

Samlet sett har analysen svakheter knyttet til inkonsistens i pasientpopulasjonene de ulike dataene er hentet fra og usikkerhet knyttet til utvalg av studier. Det er fare for at rate hypoglykemier i NPH-gruppen og risiko reduksjonen ved bruk av insulin detemir er overvurdert. Livskvalitetstapet knyttet til hypoglykemier er beheftet med stor usikkerhet.

## 6 DISKUSJON

### 6.1 En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)

En grunnleggende forutsetning for Novo Nordisk analyse er at insulin detemir og NPH-insulin har lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier. Denne forutsetningen reiser flere spørsmål som vil bli diskutert under.

#### 6.1.1 Er det rimelig å anta lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier?

Novo Nordisk forutsetter lik effekt på parametre som blodsukkerkontroll (HbA1c), vekt, dosering og alvorlige hypoglykemier. Er dette rimelig antagelser?

La oss først se på dokumentasjonen for effekt på HbA1c. Den relative risikoen for hypoglykemier i analysen hentes fra de to studiene av Hermansen (2) og Philis-Tsimikas (3). Ser vi på effekt på HbA1c i disse studiene var forskjellen i HbA1c ved studieslutt, justert for forskjellene i baseline, 0,1 % i favør av NPH-insulin i studien til Philis-Tsimikas og 0,13 % i favør av NPH-insulin i studien til Hermansen. Ingen av forskjellene var signifikante.

Som vi har sett over kan det stilles spørsmål ved utvalget av studier. En meta-analyse gjort for NICE (4) av effekten av detemir vs. NPH hos pasienter med diabetes type 2 inkluderte 4 studier. Når det gjaldt HbA1c viste meta-analysen 0,07 % lavere HbA1c i NPH-gruppen, men forskjellen var ikke signifikant. Det var ingen heterogenitet mellom studiene. Forskjellen i HbA1c ble brukt i den helseøkonomiske modellen.

Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) har anbefalt at insulin detemir ikke refunderes for pasienter med diabetes type 2, bla. basert på en rapport fra Common Drug Review. I denne rapporten gjøres en meta-analyse basert på 7 studier, hvorav ikke alle er publisert, der man fant at insulin detemir gir statistisk signifikant dårligere effekt på HbA1c enn NPH-insulin (10).

Kunnskapsoppsummering gjort for NICE finner at det ikke var signifikant forskjell i andel pasienter med alvorlig hypoglykemi mellom insulin detemir og NPH-insulin (4). Det var ingen heterogenitet mellom studiene. Når det gjaldt effekt på vekt fant den samme kunnskapsoppsummeringen at de 4 studiene viste at pasienter som brukte insulin detemir la på seg mindre enn pasienter som brukte NPH-insulin – i gjennomsnitt 1,2 kg. Man kunne imidlertid ikke utføre en formell meta-analyse pga for mange manglende standardavvik. I tre av studiene (2, 3, 6) ga insulin detemir signifikant lavere vektøkning.

Som vi så over var det en tendens til at det ble brukt høyere dose insulin detemir enn NPH-insulin i studiene.

Når det gjelder HbA1c, alvorlige hypoglykemier og dosering er det i beste fall usikkert om insulin detemir har samme effekt som NPH-insulin. Når det gjelder vekt synes insulin detemir å gi signifikant lavere vektøkning selv om forskjelle er liten. Det synes dermed ikke rimelig å konkludere med at insulin detemir og NPH-insulin har lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier.

### 6.1.2 Håndtering av usikkerhet.

Som vist i punkt 6.1.1 er effekten av insulin detemir sammenliknet med NPH-insulin på HbA1c, alvorlige hypoglykemier og dosering usikker. Novo Nordisk analyse tar ikke hensyn til denne usikkerheten og vi får dermed ikke gjort noen vurdering av dens betydning for insulin detemirs kostnadseffektivitet. Vurdering av usikkerheten og begrensninger i dokumentasjonen er nødvendig for å vurdere et legemiddels kostnadseffektivitet og vurdere konsekvensene av en usikker beslutning (11). Risikoreduksjonen for hypoglykemier i studiene er oppnådd med mindre forskjeller i reduksjon og sluttverdi i HbA1c. Hvordan effekten på hypoglykemier ville vært hvis effekten på HbA1c hadde vært eksakt lik er usikkert. Novo Nordisk analyse fanger ikke opp korrelasjonen mellom disse to parametrene. CEDAC skriver følgende i sin anbefaling om ikke å refundere insulin detemir for pasienter med diabetes type 2 i Canada: HbA1c og hypoglykemiske episoder bør sees i sammenheng fordi høyere HbA1c nivåer kan føre til lavere insidens av hypoglykemier

### 6.1.3 Betydningen av eventuelle forskjeller for resultatene

Det gjenstår imidlertid et spørsmål om betydningen av eventuelle forskjeller. Kostnadsminimeringsanalyser bør kun gjennomføres når det er rimelig sikkert at legemidlene er så like at det er lite sannsynlig at eventuelle mindre forskjeller vil påvirke kostnadseffektiviteten i betydelig grad.

Her er det to momenter av betydning.

1. Design av studiene. Novo Nordisk har fremholdt at studiene er designet for å gi omtrent lik effekt i HbA1c, i og med at dosering av insulin titreres mot et behandlingsmål om å komme under et visst nivå i HbA1c. Det er imidlertid viktig å huske på at selv om det er en målsetning i studiene å komme under en viss HbA1c grense er det ikke gitt at alle greier det f. eks pga hypoglykemier. Dermed kan det oppstå forskjeller i HbA1c mellom legemidlene selv om målsetningen er å få pasientene under en viss grense. Om pasient og lege velger å utnytte den mulige fordelene insulin detemir kan gi ved å presse HbA1c lavest mulig ned eller å blir stående

på en noe høyere HbA1c, men med mindre hypoglykemier vil være individuelt. Selv om studiene er designet slik at det er et behandlingsmål å komme under en viss grense er det dermed ikke gitt at pasientene i klinisk praksis vil få lik HbA1c med de to legemidlene.

2. Den tidligere søknaden om refusjon av insulin detemir for pasienter med diabetes type 2 viser at kostnadseffektiviteten er følsom for små justeringer i HbA1c. Den tidligere søknaden gjorde en full modellering av kostnadseffektiviteten til insulin detemir ved hjelp av CORE-modellen. Sensitivitetsanalyser viste at modellens resultater var meget følsomme for små justering i effekten på HbA1c.

Designet i studiene tilsier dermed ikke at det ikke vil oppstå forskjeller i HbA1c og resultater fra CORE-modellen viser at det er sannsynlig at slike små forskjeller i betydelig grad vil kunne påvirke legemidlets kostnadseffektivitet.

#### **6.1.4 Konsistens med tidligere refusjonsvurdering og mangel på ny dokumentasjon**

I den forrige vurderingen av insulin detemir ble det lagt vekt på at Legemiddelverket som regel aksepterer og oppfordrer til bruk av statistisk ikke-signifikante effektforskjeller i kostnadseffektivitetsanalysene når data kommer fra gode, relevante kontrollerte studier. Videre skrev Legemiddelverket at det synes inkonsistent å bruke studieverdier for den ene parameteren (hypoglykemier), men endre på den andre effektvariabelen (HbA1c). Det er i den nye søknaden ikke lagt fra dokumentasjon som tilsier at Legemiddelverket bør avvike fra dette prinsippet.

Legemiddelverket i den forrige vurderingen gjorde også betraktninger om kostnadseffektiviteten i subgruppen som ikke oppnådde behandlingsmålet pga hypoglykemier. Det ble imidlertid konkludert med at man ikke ville gi refusjon for en slik subgruppe fordi det var usikkert om insulin detemir var kostnadseffektivt i denne gruppen og pga usikkerheten knyttet til etterlevelse, avgrensning og kontroll av refusjonsvilkår. Det har i den nye søknaden ikke tilkommet ny dokumentasjon som tilsier å endre denne konklusjonen.

## **7 KONKLUSJON**

En grunnleggende forutsetning for Novo Nordisk analyse er at insulin detemir og NPH-insulin har lik effekt på alle andre parametre enn milde hypoglykemier. Denne forutsetningen er imidlertid usikker og Novo Nordisk analyse muliggjør ikke en vurdering av betydningen av denne usikkerheten for resultatene av analysen. Det er heller ikke dokumentert at disse mulige forskjellene bla i HbA1c ikke kan ha avgjørende betydning for legemidlet kostnadseffektivitet. Videre er det heller ikke lagt fram ny dokumentasjon, særlig knyttet til kostnadseffektivitet i

subgrupper, som gir grunnlag for å endre konklusjonen i Legemiddelverkets vurdering av den første søknaden om refusjon for pasienter med diabetes type 2.

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

*Insulin detemir (Levemir) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14 for pasienter med diabetes type 2. 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.

### **Individuell refusjon**

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

Det er utarbeidet særlige retningslinjer for saksbehandlingen av slike søknader, vedlegg 1 til § 5-14 for insulin detemir.

Statens legemiddelverk, 21-09-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Lars Granum  
seniorrådgiver

Pilar Martin  
forsker

## 8 REFERANSER

1. UKHSG. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.
2. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1269-74.
3. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1569-81.
4. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. Jul;14(36):1-248.
5. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):56-64.
6. Fajardo Montanana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med*. 2008 Aug;25(8):916-23.
7. NICE. Technology Appraisal Guidance No. 53: Guidance on the use of long acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine. 2002.
8. Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:73.
9. 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.
10. CADTH. CEDAC final recommendation: Insulin Detemir Resubmission #2. 2009.
11. NICE. Updated guide to the methods of technology appraisal - June 2008. 2008.