

Sanofi-aventis Norge AS  
Prof. Kohts veien 5-17  
Postboks 133  
1325 LYSAKER

Att: Janicke Nevjar

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Saksbehandler:</b>
	25.09.2017	16/08711-10	Camilla Hjelm

## REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 01.07.2016 om forhåndsgodkjent refusjon for insulin glargin (Toujeo) 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.

### Vedtak

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

*Insulin glargin (Toujeo) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 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 premisene for refusjonsvedtaket tilkommer.

### Begrunnelse

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

### Ufyllende begrunnelse

Sanofi har levert inn søknad om forhåndsgodkjent refusjon for insulin glargin (Toujeo) til behandling av diabetes mellitus type 2 (DMT2).

Insulin glargin (Toujeo) og NPH-insulin (Insulatard) er langtidsvirkende insulinanaloger, såkalt basalinsulin.

NPH-insulin administreres i utgangspunktet én gang daglig, men kan administreres to ganger daglig ved behov. Insulin glargin (Toujeo) er godkjent til administrasjon én gang daglig.

### Statens legemiddelverk

Postboks 6167 Etterstad, 0602 Oslo  
Besøksadresse: Strømsveien 96, 0663 Oslo  
post@legemiddelverket.no  
legemiddelverket.no

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

Tlf.: 22 89 77 00  
Kto.: 7694 05 00903  
Org.nr. 974 761 122

Doseringen for insulin glargin (Toujeo) og NPH-insulin (Insulatard) er gjengitt under:

Dosering for insulin glargin (Toujeo):

Toujeo er et basalinsulin til administrasjon én gang daglig, når som helst i løpet av døgnet, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag.

Doseringsregimet (dose og tidspunkt) justeres i henhold til individuell respons.

Dosering for NPH-insulin (Insulatard):

Dosering av Insulatard er individuell og fastsettes i overensstemmelse med pasientens behov.

Legen avgjør om det er nødvendig med én eller to daglige injeksjoner.

I Sanofis initiale innsendelse var det angitt at søknaden var rettet mot voksne med DMT2 som ikke var optimalt behandlet på NPH-insulin. Den helseøkonomiske hovedanalysen var en CUA (kost-nytte-analyse). Det var også sendt inn kostnadsminimeringsanalyser som tilleggsanalyser.

Legemiddelverket mente at denne initiale innsendte søknaden manglet en klar definisjon av hvilken populasjon det ble søkt om refusjon for, i tillegg til at det ikke var samsvar mellom pasientpopulasjonen i de ulike delene av dokumentasjonspakken. Det ble også bedt om ytterligere redegjørelse for sentrale effektdata brukt i CUA. Etter å ha fått ettersendt utfyllende dokumentasjon vurderte Legemiddelverket at effektdataene som gikk inn i CUA var basert på statistiske analyser som Legemiddelverket ikke kunne godta. Legemiddelverket og Sanofi hadde dialog rundt den innsendte tilleggsanalysen som var en kostnadsminimeringsanalyse. I kostnadsminimeringsanalysen inngikk det direkte legemiddelkostnader og administrasjonsutstyr, i tillegg til kostnader knyttet til egenmåling av blodsukker. Legemiddelverket presiserte at alle input-dataene i analysen måtte underbygges av dokumentasjon. Det ble spesifikt trukket frem at ulikt forbruk av forbruksmaterieil for de ulike legemidlene i analysen, ville måtte underbygges av dokumentasjon på at slike ulikheter vil forekomme i klinisk praksis.

Sanofi ønsket å endre sin refusjonssøknad, og sendte 22. juni 2017 inn en revidert søknad.

Denne søknaden er basert på en kostnadsminimeringsanalyse. Pasientpopulasjonen det søkes forhåndsgodkjent refusjon for er insulin-naive pasienter med diabetes mellitus type 2 som skal starte opp med basalinsulin. Det er den reviderte søknaden av 22. juni 2017 som er lagt til grunn for dette vedtaket, og som omtales videre i dette dokumentet.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kostnadsminimeringsanalyse der insulin glargin (Toujeo) sammenlignes med NPH-insulin. Legemiddelverket er enig i at NPH-insulin er relevant komparator ettersom dette er det basalinsulinet som p.t. har forhåndsgodkjent refusjon og som benyttes mest ved behov for basalinsulin ved DMT2.

Legemiddelverket vurderer også at insulin glargin (Toujeo) og NPH-insulin i såkalte «treat-to-target»-studier har vist tilstrekkelig sammenlignbar effekt- og bivirkningsprofil til at en kostnadsminimeringsanalyse kan godtas som helseøkonomisk analyse. Dette innebærer at Legemiddelverket finner det tilstrekkelig dokumentert at legemidlene gir tilsvarende nedgang i HbA1c og tilsvarende bivirkningsprofil ved optimal dosering av de to basalinsulinene. Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreligger relevante direkte sammenlignende studier, men vurderer dette som tilstrekkelig dokumentert blant annet i nettverksmetaanalysen i Freemantle fra 2016 [1].

Kostnadsminimeringsanalysen består av de direkte legemiddelkostnadene samt direkte kostnader til forbruksmaterieil ved administrasjon (nåler) og kostnader knyttet til egenkontroll av blodsukker

(lansetter og blodsukkerstrimler). Kostnadsgrunnlaget og resultatet fra Sanofis hovedanalyse presenteres i Tabell 1 og i Tabell 2 under. I Sanofis hovedanalyse er totalkostnadene ved behandling med insulin glargin (Toujeo) lavere enn ved behandling med NPH-insulin.

De direkte insulinkostnadene er høyere for insulin glargin (Toujeo) enn for NPH-insulin, men dersom kostnader til nåler, lansetter og blodsukkerstrimler inkluderes i analysen, blir kostnaden for behandling med insulin glargin (Toujeo) noe lavere enn behandling med NPH-insulin.

Tabell 1 Forbruk av insulin, nåler, lansetter og strimler i Sanofis hovedanalyse

Preparat	Legemiddel			Nåler		Lansetter		Strimler	
	Kostnader legemiddel		IE/dag	Kostnad	Forbruk	Kostnad	Forbruk	Kostnad	Forbruk
	Pris per pakning	Pris per enhet	Per dag	Per stk	Per uke	Per stk	Per uke	Per stk	Per uke
Toujeo				1,02	7,00	0,53	7,00	4,82	7,00
NPH	274,88	0,18	50,67	1,02	14,00	0,53	14,00	4,82	14,00

Tabell 2 Resultater kostnadsminimeringsanalyse, Sanofis hovedanalyse

Preparat	Sammenligning					Differanse Toujeo- NPH
	Årskostnad					
	Legemiddel	Nåler	Lansetter	Strimler	Total	
Toujeo		369,82	192,19	1 755,94		
NPH	3 391,42	739,65	384,38	3 511,87	8 027,32	

Legemiddelprisen brukt i analysen for insulin glargin (Toujeo) er den prisen Sanofi vil tilby dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon for DMT2 for insulin glargin (Toujeo), den ligger derfor lavere enn maks. AUP. For NPH er maks. AUP for Insulatard brukt.

Forbruket av insulin er basert på gjennomsnittlig forbruk sett i EDITION 3 [2], der det gjennomsnittlige forbruket etter 6 måneder er 59,4 IE/dag for Toujeo og 52,0 IE/dag for Lantus. Forbruket av Lantus fra studiet brukes som et estimat på forbruk av NPH-insulin i den helseøkonomiske analysen. Sanofi bruker ikke disse gjennomsnittsverdiene direkte, men korrigerer for [REDACTED], slik at kostnadssammenligningen er basert på et daglig forbruk på [REDACTED] for Toujeo og på 50,67 IE for NPH-insulin. Legemiddelverket er usikre på om det er rimelig å korrigere enhetene på bakgrunn [REDACTED], men har ikke gått nærmere inn på dette ettersom det har liten betydning for analysens resultat.

Kostnadene til førstelinjebehandling med orale glukosesenkende legemidler (metformin) er antatt like store for insulin glargin og for NPH-insulin, og er ikke inkludert i analysene. Legemiddelverket mener dette er en rimelig antagelse og godtar å utelate disse kostnadene fra analysen.

Kostnadene til forbruksmateriell ved administrasjon av insulin er i Sanofis hovedanalyse basert på at Toujeo gis i én daglig dose, mens NPH-insulin gis to ganger daglig. På bakgrunn av dette er det antatt at forbruket av både nåler, lansetter og blodsukkerstrimler er dobbelt så stort for NPH-insulin som for Toujeo. Legemiddelverket er ikke kjent med at det finnes data over fordelingen av



norske pasienter som bruker NPH-insulin en gang eller to ganger daglig. I de nasjonale retningslinjene [3] er det ingen anbefaling om når man bør administrere NPH-insulin to ganger om dagen fremfor en gang om dagen. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter<sup>1</sup> Legemiddelverket har kontaktet, er at dersom døgndosen overskrider 60 IE daglig vil det være nødvendig å dele dosen på to injeksjoner, og at det da ofte er naturlig å dele dosen på en morgen- og en kveldsdose. Enkelte klinikere har gitt tilbakemelding om at dosen deles i to ved lavere døgndose. Legemiddelverket finner det mest trolig at Toujeo vil være et alternativ både for insulin-naive pasienter som ville brukt en eller to daglig(e) dose(r) NPH-insulin. Legemiddelverket mener det ikke er riktig å anta at *alle* pasienter som bruker NPH- insulin deler dosen opp i to injeksjoner (slik Sanofi har lagt til grunn i sin hovedanalyse), men siden kostnadene knyttet til forbruk av nåler har lite å si for resultatene, har Legemiddelverket ikke endret på det estimerte forbruket av nåler.

Når det gjelder forbruk av lansetter og blodsukkerstrimler, har Sanofi lagt til grunn at det er knyttet en blodsuktermåling til hver injeksjon med insulin. For å underbygge dette henviser Sanofi til de Nasjonale retningslinjene for diabetes [3] og til uttalelser innhentet fra klinikere. Legemiddelverket kan imidlertid ikke se at de Nasjonale retningslinjene for diabetes underbygger at det må utføres like mange daglige blodsuktermålinger som det utføres injeksjoner av basalinsulin hos pasienter med DMT2 i stabil fase av sykdommen. Tvert imot anbefaler retningslinjene at pasienten måler fastende blodsukker daglig, ellers omtales egenkontroll av blodsukker som relevant ved oppstart og titrering av insulin, ved endring av legemiddelbehandlingen og når det er vanskelig å nå behandlingsmålene [3].

Legemiddelverket har også spurt de kliniske ekspertene om de finner det plausibelt med ulikt antall blodsuktermålinger ved bruk av insulin glargin (Toujeo) sammenlignet med NPH-insulin hos den aktuelle pasientpopulasjonen. Majoriteten av disse klinikerne mener antallet daglige blodsuktermålinger ikke vil påvirkes i nevneverdig grad av hvorvidt pasientene bruker NPH-insulin eller insulin glargin (Toujeo) som basalinsulin i stabil fase av sykdommen. En av klinikerne Sanofi har kontaktet anslår imidlertid at antallet blodsuktermålinger vil bli halvert ved bruk av insulin glargin versus NPH-insulin.

Basert på de Nasjonale retningslinjene og tilbakemeldingene fra klinikere, mener Legemiddelverket at det ikke er tilstrekkelig dokumentert at insulin glargin (Toujeo) vil medføre en halvering av antallet blodsuktermålinger hos den aktuelle pasientpopulasjonen sammenlignet med NPH-insulin. Legemiddelverket har fått tilbakemeldinger fra enkelte klinikere om at insulin glargin (Toujeo) kan medføre noe færre blodsuktermålinger enn NPH-insulin, men bortsett fra Sanofis innhentede ekspertuttalelse er det ikke holdepunkter for en så stor forskjell som Sanofi har lagt til grunn i sin analyse.

Dersom forutsetningen om to daglige blodsuktermålinger for NPH-insulin versus en daglig blodsuktermåling for insulin glargin (Toujeo) ikke godtas, blir kostnadene for Toujeo høyere enn for NPH-insulin i den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. Selv i et scenario der █% av pasientene på NPH-insulin gjennomfører to blodsuktermålinger, blir de årlige kostnadene for insulin glargin (Toujeo) høyere enn for NPH-insulin. Legemiddelverket vurderer det imidlertid som mest sannsynlig at andelen er en god del lavere.

---

<sup>1</sup> Legemiddelverket har kontaktet følgende klinikere: Tore Julsrud Berg Oslo universitetssykehus, Kåre I. Birkeland Oslo universitetssykehus, Kristian Fougner, St.Olavs hospital (kun telefonsamtale) og Tor Claudi Nordlandssykehuset.



Det er den angivelige forskjellen i hyppigheten av egenmåling av blodsukker som er den absolutt viktigste parameteren for om behandlingen med insulin glargin (Toujeo) kommer ut som en kostnadseffektiv behandling eller ikke i den innsendte analysen. Legemiddelverket finner at det ikke er belegg for å anta at behandling med insulin glargin (Toujeo), i stedet for NPH-insulin, fører til en halvering av antallet egenmålinger av blodsukker.

### Konklusjon

De direkte kostnadene (insulin og nåler) knyttet til behandling med insulin glargin (Toujeo) er høyere enn for behandling med NPH-insulin (Insulatard). Den viktigste parameteren for kostnadseffektiviteten i den innsendte analysen er hyppigheten av egenmåling av blodsukker.

Legemiddelverket har i tråd med redegjørelsen over vurdert at det ikke er tilstrekkelig dokumentert at bruk av insulin glargin (Toujeo) vil medføre en halvering i antallet blodsuktermålinger versus bruk av NPH-insulin hos insulin-naive pasienter som skal starte opp med basalinsulin. Verken majoriteten av de kliniske ekspertene eller de nasjonale retningslinjene underbygger en så stor forskjell i antallet blodsuktermålinger som det er lagt til grunn i den innsendte helseøkonomiske analysen. I et scenario der █ % av NPH-pasientene gjennomfører to blodsuktermålinger daglig, er de totale kostnadene høyere for insulin glargin (Toujeo) enn for NPH-insulin. Legemiddelverket vurderer det mest sannsynlig at denne andelen er enda lavere, noe som vil medføre enda større forskjell i kostnader knyttet til behandling av Toujeo versus NPH-insulin.

På bakgrunn av dette, mener Legemiddelverket at det ikke er dokumentert at behandling med insulin glargin (Toujeo) sammenlignet med NPH-insulin oppfyller det faglige kriteriet i legemiddelforskriften §14-13 om kostnadseffektivitet for insulinnaive DMT2 pasienter som skal starte opp med insulinbehandling.

### Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

### Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 04.07.2016. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato, og har vært i «klokkestopp» totalt i 184 dager. Dette gir en saksbehandlingstid på 257 dager.

### Individuell refusjon

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

### Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om noe i dette vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en



redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Statens legemiddelverk vil ikke publisere rapporten før klagefristen er utløpt. Påklages avslaget til Helse- og omsorgsdepartementet, vil publisering tidligst skje etter departementets endelige avgjørelse i saken.

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Kristin Svanqvist  
enhetsleder

Christina Sivertsen  
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet: Dersom HOD er mottaker sendes til [postmottak@hod.dep.no](mailto:postmottak@hod.dep.no) Dersom HOD kopimottaker sendes til [Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no](mailto:Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no)  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
[Harald.Lislevand@helsedir.no](mailto:Harald.Lislevand@helsedir.no)  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, [helene.winde@helfo.no](mailto:helene.winde@helfo.no)  
Helseklage v/[joau@helseklage.no](mailto:joau@helseklage.no)

#### Litteraturliste

1. Freemantle, N., et al., *Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis*. BMJ open, 2016. **6**(2): p. e009421.
2. Bolli, G., et al., *New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a*



*randomized controlled trial (EDITION 3)*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2015.  
**17**(4): p. 386-394.

3. Helsedirektoratet. *Diabetes - Nasjonal faglig retningslinje for diabetes*. Available from:  
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>.