

Medicintilskudsnævnet
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

København Ø, den 13. september 2019

Kommentar til Novo Nordisk høringssvar ang. revurdering af tilskud til diabetesmedicin

På baggrund af de indledende høringssvar i forbindelse med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes, finder Sanofi det desværre nødvendigt at kommentere på et antal punkter i Novo Nordisks bidrag hertil.

Sanofi afholder sig sædvanligvis fra at kommentere på andre interessenters indlæg til Medicintilskudsnævnet. Novo Nordisk har imidlertid fremsat en række kommentarer om Sanofis lægemidler – kommentarer, der er vildledende og i strid med EMA og FDAs vejledninger om rapportering fra kliniske forsøg. Det bemærkes, at Sanofi ligeledes har adresseret disse forhold i Sanofis direkte kommunikation med Novo Nordisk, hvilket dog har været uden resultat indtil videre. Vi har med nærværende supplerende indlæg ikke til hensigt at trække Medicintilskudsnævnet ind i en tvist mellem de to virksomheder, men vi er af den opfattelse, at vi har en pligt til at informere nævnet om en række forhold, som kan være af direkte relevans for nævnets vurdering og anbefaling.

Sanofi finder det nødvendigt at kommentere på følgende udsagn fra Novo Nordisks indlæg:

- *Siden da er der rapporteret flere sammenligningsstudier mellem Tresiba® og insulin glargin U100 og insulin glargin U300 (Toujeo®), og som tilsvarende bekræfter, at Tresiba® er forbundet med lavere risiko for hypoglykæmi inden for både type 1- og type 2-diabetes. (s. 6/39)*

Sanofis kommentar:

Der er til dato kun ét publiceret peer review direkte sammenlignende studie mellem Tresiba og Toujeo, nemlig BRIGT.¹ Studiet inkluderer en population af insulin-naive type 2-diabetespatienter. Resultatet viser sammenlignelig glykæmisk kontrol, samme risiko for hypoglykæmi i hele studie- og vedligeholdelsesperioden, men færre tilfælde af hypoglykæmi under titreringsfasen til fordel for Toujeo.

- *CONCLUDE-studiet inkluderede mere end 1.600 tidligere basal-insulinbehandlede type 2-diabetikere og patienter blev randomiseret til enten Tresiba® eller Toujeo® over en 88-uger lang periode for at fastslå, om der er forskel mellem de to basalinsuliner i forhold til risiko for udvikling af hypoglykæmi. (s. 8/39)*

Sanofis kommentar:

CONCLUDE-studiet er oprindeligt designet med en 16-ugers titreringsfase og en 36-ugers vedligeholdelsesfase, altså en oprindelig studieperiode på 52 uger. Under udførelse af studiet opstod der problemer med BG måleapparaturerne, som gav udslag i studieændringer (se vedhæftet Study Protocol Amendment)². Ændringerne medførte bl.a. en ny vedligeholdelsesfase, og altså ikke en egentlig og oprindelig studievarighed på 88 uger. Dette bør der tages højde for ved fortolkning af studiets resultater.

- *Data for både vedligeholdelsesperioden (36 uger) og den fulde periode (88 uger) er rapporteret, og viser, at Tresiba® uanset periode er forbundet med en signifikant lavere risiko for hypoglykæmi sammenlignet med Toujeo®. (s. 8/39)*

Sanofis kommentar:

Der bør ikke laves konkluderende udsagn på baggrund af data, der ikke er publiceret (her henvises igen til CONCLUDE-studiet)², herunder data, der ligeledes ikke har undergået peer review. De eneste tilgængelige resultater for studiet til dato er et abstract fra EASD 2019 program³.

Heraf fremgår det, at studiets primære endepunkt, antal af alvorlige og BG-konfirmerede symptomatiske hypoglykæmiske episoder under vedligeholdelsesfase 2 ikke blev opnået. Novo Nordisk undlader at informere om dette afgørende faktum. Det er i direkte modstrid med EMA og FDAs vejledninger ("EMA CPMP/EWP/908/99: POINTS TO CONSIDER ON MULTIPLICITY ISSUES IN CLINICAL TRIALS"⁴ og "FDA guidance draft 2017: Multiple endpoints in clinical trials – Guidance for industry"⁵) at fremhæve sekundære variabler på betydelig vis, når studiets primære endepunkter ikke blev opnået.

Som angivet i EMAs vejledning, jf. 1. afsnit på s. 1, er den overordnede bekymring med multiplicity, at det kan resultere i falske positive konklusioner og dermed udokumenterede anprisninger for effekten af et lægemiddel, hvis ikke forholdet om multiplicity håndteres korrekt. Det følger af EMAs vejledning, jf. afsnit 3.2 på s. 6, at "*significant effects in [secondary] variables can be considered for an additional claim only after the primary objective of the clinical trial has been achieved and if they were part of the confirmatory strategy*". En tilsvarende regel findes ligeledes i FDAs vejledning, jf. linje 405 i afsnit 2 på s. 10, hvoraf det følger, at "*positive results on secondary endpoints can be interpreted only if there is a demonstration of an effect with the primary endpoint family*".

- *Over 88 uger og på tværs af alle hypoglykæmi-endepunkter ("samlet hypoglykæmi", "natlig hypoglykæmi" og "alvorlig hypoglykæmi") var Tresiba® forbundet med signifikant færre tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med Toujeo®, mens der i vedligeholdelsesperioden (36 uger) var signifikant færre alvorlige og natlige tilfælde af hypoglykæmi, mens samlet hypoglykæmi var numerisk lavere med Tresiba®. (s. 8/39)*

Sanofis kommentar:

Igen er det vigtigt at gøre opmærksom på studieændringen (CONCLUDE-studiet)². Kun de sidste 36 uger blev gennemført med velfungerende BG apparaturer, hvilket resulterer i begrænsninger, når studieresultaterne skal fortolkes. I vedligeholdelsesperioden (periode 2 – de

sidste 36 uger af studiet) så man ingen statistisk forskel, hvad angik samlet hypoglykæmi, der netop var studiets primære endepunkt. Med henvisning til EMA- og FDA-vejledningerne nævnt ovenfor kan de efterfølgende resultater for alvorlig og natlig hypoglykæmi ikke betragtes som signifikante.^{2,3}

- *Det er Novo Nordisk vurdering at ovenstående nye kliniske studier for Tresiba®, SWITCH-1, SWITCH-2, DEVOTE, CONCLUDE, nu i tillæg til BEGIN-studieprogrammet bekræfter Tresiba®s kliniske fordele overfor insulin glargin-familien indenfor både type 1- og type 2-diabetes. Der er på tværs af studierne vist et konsekvent billede af, at Tresiba® er forbundet med signifikant færre tilfælde af klinisk relevant hypoglykæmi, især natlig hypoglykæmi, men også samlet hypoglykæmi og alvorlig hypoglykæmi indenfor stadig flere kliniske studier. Derudover er det konsekvent vist, at denne forskel i hypoglykæmi forekommer i vedligeholdelsesperioden hvor patienten er titreret til mål og derfor drager nytte af Tresiba®s lavere variabilitet. (s. 9/39)*

Sanofis kommentar:

Sanofi finder det nødvendigt at pointere, at Lantus® og Toujeo® er at betragte som to forskellige insulinpræparater grundet den manglende bioækvivalens mellem de to insuliner. Dette er bekræftet af myndigheder både i EU og USA, og grunden til, at de to har forskellige produktnavne^{6,7}

Der er efter Sanofis overbevisning ikke tegnet et konsekvent billede af Tresibas kliniske forskelle overfor Toujeo, idet der til dato kun er ét publiceret peer review direkte sammenlignende studie mellem de to, nemlig BRIGHT¹-studiet, som netop konkluderer, at der er sammenlignelig glykæmisk kontrol, samme risiko for hypoglykæmi under hele studieperioden og vedligeholdelsesperioden mellem Tresiba og Toujeo, men en lavere risiko for hypoglykæmi under titrering til fordel for Toujeo.

Endvidere bør study amendment² på CONCLUDE-studiet, når det bliver publiceret, tages i betragtning, inden resultaterne fortolkes.

- *Da insulinbehandling er livslang for type 1-diabetikere, og tilsvarende for type 2-diabetikere over tid i takt med deres sygdom forværres, vil det alt andet lige være data generet fra vedligeholdelsesperioden (efter endt op-titrering), som man bør vælge at lægge særlig vægt på, når man vurderer forskelle mellem basalinsuliner. Tresiba® viser som anført i afsnittet ovenover, en konsekvent større reduktion af klinisk relevant hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin U100 indenfor type 1-diabetes og alle patientgrupper indenfor type 2-diabetes, drevet af forskelle genereret i vedligeholdelsesperioden, mens det også er vist i et direkte sammenligningsstudie overfor Toujeo® hos tidligere basal-insulinbehandlede patienter med type 2-diabetes. (s. 9/39)*

Sanofis kommentar:

Vægtning af vigtigheden mellem vedligeholdelses- og titreringsfase er et spørgsmål om fortolkning. Sanofi anser begge faser som vigtige i forbindelse med insulinbehandling. I klinisk praksis er hypoglykæmi en almindelig barriere for insulintitrering, adhærens og opnåelse af glykæmisk mål⁸⁻¹⁰. Frygten for hypoglykæmi er ofte identificeret både af behandlere og patienter som en vigtig barriere for optimal insulintitrering¹¹, og den glykæmiske kontrol på kort sigt er ofte en indikator for glykæmisk kontrol på længere sigt⁵. Endvidere er der ligeledes

observeret en sammenhæng mellem risiko for hypoglykæmi i de første 3 måneder efter insulin-opstart og risikoen på længere sigt (de næste 3-24 måneder).⁵

- *Toujeo® er en opkoncentreret version af insulin glargin U100 med lavere biotilgængelighed, hvilket i kliniske studier kommer til udtryk ved 11-20% højere insulindosis sammenlignet med insulin glargin U100 efter 52 uger samt mindre risiko for hypoglykæmi i titreringsfasen, formodentlig forårsaget af en forskel i insulindosis eftersom samme titreringsalgoritme anvendtes. Ved terapeutisk dosis og længerevarende behandling med Toujeo®, er der ikke evidens for, at Toujeo® reducerer antallet af klinisk relevante tilfælde af hypoglykæmi (< 3,0 mmol/L) indenfor hverken type 1-diabetes eller blandt de 3 forskellige type 2-diabetespopulationer eller metaanalyser, som Toujeo® er undersøgt i overfor insulin glarginU100. (s. 9/39)*

Sanofis kommentar:

Sanofi finder det nødvendigt at understrege, at den glykæmiske kontrol mellem de to arme (Lantus vs. Toujeo) i ovenfor nævnte EDITION¹²⁻¹⁴ studier under titreringsfasen er ens. Vi anser det derfor for usandsynligt, at forskellen i biotilgængelighed er årsagen til forskellen i hypoglykæmi mellem Lantus og Toujeo, idet det sandsynligvis beror på Toujeos længere optagelseshastighed og derved lavere variabilitet. Dette ses også i H2H-studiet mellem Tresiba og Toujeo, hvor der igen ses en lavere risiko for hypoglykæmi under titrering, men en sammenlignelig glykæmisk kontrol de to studiearme imellem.¹

De ovenfor omtalte EDITION¹²⁻¹⁴ studier er designet tilbage i 2010 med de hypoglykæmiske endepunkter < 3.9 mmol/L for øje. Dette var på daværende tidspunkt anbefalingen fra ADA (2005)¹⁶, og igen i 2013¹⁷. I 2017 kom den nyeste *joint statement* fra ADA/EASD¹⁸, der anbefaler 3 levels af hypoglykæmi. Level 1 – en glucose-alert-værdi < 3.9 mmol/L, Level 2 – en glucoseværdi < 3.0 mmol/L og Level 3 alvorlig hypoglykæmi. Både < 3.9 mmol/L og 3.0 mmol/L er opgjort i alle EDITION-studier, trods det, at endepunkterne beror på < 3.9 mmol/L, ses en signifikant forskel efter 12 måneder på overall hypoglykæmi-incidens < 3.0 mmol/L til fordel for Toujeo¹².

- *Den indirekte netværksmetaanalyse fra Sanofi har for det første kun inddraget 26 ugers data for Toujeo® vs. insulin glargin U100, hvilket er problematisk af flere årsager, eftersom Toujeo® har en lavere biotilgængelighed og derved mindre risiko for hypoglykæmi under titreringsfasen. (s. 10/39)*

Sanofis kommentar:

Sanofi anser det som usandsynligt, at den lavere biotilgængelighed på Toujeo er direkte årsag til den lavere forekomst af hypoglykæmier under titrering, idet vi igen må fremhæve, at der ikke er signifikant forskel i glykæmisk kontrol under titreringsfasen¹²⁻¹⁴.

- *Nye kliniske resultater for Tresiba® viser sammenlignet med både insulin glargin U100 (SWITCH-1, SWITCH-2, DEVOTE) og Toujeo® (CONCLUDE-studiet), at Tresiba® konsekvent reducerer risikoen for klinisk relevant hypoglykæmi indenfor type 1- og type 2-diabetes. Disse resultater er drevet af forskelle genereret i vedligeholdelsesperioden, modsat Toujeo® hvor der kun ses en initial forskel under titreringsfasen. (Summary, s. 13/39)*

Sanofis kommentar:

Tresiba viser ikke konsekvent en reduceret risiko for hypoglykæmi vs. Toujeo. Igen må vi fremhæve, at det endnu ikke offentliggjorte CONCLUDE-studie ikke nåede sit primære endepunkt, og at det eneste publicerede H2H-studie mellem de to insuliner BRIGHT¹ netop viser en sammenlignelig glykæmisk kontrol, sammenlignelig risiko for hypoglykæmi i hele studie- og vedligeholdelsesperioden, men en lavere forekomst af hypoglykæmi under titrering med Toujeo. Det anses ikke for at være sandsynligt, at biotilgængeligheden kan være årsag til forskellen i hypoglykæmi under titrering, idet den glykæmiske kontrol ikke er forskellig mellem de to arme i studiet¹⁵.

Vi håber, at ovennævnte kommentarer kan være jer behjælpelige i den videre proces med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes.

Med venlig hilsen

Sanofi A/S



Rasmus Schädler Villemoes

General Manager Primary Care

Mobil: +45 6043 2244

rasmus.villemoes@sanofi.com

Referencer:

1. Diabetes Care 2018 Oct; 41(10): 2147-2154. <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>
2. Journal of Diabetes Science and Technology 2019, Vol. 13(3) 498–506
<https://doi.org/10.1177%2F1932296819841585>
3. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/reduced-risk-of-hypoglycaemia-and-lower-hba1c-with-degludec-compared-to-glargine-u300-in-insulin-treated-patients-with-type-2-diabetes-db1e308c-1dc0-4084-ae26-3c75527bc3d3>
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf
5. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/multiple-endpoints-clinical-trials-guidance-industry>
6. Lantus Produktresumé
7. Toujeo Produktresumé
8. Ahrén B. Vasc Health Risk Manag 2013;9:155-63.
9. Peyrot M, et al. Diabet Med 2012;29:682-9
10. Russell-Jones D, et al. Diabetes Obes Metab 2018;20:488-9
11. Berard L, et al. Diabetes Obes Metab 2018;20:301-8
12. Diabetes Obes Metab. 2018;20:541–548
13. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 835–842, 2015
14. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 1142–1149, 2015
15. Diabetes Care, Volume 28, 5, may 2005
<https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/28/5/1245.full.pdf>
16. Diabetes Care 36:1384-1395, 2013
17. Diabetes Care 2017;40:155-157, DOI:10.2337/dc16-2215