

Rådet avholdt 12. april 2021 møte hvor sak R0720: Bookingbrev for Toujeo (insulin glargin 300 E/ml), Sanofi-Aventis AS, ble behandlet

Klager: Novo Nordisk Norway AS

Innklaget: Sanofi-Aventis AS

Tilstede var Rådets medlemmer Ane R Breivega (leder), Erik Hjelvin, Roar Dyrstad, Eddy Kjær, Sissel Frønes og Ketil Arne Espnes.

Rådets sekretariat var til stede ved Lars Alnæs. Partene var gitt anledning til å være tilstede og redegjøre for sitt syn på saken. Begge partene avstod fra å møte.

Bare Rådets medlemmer var tilstede under Rådets drøfting og avgjørelse av saken.

1. HVA SAKEN GJELDER

Saken gjelder reklame i form av et bookingbrev for legemidlet Toujeo® (insulin glargin 300 E/ml) som er sendt til helsepersonell høsten 2020. Toujeo er et legemiddel for behandling av diabetes mellitus hos voksne. Legemidlet markedsføres av Sanofi-Aventis.

Novo Nordisk har gjort gjeldende at reklamen er utformet i strid med legemiddelforskriften kapittel 13 og med LMIs bransjeregulering. Sanofi-Aventis avviser at det foreligger regelbrudd.

Den aktuelle reklamen ligger vedlagt denne avgjørelsen som Vedlegg 1. Reklamen beskrives nærmere i punkt 3 nedenfor.

2. RÅDETS KOMPETANSE

Rådets kompetanse (myndighet) følger av Rådets vedtekter punkt 2.4 nr 1: «Rådet skal treffe avgjørelse ved påstand om brudd på Samarbeidsavtalen mellom Dnlf og LMI av 22. desember 1999, LMIs Bransjeregler, og andre bransjeinterne regler og retningslinjer». Rådet vurderer ikke direkte hvorvidt det foreligger brudd på legemiddelforskriften kapittel 13.

Rådet vil vurdere denne saken i henhold til LMIs bransjeregler.

3. BESKRIVELSE AV DEN AKTUELLE REKLAMEN

Den aktuelle reklamen består av to A4-sider, jf. Vedlegg 1.

På side 1 er det en midtstilt heading med logo, produktnavnet «Toujeo», varemerket «DoubleStar» og virkestoffangivelse insulin glargine 300 U/ml.

Under headingen følger hovedoverskriften med store fete bokstaver i et grønt felt; «KAN VALG AV INSULIN HA BETYDNING FOR DINE TYPE 2 DIABETES PASIENTER MED NEDSATT NYREFUNKSJON?».

Under følger tekstavsnitt som omfatter de påstandene denne saken gjelder:

I den første randomiserte kontrollerte kliniske studien med direkte sammenligning av Toujeo og degludec 100 E/ml fant man hos insulin-naive type 2 diabetes pasienter¹:

- *Sammenlignbar reduksjon i HbA1c¹*
- *Lik forekomst av hypoglykemier gjennom hele studieperioden¹*
- *Færre tilfeller av bekreftede hypoglykemier i titeringsfasen med Toujeo vs. degludec 100E/ml¹*
- *I en predefinert subanalyse i studien fant man at Toujeo viste større reduksjon i HbA1c og sammenlignbar forekomst av hypoglykemier hos pasientene med eGFR < 60 vs. degludec 100E/ml²*

Referansene angis som følger:

1. *Rosenstock J et al. Diabetes Care. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care 2018 Oct; 41(10): 2147-2154. 2018;41:2147–2154.*
2. *Haluzik M et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. Diabetes Obes Metab. 2020 Aug;22(8):1369-1377.*

Det gis kontaktinformasjon med bilde av kontaktperson for de som ønsker å booke et møte.

Reklamen inneholder videre indikasjon, kontraindikasjoner, vanligste bivirkninger og forsiktighetsregler, noter med referanser til SPC og Felleskatalogtekst, samt informasjon om refusjonsberettiget bruk og en QR-kode for video av studieresultater. Nederst på side 1 følger kontaktinformasjon for Sanofi-Aventis samt firmalogo.

Side 2 i reklamen fremstår å være Felleskatalogteksten i sin helhet.

4. PARTENES SYNSPUNKT

4.1 Klagers syn

Klager mener at påstanden «*I en predefinert subanalyse i studien fant man at Toujeo viste større reduksjon i HbA1C og sammenlignbar forekomst av hypoglykemier hos pasientene med eGFR*» er

- i strid med LMIs bransjeregler punkt 8.4 (Nøyaktig, balansert, sannferdig, objektiv og komplett) ved at vesentlige forbehold i sub-analysen (referansen) er utelatt i gjengivelsen i reklamen. Reklamen er egnet til å villed.
- i strid med LMIs bransjeregler punkt 8.12 (Sammenlignende reklame) som sier at kun studier som er gjennomført i den hensikt å påvise en forskjell kan brukes til sammenligninger av Legemidlers effekt og/ eller sikkerhet.
- i strid med LMIs bransjeregler punkt 8.1 (ikke i samsvar med SPC, og utdyper heller ikke SPC)

Klager mener videre at påstanden «*Færre tilfeller av bekreftede hypoglykemier i titeringsfasen med Toujeo vs. degludec 100 E/ml.*» er strid med rådsavgjørelse fra 18. mars 2019.

4.2 Innklagedes syn

Innklagede bestrider klagers syn. Innklagede viser til at reklamen er basert på BRIGHT som er en randomisert og kontrollert head-to-head studie. Påstandene i reklamen må sees i sammenheng. Påstanden om at Toujeo viste større reduksjon i HbA1C og sammenlignbar forekomst av hypoglykemier hos pasientene med eGFR < 60 vs. degludec 100E/ml utgjør hovedkonklusjon i referanseartikkelen som er publisert i et anerkjent peer-reviewed tidsskrift. De vesentlige forbehold i sub-analysen som klager viser til, er ikke nødvendige å ta med. Det foreligger ikke brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.4

Innklagede viser til at BRIGHT er en sammenlignende studie og at resultatene ikke er tilfeldige funn. Innklagede gjør gjeldende at sammenligning av langtidsvirkende basalinsuliner effekt på HbA1c, inkludert hos pasienter med økende grad av nyresvikt, er en utdypning av informasjonen oppgitt i SPC.

Innklagede bestrider også anførsel om at påstanden «Færre tilfeller av bekreftede hypoglykemier i titreringsfasen med Toujeo vs. degludec 100 E/ml.» er strid med rådsavgjørelse fra 18. mars 2019.

5. RÅDETS VURDERING

Det er klart at saken gjelder «reklame» for legemiddel slik begrepet er definert i LMIs bransjeregler punkt 1.13. Legemidlet er reseptpliktig, og det er dermed reglene om reklame for reseptpliktig legemiddel som kommer til anvendelse.

5.1 Spørsmål om tilstrekkelig forbehold, LMIs bransjeregler punkt 8.4

Rådet vil først vurdere klagers anførsel om at påstanden «I en predefinert subanalyse i studien fant man at Toujeo viste større reduksjon i HbA1C og sammenlignbar forekomst av hypoglykemier hos pasientene med eGFR<60 vs. degludec 100E/ml» er i strid med LMIs bransjeregler punkt 8.4.

Klager anfører at vesentlige forbehold i sub-analysen (referansen) er utelatt i gjengivelsen i reklamen, og at reklamen således er egnet til å villed.

Rådet viser til at det er et grunnleggende krav at all legemiddelreklame skal være sannferdig. Reklame skal være sannferdig både i betydningen at det som står i reklamen skal være riktig, men også at reklamen skal etterlate et «sant budskap», dvs. at det budskap reklamen etterlater skal være etterrettelig i forhold til de aktuelle vitenskapelige kilder. Dette kommer tydelig til uttrykk i LMIs bransjeregler punkt 8.4 første og andre avsnitt som lyder:

Reklame for Legemidler må være nøyaktig, balansert, sannferdig og objektiv samt tilstrekkelig komplett til å gjøre mottakeren i stand til å danne seg en egen mening om det aktuelle Legemidlets terapeutiske verdi.

Reklamen skal baseres på en ferskest mulig evaluering av vitenskapelig materiell og klart reflektere dette materialet. Den må ikke fordreie, urettmessig fremheve, utelate eller på noen annen måte villed.

Reklamen må vurderes som helhet; hva slags budskap etterlater denne reklamen. Rådet merker seg i denne sammenheng den fremtredende overskriften «KAN VALG AV INSULIN HA BETYDNING FOR DINE TYPE 2 DIABETES PASIENTER MED NEDSATT NYREFUNKSJON?» I nær tilknytning til produktnavnet «Toujeo» stilles her et retorisk spørsmål som leseren, etter Rådets oppfatning, umiddelbart vil forvente at skal besvares med «ja». Allerede ved overskriften skapes det dermed en forventning om at Toujeo vil være fordelaktig for type 2 diabetes pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

De tre første kulepunktene er påstander hentet direkte fra BRIGHT-studien. Hovedfunnene i BRIGHT-studien gjengis i kulepunkt 1 og 2. Hovedkonklusjonen er at de to legemidlene har sammenlignbar reduksjon i HbA1c og lik forekomst av hypoglykemier gjennom hele studieperioden. Hovedkonklusjonen i BRIGHT-studien er med andre ord at det *ikke er noen* signifikante forskjeller mellom de to produktene.

Det fjerde kulepunktet, som inneholder den omstridte påstanden, er hentet fra en separat publikasjon om en av seks prespesifiserte subanalyser av BRIGHT.

Klager viser til at den aktuelle sub-analysen inneholder følgende reservasjon:

“This subgroup analysis of BRIGHT is limited as it was not a dedicated prospective trial in people with CKD (Chronic kidney disease), although the analysis of HbA1c change by renal function sub-group was pre-planned..... The number of patients in each subgroup was not controlled, and subsequently there were substantially fewer patients in the <60 mL/min/1.73 m² group than the ≥90 mL/min/1.73m²group (96 vs. 467). The lack of randomization by renal subgroup also means that baseline characteristics that may have differed between subgroups were not controlled for in this.”

Ifølge klager fremkommer ikke denne reservasjonen i reklamen.

Innklagede mener at det fremkommer tydelig av reklamen at dette er en predefinert subgruppeanalyse av BRIGHT-studien.

Rådet er enig i at det fremkommer av reklamen at det er en predefinert subgruppeanalyse. Etter Rådets vurdering fremkommer det imidlertid ikke tydelig av reklamen hva slags betydning dette har for påstanden. Etter Rådets vurdering fremstilles de fire påstandene i reklamen som likeverdige. Sett i sammenheng også med den fremtredende hovedoverskriften, drøftet foran, og hovedkonklusjonen i BRIGHT-studien som er at det *ikke er* noen signifikante forskjeller mellom de to produktene, er Rådet enig med klager i at reservasjonen knyttet til sub-analysen må fremkomme langt tydeligere dersom påstanden skal benyttes i reklame.

Rådet finner også grunn til å påpeke at dersom påstanden skal benyttes i reklame, må det også fremkomme klart *hvor stor* reduksjon i HbA1C og sammenlignbar forekomst av hypoglykemier det er snakk om. Det bare å referere til en «*større reduksjon*» er etter Rådets mening verken «*nøyaktig*», eller «*tilstrekkelig komplett til å gjøre mottakeren i stand til å danne seg en egen mening om det aktuelle Legemiddels terapeutiske verdi*».

Rådets konklusjon er at det foreligger brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.4.

5.2 Spørsmål om sammenlignende reklame, LMIs bransjeregler punkt 8.11

Rådet vil så ta stilling til klagers påstand om at reklamen er i strid med LMIs bransjeregler punkt 8.11 (tidligere punkt 8.12) som gjelder sammenlignende reklame. Bransjereglene punkt 8.11 lyder:

Sammenlignende Reklame må ikke være misvisende og må være basert på sammenlignbare og relevante egenskaper ved produktene. Både eget og konkurrenters preparater må være fremstilt på en balansert, rettferdig og objektiv måte.

Sammenlignende reklame er en reklameform som kan ha høy informasjonsverdi dersom den baserer seg på etterrettelig bruk av tilstrekkelig solid vitenskapelig dokumentasjon. Når en konkurrents produkt omtales i den hensikt å fremme bruk eller salg av eget produkt, kreves at både eget og konkurrentens produkt skal være fremstilt på en balansert, rettferdig og objektiv måte.

Klager viser til veiledning til LMIs bransjeregler punkt 8.11, som sier at kun studier som er gjennomført i den hensikt å påvise en forskjell kan brukes til sammenligninger av legemidlers effekt og/ eller sikkerhet. Det er ikke tillatt å fremstille egne sammenligninger eller tilfeldige funn som et studieresultat. Sammenligning av klinisk effekt og/eller sikkerhet skal som hovedregel bare gjøres ved å presentere data fra direkte sammenlignende randomiserte kliniske studier. Utover dette kan

metaanalyser eller oversiktsartikler som presenterer forskjeller i klinisk effekt eller sikkerhetsprofil kun benyttes dersom de støtter data fra direkte sammenlignende studier.

Klager mener at den aktuelle subgruppeanalysen ikke oppfyller dette kravet.

Innklagede viser til at BRIGHT-studien nettopp er designet som en randomisert og kontrollert head-to-head studie hvor man direkte sammenligner de to insulinene Toujeo (insulin glargine 300 units/mL) og insulin degludec 100 units/mL for å vise en forskjell i HbA1c (effekt) og bl.a. hypoglykemiforekomst (sikkerhet). Analysene av subgrupper var predefinerte i studien. Resultatene er således ikke tilfeldige funn, men en planlagt analyse av en direkte sammenlignende RCT.

Rådet viser til at BRIGHT-studien er en randomisert og kontrollert head-to-head studie hvor man direkte sammenligner legemidler. Dette gjelder imidlertid ikke subgruppeanalysen hvor man ikke har kontroll på ulikheter ved baseline, og således ikke har grunnlag for en slik konklusjon. Etter Rådets vurdering går også reklamen lenger i sammenligningen enn subgruppeanalysen gir grunnlag for når reklamen konstaterer at det «er» forskjell i reduksjon i HbA1c. Subgruppeanalysen er langt mindre bastant i sin omtale; forfatterne bemerker at ytterligere undersøkelser er nødvendige for å bekrefte resultatene fra subanalysen for å avgjøre om insulin glargin 300 E/ml kan tillate mer effektiv glykemisk behandling i denne sårbare populasjonen.

Rådets konklusjon er at det foreligger brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.11.

5.3 Spørsmål om samsvar med SPC, LMIs bransjeregler punkt 8.1.

Rådet vil så vurdere klagers påstand om at reklamen ikke er i samsvar med SPC, og heller ikke utdyper SPC (LMI bransjeregler 8.1).

Bestemmelsen i punkt 8.1 siste avsnitt lyder:

Reklamen skal være datert og samsvare med SPC.

Innklagede bestrider brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.1. Innklagede viser til at BRIGHT-studien, inkludert den predefinerte renale subanalysen, er i samsvar med SPC selv om studien ikke eksplisitt er beskrevet i Toujeo SPC.

Bestemmelsen i punkt 8.1 må sees i sammenheng med bransjereglens punkt 4.2 som utdyper kravet om samsvar med SPC. Bestemmelsen slår fast at

Det er tillatt å benytte utsagn som ikke inngår i SPC eller er utledet fra SPC dersom disse utsagn supplerer opplysningene i godkjent SPC ved at de:

- a. bekrefter eller presiserer disse opplysningene*
- b. er forenlige med SPC*
- c. ikke forvrenger eller forvansker opplysningene i godkjent SPC*

Veiledningen til bransjereglens punkt 4.2, sier at

Som hovedregel vil det være i samsvar med SPC å gjengi resultater fra studier som er beskrevet i SPC kapittel 5.1 (farmakodymaniske egenskaper), samt supplerende studier (inkludert studier fra klinisk praksis, fase 4 studier, som f.eks. ikke-intervensjonsstudier/registerstudier) der primærresultatene/konklusjonen samsvarer med SPC. Det må ved presentasjon av slike supplerende studier fremgå med tydelighet hvilken pasientpopulasjon

og hvilket studiedesign som presenteres. Det må også opplyses om eventuell annen informasjon som er nødvendig for å forstå resultatene.

Under spesielle populasjoner i Toujeo SPC er det angitt at Toujeo kan brukes hos eldre personer og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på resultatene fra de kliniske studiene som inngår i SPC, er sikkerhetsprofilen til Toujeo hos eldre pasienter og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon omtrent lik med sikkerhetsprofilen til den generelle populasjonen. Det er anført at man skal justere dosen hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Toujeo kan således brukes for senkning av blodglukose også for pasienter med diabetes og redusert nyrefunksjon. En studie som BRIGTH hvor man sammenligner ulike langtidsvirkende basalinsuliners effekt på HbA1c, inkludert hos pasienter med økende grad av nyresvikt, er dermed en utdypning av informasjonen oppgitt i SPC.

Rådet vurderer at BRIGTH-studien kan klassifiseres som en slik supplerende studie. Det er etter Rådets vurdering ikke manglende samsvar med SPC som er problematisk med denne reklamen.

Rådets konklusjon er at det ikke foreligger brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.1.

5.4 Spørsmål om reklamen er i strid med rådsavgjørelsen 18 mars 2019

Rådet vil så ta stilling til klagers anførsel om at påstanden i kulepunkt 3; «*Færre tilfeller av bekreftede hypoglykemier i titreringsfasen med Toujeo vs. degludec 100 E/ml.*», er strid med rådsavgjørelse fra 18. mars 2019.

I denne tidligere avgjørelsen vurderte Rådet en rekke påstander knyttet til reklame for Toujeo, blant annet følgende påstand basert på BRIGTH-studien «*Toujeo gav mindre hypoglykemi gjennom hele døgnet i titreringsperioden vs. Tresiba*»..

Fra Rådets avgjørelse hitsettes:

«Rådet vil så ta stilling til påstanden fra BRIGTH-studien «Toujeo gav mindre hypoglykemi gjennom hele døgnet i titreringsperioden vs. Tresiba». Påstanden er plassert i tekstboksen lengst til høyre. Denne inneholder påstander hentet fra det vitenskapelige arbeidet Rosenstock et al. som er en randomisert kontrollert head-to-head studie som sammenlikner Toujeo med Tresiba i en populasjon med insulin-naive pasienter med type 2-diabetes, dvs pasienter som ikke tidligere har fått insulin som behandling for sin diabetes type 2.

Studiens resultat presenteres slik under Conclusions:

Gla-300 and IDeg-100 provided similar glyceemic control improvements with relatively low hypoglycemia risk. Hypoglycemia incidence and rates were comparable with both insulins during the full study period but lower in favor of Gla-300 during the titration period. The choice between these longer-acting basal insulins may be determined by factors such as access and cost, alongside clinical considerations.

Studien viser med andre ord at Toujeo og Tresiba «provided similar glyceemic control improvements with relatively low hypoglycemia risk». Resultatene "were comparable" gjennom hele studieperioden, men lavere i favør Toujeo i titreringsperioden.

Påstanden «Toujeo gav mindre hypoglykemi gjennom hele døgnet i titreringsperioden vs. Tresiba» er således isolert sett riktig. Spørsmålet er imidlertid om den oppfyller kravet om «ikke fordreie, urettmessig fremheve, utelate eller på noen annen måte villede.», jf. LMIs bransjeregler punkt 8.4.

Den aktuelle studien undersøker pasientene over en 24-ukers periode, og finner at det er lav risiko for hypoglykemi for begge legemidlene i den studerte populasjonen og at den er lik for begge legemidlene i hele studieperioden. Når dette resultatet utelates, og Sanofi i stedet fremhever et delresultat i reklamen, er reklamen ikke i samsvar med LMIs bransjeregler punkt 8.4 og 8.12.

Det er videre slik at BRIGHT-studien er utført på insulin-naive pasienter. Dette er imidlertid ikke fremhevet i reklamen. Slik påstanden fremstår i reklamen er den absolutt. Det opplyses riktignok i referansen til overskriften, ikke til påstanden, at studien er utført «in insulin-naive type 2 diabetes». På samme måte som over, vurderer Rådet at dette ikke er tilstrekkelig klart»

Innklagede bestrider at det foreligger brudd på denne avgjørelsen. Innklagede har i den nåværende innklagede reklame oppgitt informasjonen for begge insulinene før delresultatet oppgis: Det primære endepunktet fra BRIGHT-studien angitt først, endring i HbA1c fra baseline til 24 uker som er oppgitt til å være sammenlignbart for begge insulinene. Dernest er det sekundære endepunktet om lik forekomst av hypoglykemier gjennom hele studieperioden for begge insulinene oppgitt før presentasjonen av del-resultatet om at det var færre tilfeller av bekreftede hypoglykemier i titreringsfasen med Toujeo vs Degludec 100E/ml. Innklagede viser med dette at tilbakemeldingen fra Rådsavgjørelsen er tatt til etterretning i utformingen av den innklagede reklamen.

Rådet er enig i at de forholdene som konkret påpekes i den siterte teksten er ivaretatt i den nåværende reklamen.

Et forhold som ikke er påtalt i herværende sak er at reklamen generelt mangler en beskrivelse av de statistiske beregningene som konfidensintervall, p-verdi og punkttestimat. Dette var oppe i saken i 2019, og av rådsavgjørelsen fremgår at innklagede den gang var enig i at «den statistiske informasjonen fra de tre refererte studiene i reklamen kunne fremkommet tydeligere, for ytterligere å opplyse reklamens mottakere.» Rådet merker seg at dette ikke er ivaretatt i dagens reklame.

6. SANKSJON

Rådet har kommet til at reklamen er i strid med LMIs bransjeregler. Det skal da gis en reaksjon i samsvar med Rådets vedtekter punkt 6.2. nr 2 som lyder:

Dersom et medlem av LMI (eller annen virksomhet, jfr. §3-1, nr 2, (iii) og (iv)), har forbrutt seg, kan det bestemmes at medlemmet skal betale et beløp på opptil kr 300.000 avhengig av regelbruddets alvorlighet.

Ved utmålingen skal det legges vekt på:

- *Om det er gjentatte regelbrudd*
- *Om aktiviteten kunne sette pasienters liv og helse i fare*
- *Den potensielle økonomiske gevinsten som kunne oppnås ved regelbruddet*

Begrunnelsen for bøtenivå skal fremgå av avgjørelsen. Det skal også presiseres hvilke regler som nevnt i § 2-4 medlemmet har forbrutt seg mot og hva regelbruddet består i.

Den aktuelle reklamen fremstiller eget produkt som mer fordelaktig enn konkurrentens produkt. Studieresultater presenteres uten å oppgi de faktiske resultatene eller nødvendige forbehold og mer absolutt enn referansen gir grunnlag for. Dette er brudd på helt grunnleggende bestemmelser som

dels skal ivareta rettfærdig konkurranse, og sikre at reklame for reseptpliktige legemidler bidrar til korrekt og komplett informasjon om legemidlet og dets bruk.

Rådet vurderer at reklamen ikke kan sette pasienters liv og helse i fare. Rådet vurderer at den potensielle økonomiske gevinsten som kunne oppnås ved regelbruddet ikke er ubetydelig.

De forhold herværende sak gjelder ligner forholdene som var påklaget i saken i 2019. Rådet legger vekt på at det foreligger gjentatte regelbrudd.

Etter en samlet vurdering fastsetter Rådet gebyret til kr 150.000.

VEDTAK

Sanofi-Aventis AS illegges et gebyr på kr 150.000.



KAN VALG AV INSULIN HA BETYDNING FOR DINE TYPE 2 DIABETES PASIENTER MED NEDSATT NYREFUNKSJON?

I den første randomiserte kontrollerte kliniske studien med direkte sammenligning av Toujeo og degludec 100 E/ml fant man hos insulin-naive type 2 diabetes pasienter¹:

- Sammenlignbar reduksjon i HbA1c¹
- Lik forekomst av hypoglykemier gjennom hele studieperioden¹
- Færre tilfeller av bekreftede hypoglykemier i titeringsfasen med Toujeo vs. degludec 100E/ml¹
- I en predefiniert subanalyse i studien fant man at Toujeo viste større reduksjon i HbA1c og sammenlignbar forekomst av hypoglykemier hos pasientene med eGFR < 60 vs. degludec 100E/ml²



Ønsker du å booke et lunsj- eller ettermiddagsmøte med meg, vennligst ta kontakt via email/telefon. Møtene kan også tilbys digitalt.

Forespørsel sendes til:
Anne.Sandbekken@sanofi.com
Tlf: 90 84 41 36

Med vennlig hilsen
Anne Sandbekken
Key Account Manager, diabetes

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/ml Versus Insulin Degludec 100 Units/ml in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGH Trial. Diabetes Care 2018 Oct; 41(10): 2147-2154
2. Inokubo W et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/ml versus degludec 100 U/ml, according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGH trial. Diabetes Obes Metab. 2020 Aug;22(8):1369-1377.

Toujeo®: Indikasjon: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra og med 6 år. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdstoffene.¹ Værntilgjeldende bivirkninger: Hypoglykemier, reaksjoner på injeksjonsstedet og lipodystrofi.¹ Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose.¹

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus type 1. Refusjonskode: ICD: T89 – Diabetes type 1. ICD: E10 – Diabetes mellitus type 1. Vikår nr: 180, 181. Vikår 180: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: Hyppige eller alvorlige nattlige følelser som skyldes insulinbruket – store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll. 181: Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykekommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.⁵

Behandling av diabetes mellitus type 2. Refusjonskode: ICD: T90 – Diabetes type 2. ICD: E11 – Diabetes mellitus type 2. Vikår nr: 244. Vikår 244: Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier.⁵



Se kort video av studieresultatene her (3 minutter).

1. Toujeo SPC 10.08.2020 pkt 4.1
2. Toujeo SPC 10.08.2020 pkt 4.3

3. Toujeo SPC 10.08.2020 pkt 4.8
4. Toujeo SPC 10.08.2020 pkt 4.4

5. Toujeo Felleskatalogtekt 28.09.2020
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/c10ae04-1> (28.09.2020)



Toujeo «sanofi-aventis»

C Human insulinanalog, langtidsvirkende.

ATC-nr.: A10A E04

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn (SoloStar, 1,5 ml penn) 300 enheter/ml; 1 ml innh.; insulin glargin 300 enheter, sinkklorid, m-kresol, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæske.

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn (DoubleStar, 3 ml penn) 300 enheter/ml; 1 ml innh.; insulin glargin 300 enheter, sinkklorid, m-kresol, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæske.

Indikasjon: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn >6 år.

Dosering: Individuell. Må kombineres med hurtigvirkende midltsinsulin ved diabetes type 1. Kan gis sammen med andre blodglukose senkende midler ved diabetes type 2. Strykeenheter er spesielle for Toujeo, og er ikke det samme som IE eller enheter som angir styrken til andre insulinanaloger. **Generelt:** Toujeo er tilgjengelig i 2 ferdigfylte pinner; SoloStar og DoubleStar. Doseringsvinduet viser antall enheter som skal injiseres. Pennene er designet spesielt for Toujeo, og det er derfor ikke nødvendig med rekalkulering av dosen for hver penn.

	Enheter og dosertrinn
Toujeo SoloStar (1,5 ml penn)	Gir doser fra 1-80 enheter i hver enkelt injeksjon, i trinn på 1 enhet.
Toujeo DoubleStar (3 ml penn) ¹	Gir doser fra 2-160 enheter i hver enkelt injeksjon, i trinn på 2 enheter.

¹ Antibiotik til pasienter som har behov for minst 20 enheter pr. dag, for å redusere risiko for underdosering.

Ved bytte fra SoloStar til DoubleStar: Dersom pasientens tidligere dose var et oddetall (f.eks. 23 enheter), må dosen økes eller reduseres med 1 enhet (f.eks. 24 eller 22 enheter). **Voksne, ungdom og barn >6 år:** Gis s.c. 1 gang daglig når som helst i løpet av døgnet, men til samme tid hver dag. Kan ved behov gis inntil 3 timer før/etter vanlig doseringstidspunkt. **Oppstart (diabetes type 1):** Kombineres med midltsinsulin og krever individuell dosejustering. **Oppstart (diabetes type 2):** Daglig startdose er 0,2 enheter/kg kroppsvekt, etterfulgt av individuell dosejustering. **Omstilling mellom insulin glargin og Toujeo hos voksne, ungdom og barn >6 år:** Omstilling fra insulin glargin 100 enheter/ml til Toujeo kan gjøres enhet for enhet, men ca. 10-18% høyere dose Toujeo kan være nødvendig. **Omstilling fra Toujeo til insulin glargin 100 enheter/ml:** Dosen reduseres ca. 20%. **Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå.** **Omstilling mellom andre basalininsuliner og Toujeo hos voksne, ungdom og barn >6 år:** Omstilling fra andre basalininsuliner (middele eller lang virkningstid) til Toujeo; Det kan være nødvendig å endre basalininsulindosen samt justere annen antidiabetisk behandling. Omstilling fra basalininsulin som doseres 1 gang daglig til Toujeo 1 gang daglig kan gjøres enhet for enhet basert på tidligere dose basalininsulin. Ved omstilling fra basalininsulin gift 2 ganger daglig til Toujeo 1 gang daglig, er anbefalt startdose Toujeo 80% av total daglig dose tidligere basalininsulin. Pasienter med høye insulin doser (pga. antistoffer kan oppleve forbedret insulinrespons med Toujeo. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. Med bedret metabolsk kontroll og påfølgende økt insulinfølsomhet kan ytterligere dosejustering bli nødvendig. Dosejustering kan også bli nødvendig f.eks. dersom pasientens vekt eller livsstil endres, ved forandring av tidspunkt for insulinindosen eller hvis andre forhold gir økt følsomhet for hypo- eller hyperglykemi. **Omstilling fra Toujeo til andre basalininsuliner:** Medisinsk overvåking med tett metabolsk kontroll under omstilling og i ukene etterpå. Følg fellesekatologeksten til legemidlet som det omstilles til. **Glemte dose:** Kontrollert blodsukker og fortsatt med vanlig dosering. Det skal ikke injiseres dobbel dose for å oppveie glemt dose. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsett lever/funksjon:** Insulinbehovet kan være redusert. **Barn og ungdom:** Kan brukes hos ungdom og barn >6 år etter samme prinsipp som voksne. Sikkerhet og effekt hos barn <6 år er ikke fastslått, ingen data. **Elde >65 år:** Tilfølgende forverring av nyrefunksjonen kan gi jevn, nedgang i insulinbehov. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegget for bruksanvisning. Pennen må oppbevares i romtemperatur i minst 1 time før bruk. En ny sterilt kanyler må brukes til hver injeksjon og hver penn skal aldri brukes av flere enn 1 pasient, også om kanylen byttes. Gjenbruk av kanyler øker risikoen for blokkerte kanyler, som kan gi underdosering eller overdosering. Trekk aldri insulin ut av pennen med en sprøyte da dette kan føre til en alvorlig overdose. **Administrering:** Injiseres s.c. i abdomen, overarm eller lår. Injeksjonssted skal roteres innen et injeksjonsområde og byttes på hver gang, for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose. Pasienten skal instrueres i riktig bruk. Skal ikke gis i.v. (kan gi alvorlig hypoglykemi) eller i insulinpumpe. Unngå felmedisinering, se forsiktighetsregler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose. Ved utilstrekkelig glukosekontroll eller tendens til hyper/hypoglykemi, må pasientens oppfølging av behandlingsopplegg, injeksjonssted og teknikk, samt andre faktorer, vurderes før ev. dosejustering. Injeksjonsstedet må roteres kontinuerlig for å redusere risiko for lipodystrofi og kutan amyloidose, da injeksjon i områder med slike reaksjoner kan gi forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll. Hypoglykemi er særlig plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes. **Hypoglykemi:** Tidspunkt for hypoglykemi kan variere når behandlingsopplegget endres. Det bør utvises særlig forsiktighet og økt grad av blodkukerovervåking i tilfeller hvor episoder av hypoglykemi kan ha spesiell klinisk betydning, f.eks. ved hydatid stenose i koronararteriene eller i blodkarene til hjernen, og ved proliferativ retinopati. Pasienten må være oppmerksom på situasjoner der varselssymptomene på hypoglykemi er redusert. Varselssymptomene på hypoglykemi kan være endret, mindre utfalte eller utalt hos enkelte risikogrupper. Den lange virketiden av insulin glargin kan forsinke bedringen etter hypoglykemi. Ved normal eller lav HbA1c, må det tas hensyn til muligheten for gjentatte ikke-merkbare (særlig nattlige) anfall av hypoglykemi. Faktorer som gir økt følsomhet for hypoglykemi krever særlig nøye kontroll, ev. dosejustering. Se SPC for ytterligere informasjon. **Omstilling av insuliner:** Siden insulin glargin 100 enheter/ml og Toujeo ikke er bioekvivalente eller byttbare, kan omstilling medføre behov for dosejustering, og skal bare gjøres med grundig medisinsk oppfølging. Det samme gjelder omstilling mellom en annen type/annet merke insulin og Toujeo. **Samtidige sykdommer:** Samtidige sykdommer krever intens-

svært metabolsk kontroll. I mange tilfeller er det indisert å møte ketoner i urin, ev. dosejustering. Insulinbehovet er ofte økt. Type 1-diabetikere skal fortsette å spise i det minste en liten mengde karbohydrater regelmessig, selv om de bare kan spise lite/ingen føde, kaster opp osv., og aldri utfalte helt å ta insulin. **Antistoffer mot insulin:** Sjeldne tilfeller vil insulinantistoffer nødvendiggjøre dosejustering. **Kombinasjon med pioglitazon:** Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer. Pasienten observeres mht. symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. **Unngå felmedisinering:** Felmedisinering hvor andre insuliner, særlig hurtigvirkende insuliner, ved en feil har blitt administrert istedenfor langtidsvirkende insuliner, er rapportert. Insulinetallet må alltid kontrolleres før hver injeksjon. **Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium pr. dose, dvs. i praksis natriumfritt. Blikjøring og bruk av maskiner:** Hypo- og hyperglykemi kan redusere konsentrasjonen- og reaksjonsvænen. Forholdsregler bør tas for å unngå dette. Spesielt ved nedsatte eller manglende forvarer eller ved hyppige tilfeller av hypoglykemi bør det vurderes om blikjøring og bruk av maskiner er tilrådelig. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Blodglukose senkende midler, ACE-hemmere, diacyrylamid, fibrater, fluoksalin, MAO-hemmere, pentoksifylin, propoxyfen, solisylfater og sulfonamidantibiotika kan gi økt risiko for hypoglykemi. Kortikosteroider, danazol, diazoksid, diuretika, glukagon, somatostatiner, østrogener og progestogener, fenotiazinderivater, somatotropin, sympatomimetika, thyroideahormoner, atypiske antipsykotika og proteasehemmere kan redusere den blodkuker senkende virkningen. Betablokkere, klonidin, litiumsalter eller alkohol kan enten potensere eller svekke den blodkuker senkende virkningen. Pentamidin kan gi hypoglykemi som i noen tilfeller etterfølges av hyperglykemi. Ved kombinasjon med antidiaretika kan tegn på adrenerg regulering svekkes eller utelatt. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Data indikerer ingen spesielle skadelige effekter på graviditet og ingen spesielle misdoaniser eller koffer/ neonatal toksisitet. Bruk under graviditet kan vurderes ved klinisk behov. Høye glukosekontroll er svært viktig. **Amming:** Ingen forventede metabolske effekter hos diende barn. Det kan være nødvendig å justere insulindose og diett for ammende. **Fertilitet:** Dyrestudier indikerer ikke direkte skadelige effekter. **Bivirkninger:** Svært vanlige (>1/10): Stoffskifte/ernæring; Hypoglykemi (kraftige anfall, især hvis de opptrer gjentatte ganger, kan føre til neurologisk skade. Forlengede eller alvorlige hypoglykemiske episoder kan være livstruende). Vanlige (>1/100 til <1/10): Generelle: Reaksjoner på injeksjonsstedet (rødt, smerte, pruritus, utslett, hevelse, informasjon) som vanligvis går over i løpet av et par dager/uker. Hud: Lipodystrofi, som oftest lipohypertrofi (ved gjentatt injeksjon på samme sted). **Mindre vanlige (>1/1000 til <1/100):** Hud: Lipodystrofi. **Sjeldne (>1/10 000 til <1/1000):** Generelle: Ødem (spesielt ved intensert insulinbehandling etter tidligere dårlig metabolsk kontroll). Immunsystemet: Strålskaderiske reaksjoner (hudreaksjoner, angioødem, bronkospasme, hypotensjon, sjokk) som kan være livstruende. Øye: Synssvekkelse (markert endring i blodglukosekontroll kan gi forbigående synssvekkelse pga. midlertidig endring i lensens turgidet og brytningsindeks). Retinopati (intensert insulinbehandling med plutselig bedring i blodkuker kontroll kan gi temporær forverring av diabetesretinopati. Ved proliferativ retinopati kan alvorlige hypoglykemianfall gi forbigående blindhet, spesielt hvis fotokogulasjon ikke er utført). **Svært sjeldne (<1/10 000):** Hudskelettsystemet: Myalggi. Nevrologiske: Dysgeusi. **Ukjent frekvens:** Hud: Kutan amyloidose. Immunsystemet: Dannelse av antistoffer mot insulin. Se for øving SPC for ytterligere informasjon. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Alvorlig og iblant langvarig og livstruende hypoglykemi. **Behandling:** Milde tilfeller kan vanligvis behandles med oral inntak av karbohydrater. Det kan bli nødvendig med justering av dose, matinntak eller fysisk aktivitet. Alvorlige episoder med koma, kramper eller neurologisk svekkelse kan behandles med glukagon i.m./s.c. eller konsentrert glukose i.v. Fortsett karbohydrattilførsel og observasjon som bil nødvendig fordi hypoglykemi kan opptre på nytt etter klinisk bedring. Se Giftnormasjonens anbefalinger for insuliner og analoger A10A på www.fellesekatologeksten.no. **Egenskaper:** Virkningsmekanismer: Senker blodkuker nivået ved å stimulere perifer glukoseopptak, særlig i skjelett, muskulatur og fettvev, og hemming av glukoseproduksjonen i lever. Hemmer lipolyse i fettceller, hemmer proteolyse og øker proteinsyntesen. **Absorpsjon:** Langsom og forsinket. Forlenger oppløst ved lav pH og nøytraliseres etter s.c. injeksjon slik at det dannes mikroemulsjoner som kontinuerlig frigjør små mengder insulin glargin. Gir forlengte frigjørings sammenheng med insulin glargin 100 enheter/ml, pga. reduksjon i injeksjonsvolum, som gir mindre overflateareal. Effektivitet 24-36 timer. **Halveringstid:** T1/2 er 18-19 timer, uavhengig av dosen. **Steady state** nås etter 3-4 dager. **Metabolisme:** Raskt, til 2 aktive metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Før bruk: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og i lytteremballasjon for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses eller plasseres ved fryseboks eller frysealmer. **Efter bruk:** Pennen i bruk oppbevares i inntil 6 uker i romtemperatur (<30°C), beskyttet fra direkte varme og lys, og skal ikke oppbevares i kjøleskap. Hatten må settes tilbake på pennen etter hver injeksjon, for å beskytte mot lys. **Pakninger og priser:** **Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (SoloStar, 1,5 ml penn):** 3 x 1,5 ml¹ (ferdigfylt penn, SoloStar) kr 485,40. 5 x 1,5 ml¹ (ferdigfylt penn, SoloStar) kr 784,90. **Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (DoubleStar, 3 ml penn):** 3 x 3 ml¹ (ferdigfylt penn, DoubleStar) kr 934,60.

Refusjon: **A10A E04, 13 Insulin glargin.** Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus. Refusjonskode

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	E10	Diabetes mellitus type 1
E10	Diabetes type 2	E11	Diabetes mellitus type 2

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middele langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige føllinger som skyldes insulinbruken - store blodkuker svingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodkuker kontroll (181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet (244) Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middele langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemi.

Sist endret: 28.09.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 1.10.08.2020

