

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Høringsversion

Revurdering af tilskudsstatus for insulin

Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for insulin.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe A10A, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 2. december 2019.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler.

Bilag A er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2016-2018.

Bilag C er en oversigt over lægemiddelstofferne og formerne med angivelse af behandlingspriser.

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Hurtigtvirkende insulin i hætteglas med indhold af

A10AB01	Insulin (human)
A10AB04	Insulin lispro
A10AB05	Insulin aspart
A10AB06	Insulin glulisin

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.

Hurtigtvirkende insulin i forfyldt pen og cylinderampul med indhold af

A10AB01	Insulin (human)
A10AB05	Insulin aspart (NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill)
A10AB06	Insulin glulisin

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

3.

Hurtigtvirkende insulin i forfyldt pen og cylinderampul med indhold af

A10AB04	Insulin lispro
A10AB05	Insulin aspart (NovoRapid Flex Touch, NovoRapid PumpCart og Fiasp)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

4.
Intermediært virkende human insulin med indhold af

A10AC01 *Insulin (human)*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

5.
Blandingsinsulin med indhold af

A10AD01 *Insulin (human)*
A10AD05 *Insulin aspart*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

6.
Blandingsinsulin med indhold af

A10AD04 *Insulin lispro*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

7.
Blandingsinsulin med indhold af

A10AD06 *Insulin degludec og insulin aspart*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

8.
Langtidsvirkende insulinanalog med indhold af

A10AE04 *Insulin glargin (Semglee)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

9.
Langtidsvirkende insulinanalog med indhold af

A10AE04 *Insulin glargin (Lantus, Lantus SoloStar, Lantus Optiset, ABASAGLAR, Toujeo
DoubleStar og Toujeo SoloStar)*
A10AE05 *Insulin detemir*
A10AE06 *Insulin degludec*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

10.
Kombinationer af langtidsvirkende insulinanalog og GLP-1 receptagonist

A10AE54 *Insulin glargin og lixisenatid*
A10AE56 *Insulin degludec og liraglutid*

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til ikke generelt tilskud.

Revurderingsforløb

Den 22. marts 2019 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside¹ om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet om denne revurdering af tilskudsstatus. Vi har modtaget 8 indledende bidrag, som kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside². Vi har efterfølgende modtaget supplerende bidrag fra Sanofi³ og Novo Nordisk⁴.

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møder den 22. august 2019, 17. september 2019 og 22. oktober 2019.

På vores møde den 22. august 2019 besluttede vi at dele revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes op i to revurderinger – insulin og non-insulin. Baggrunden for opdelingen var, at vi ønskede en hurtigere proces for revurdering af tilskudsstatus for insulinerne, blandt andet fordi der er markedsført billigere biosimilære lægemidler med indhold af insulin glargin 100E.

Baggrundsmateriale

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de behandlingsanbefalinger, som kommer til udtryk i:

- Diabetes – Type 2. Lægehåndbogen. 2019 (1).
- Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2019 (2).
- Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Guidelines for type 2-diabetes. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab. 2018 (3).
- NBV⁵: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. Dansk Endokrinologisk Selskab. 2019 (4).
- NBV: Type 1 Diabetes Mellitus. Dansk Endokrinologisk Selskab. 2019 (5).
- Type 1-diabetes. Lægehåndbogen. 2016 (6).
- Type 2-diabetes - opfølgning og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin. 2019 (7).

Oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret om forbruget af insulin i den primære sundhedssektor i årene 2016-2018 indgår også i grundlaget for vores anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen (8).

Generelt om diabetes og behandling med insulin

Diabetes er en kronisk metabolisk sygdom, som er karakteriseret ved vedvarende forhøjet blodsukker. Der findes flere typer af diabetes, og de mest almindeligt forekommende er type 1-diabetes og type 2-diabetes. Tal fra Sundhedsdatastyrelsens Register for Udvalgte Kroniske Sygdomme viser, at i 2017 havde mere end 260.000 danskere diabetes, heraf knap 26.000 personer med type 1-diabetes og ca. 235.000 personer med type 2-diabetes (9). Dertil skal lægges et antal diætbehandlede patienter, som ikke er i behandling med lægemidler, og det estimeres derfor, at der er mere end 300.000 type 2-diabetes patienter. Hertil kommer et ukendt antal personer med ikke-erkendt sygdom (4). Antallet af ny-diagnosticerede diabetes patienter er ca. 25-30.000 per år, hvoraf type 2-diabetes udgør ca. 20-25.000 tilfælde (10). Som følge af den demografiske udvikling med stigende levealder, bedre behandlingsmuligheder og uheldig udvikling i livsstilmønstre med overvægt til følge, vurderes det, at endnu flere vil have sygdommen i fremtiden (11).

Diabetes behandles med en række forskellige lægemidler, herunder insulin. Insulinpræparater findes både med human insulin og insulinanaloger, og kan inddeles i følgende grupper (5):

¹ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/revurdering-af-tilskudsstatus-for-diabetesmedicin-starter-i-loebet-af-2019/>

² <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/otte-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-til-behandling-af-diabetes/>

³ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/supplerende-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-til-behandling-af-diabetes/>

⁴ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/yderligere-supplerende-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-til-behandling-af-diabetes/>

⁵ National Behandlingsvejledning (NBV)

- Hurtigtvirkende insulin: Human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin
- Intermediært eller langtidsvirkende insulin i kombination med hurtigtvirkende insulin: Human insulin + NPH-insulin⁶, insulin lispro + insulin lispro protamin, insulin aspart + insulin aspart protamin og insulin degludec + insulin aspart
- Intermediært virkende og langtidsvirkende insulin (basalinsulin): NPH-insulin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec

Insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec er alle insulinanaloger (5). Insulin degludec og insulin glargin 100E findes desuden i fast kombination med en GLP-1 receptoragonist⁷.

Type 1-diabetes

Ved type 1-diabetes sker der en autoimmunreaktion, der resulterer i destruktion af de insulinproducerende beta-celler i pancreas, hvilket resulterer i insulinmangel. Diagnosen stilles på baggrund af højt blodglukose (>11 mmol/L) og kliniske symptomer på hyperglykæmi hos en oftest yngre (<50 år) og slank patient. Behandling af type 1-diabetikere består, foruden antiglykæmisk behandling, af antihypertensiv, lipidsænkende og antitrombotisk behandling med det formål at forebygge akutte komplikationer og diabetiske senkomplikationer (5).

Den antiglykæmiske behandling består primært af behandling med insulin. Følgende insulin behandlingsregimer er mulige (5):

- Basal-bolus behandling med intermediært virkende/langtidsvirkende insulin + hurtigtvirkende insulin (human insulin eller insulinanalog)
- Blandingsinsulin med præfabrikerede kombinationer af hurtigt- og langtidsvirkende insulinanaloger eller hurtigtvirkende og intermediært virkende human insulin
- Insulinpumpe med hurtigtvirkende insulinanalog.

Standardbehandlingen er et basal-bolus regime bestående af 1-2 doser basalinsulin dagligt, kombineret med hurtigtvirkende insulin til hovedmåltider og eventuelt mellemmåltider eller ved behov for korrektion af blodsukker. Dosis af basalinsulin bør som hovedregel være konstant fra dag til dag, hvorimod dosis af bolusinsulin med fordel kan justeres til hvert enkelt måltid baseret på indholdet af kulhydrater eller aktuelt blodsukker. Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) anfører, at behandlingen skal individualiseres til den enkelte patient, baseret på livsstil, prioriteter, compliance og indsigt i sygdommen (5). For patienter med reduceret egenomsorg eller dårlig compliance kan et mere simpelt regime med blandingsinsulin 2 -3 gange daglig eller undtagelsesvis basalinsulin én gang dagligt, være relevant. Insulinpumpebehandling med hurtigtvirkende insulinanalog kan være aktuel for patienter med god compliance (5) og sygdomsindsigt, som ikke kan behandles optimalt i et andet behandlingsregime (12).

Ved manglende effekt af regimet bør der forsøges andre præparater eller regimer indtil opnåelse af det bedste resultat (5).

Type 2-diabetes

Patienter med type 2-diabetes er ofte genetisk disponerede, men en livsstil med manglende fysisk aktivitet, uhensigtsmæssig kost og overvægt er af helt afgørende betydning for udvikling af sygdommen (1,4). Type 2-diabetes skyldes en eller flere faktorer, for eksempel insulinresistens og nedsat beta-celle funktion, der resulterer i forhøjet blodsukker. Diagnosen stilles ved påvisning af forhøjet hæmoglobin A1c (HbA1c)⁸ eller blodglukose og de klassiske symptomer er synsforstyrrelser, neuropatiske symptomer, træthed, polyuri og tørst. Diagnosen findes ofte tilfældigt ved screening af blodsukker hos patienter med hypertension, hjertekarsygdomme og overvægt (4).

Behandling af patienter med type 2-diabetes med insulin kan være indiceret når som helst i sygdomsforløbet. For patienter med type 2-diabetes bør behandling med insulin generelt ikke stå alene, og

⁶ Neutral Protamin Hagedom (NPH)-insulin er også kaldet isophan human insulin

⁷ Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1)

⁸ HbA1c afspejler en patients middelplassmaglukose over en længere periode

insulin bør derfor kombineres med behandling med andre lægemidler. Tilskudsstatus for non-insuliner revurderes særskilt, hvorfor disse ikke omtales nærmere her. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og DES anbefaler at anvende intermediært virkende NPH-insulin eller langtidsvirkende insulinanalog til patienter med type 2-diabetes. Ved behov for intensivering kan der tillægges hurtigtvirkende insulin ved måltider eller skiftes til blandingsinsulin. Begge selskaber fraråder kombinationsbehandling med insulin og sulfonylurinstoffer grundet øget risiko for hypoglykæmi (3). Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen anfører, at opstart af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt kun bør omfatte basalinsuliner, hvorfor IRF ikke har udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulintyper til type 2-diabetikere (2).

Hypoglykæmi ved insulinbehandling

Risikoen for hypoglykæmi (lavt blodsukker) kan være en begrænsende faktor for god compliance og dermed for at opnå optimal glykæmisk kontrol. Ved type 1-diabetes og for type 2-diabetikere i behandling med insulin, er den hyppigste årsag til hypoglykæmi misforhold mellem insulindosering, fødeindtag og fysisk aktivitet. Endvidere disponerer nedsat nyrefunktion til hypoglykæmi (13). DSAM anfører, at kun omkring 3% af patienter med type 2-diabetes vil opleve alvorlig hypoglykæmi i løbet af et år i forbindelse med insulinbehandling. Det tilsvarende tal for patienter med type 1-diabetes er 35% (14).

Klinisk inddeles hypoglykæmi i asymptomatisk hypoglykæmi, insulinføling/symptomatisk hypoglykæmi og svær hypoglykæmi (insulintilfælde/insulinchok). Symptomerne forbundet med hypoglykæmi er bleghed, sveden, rysten, hjertebanken, sultfornemmelse, uro, koncentrationsbesvær, irritation, træthed, syns- og føleforstyrrelser, krampes og bevidstløshed. Ved insulinføling/symptomatisk hypoglykæmi kan blodsukkerniveauet korrigeres med indtag af hurtigt absorberbare kulhydrater i fast form, for eksempel druesukker, eller som væske, for eksempel juice. Følingssymptomerne ved hypoglykæmi kan forsvinde ved langvarig sygdom eller ved hyppige episoder, hvilket vil resultere i asymptomatisk hypoglykæmi. I tilfælde af svær hypoglykæmi skal patienten have hjælp til korrektion af blodsukkeret ved injektion af glucagon (13).

Insulintyper

Hurtigtvirkende insulin

De hurtigtvirkende insuliner omfatter human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin. De anvendes primært som led i et basal-bolus regime i forbindelse med hovedmåltider og eventuelt mellemmåltider samt ved korrektion af blodsukker. Hurtigtvirkende insulinanaloger kan også anvendes i insulinpumper, hvilket kan være indiceret til patienter med type 1-diabetes, der til trods for god compliance og sygdomsindsigt, ikke kan behandles optimalt med andet behandlingsregime. Der findes ingen anbefalinger for valg af hurtigtvirkende insulin i de anvendte nationale anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7).

De primære forskelle mellem human insulin og insulinanalogerne består i, hvor hurtigt virkningen indtræder samt i virkningsvarigheden. Virkningen af human insulin indtræder efter ca. 30 min. og varer op til 8 timer, hvorimod virkningen af insulinanalogerne indtræder efter ca. 15 min. og varer ca. 4 timer (5). Det betyder, at human insulin skal tages lidt længere tid før et måltid end insulinanalogerne, og hvis nødvendigt kan analogerne gives lige efter et måltid (5,15).

Blandingsinsuliner (intermediært eller langtidsvirkende insulin i kombination med hurtigtvirkende insulin)

I gruppen af blandingsinsulin findes human insulin + NPH-insulin, insulin lispro + insulin lispro protamin, insulin aspart + insulin aspart protamin samt insulin degludec + insulin aspart. DES anfører, at for patienter med type 1-diabetes og reduceret egenomsorg og compliance, kan et simplere behandlingsregime end basal-bolus behandling være relevant, for eksempel blandingsinsulin (5). For type 2-diabetikere anfører DES og DSAM, at blandingsinsulin kan være relevant ved intensivering af insulinbehandling, hvor behandlingsmålet ikke nås med basalinsulin (3). Der findes ingen anbefalinger for valg af blandingsinsulin i de anvendte nationale anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7).

Intermediært og langtidsvirkende insulin

NPH-insulin er det eneste intermediært virkende insulin. Langtidsvirkende insulin omfatter insulin glargin (100E og 300E), insulin detemir og insulin degludec. Den primære forskel mellem lægemidlerne er i virkningsvarigheden og risikoen for hypoglykæmi.

DES og DSAM anfører, at risikoen for især natlig hypoglykæmi er signifikant lavere ved anvendelse af langtidsvirkende insulinanaloger sammenlignet med NPH-insulin hos type 2-diabetikere. Selskaberne

anfører videre, at de nyeste studier viser en lavere risiko for hypoglykæmi ved behandling med insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E. De anfører dog, at patientpopulationerne i de studier, der har undersøgt forskellen i risiko for hypoglykæmi imellem lægemidlerne, typisk har en øget risiko for hypoglykæmi, og derfor ikke udgør en repræsentativ stikprøve af type 2-diabetikere, som sættes i insulinbehandling. Prisdifferencer kan derfor ligge til grund for det primære valg af insulin (3).

IRF anfører i deres Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes (2), at *"Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for hypoglykæmi generelt er lavere ved behandling med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir i forhold til behandling med isophaninsulin, samt at det ikke kan udelukkes at glargin 300E og degludec er ledsaget af en lavere risiko sammenlignet med glargin 100E. Specialistgruppen er imidlertid usikker på om dette indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes, eller om det hovedsagelig omfatter patienter i øget risiko for hypoglykæmi, fx ved tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes"*. IRF rekommanderer insulin degludec, insulin glargin 100E, insulin glargin 300E, samt NPH-insulin til behandling af type 2-diabetes. De tre førstnævnte bør dog foretrækkes frem for NPH-insulin til patienter med øget risiko for hypoglykæmi for eksempel tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes. På grund af manglende langtidsdata, i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser, er insulin detemir kun rekommanderet i særlige tilfælde, hvor de øvrige rekommanderede insuliner ikke er egnede (2). IRFs vurderinger er således i overensstemmelse med betragtningerne fra DES og DSAM for så vidt angår risikoen for hypoglykæmi. For type 1-diabetikere angiver DES ingen anbefalinger for valg af basalinsulin, men angiver dog, at *"Særlig de nyeste langtidsvirkende præparater kan nedsætte risikoen for - især natlig - hypoglykæmi"* (5).

Studier af henholdsvis insulin degludec og insulin glargin 300E over for insulin glargin 100E har overordnet, men ikke konsekvent, vist, at behandling med insulin degludec og insulin glargin 300E medfører en signifikant lavere forekomst af natlig hypoglykæmi og *overall* hypoglykæmiske tilfælde blandt type 2-diabetikere (16,17,18,19,20,21,22,23,24).

Hos type 1-diabetikere har studier, som sammenligner insulin degludec med insulin glargin 100E, overordnet, men ikke konsekvent, vist en signifikant reduktion i forekomsten af natlig hypoglykæmi ved behandling med insulin degludec (17,25,26). Ved sammenligning af insulin glargin 300E med insulin glargin 100E har en metaanalyse (4 studier) påvist en signifikant lavere forekomst af natlig hypoglykæmi hos type 1-diabetikere i behandling med insulin glargin 300E (20). Herudover har ét klinisk studie ikke fundet forskel mellem behandlingerne (27).

Der er gennemført to head-to-head studier (BRIGHT og CONCLUDE), der sammenligner insulin glargin 300E og insulin degludec (28). Kun BRIGHT-studiet er aktuelt publiceret (28), men CONCLUDE-studiet er for nyligt præsenteret på det årlige møde i European Association for the Study of Diabetes (29,30). BRIGHT-studiet sammenlignede ændringen i HbA1c fra baseline til uge 24 blandt insulin-naive type 2-diabetikere i behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec som det primære endepunkt (28). Studiets sekundære endepunkter omfattede blandt andet forekomsten af forskellige typer af hypoglykæmi i de 24 uger. BRIGHT-studiet demonstrerede non-inferioritet i forhold til ændringen i HbA1c for insulin glargin 300E *versus* insulin degludec. Yderligere fandt studiet ingen forskelle i forekomsten af natlig hypoglykæmi, alvorlig hypoglykæmi eller *overall* hypoglykæmiske tilfælde⁹ i de 24 uger. CONCLUDE-studiet sammenlignede forekomsten af *overall* hypoglykæmiske tilfælde¹⁰ i vedligeholdelsesperioden (36 uger) for de to lægemidler blandt insulinerfarne type 2-diabetikere som det primære endepunkt (29,30). Sekundære endepunkter omfattede blandt andet forskellige typer af hypoglykæmi oplevet i vedligeholdelsesperioden og i hele behandlingsperioden (52 uger). CONCLUDE-studiet fandt ingen forskel i behandlingerne for det primære endepunkt. De sekundære endepunkter blev nået, hvor risikoen for både natlig og alvorlig hypoglykæmi var signifikant lavere for insulin degludec i henholdsvis vedligeholdelsesperioden og hele behandlingsperioden. Risikoen for *overall* hypoglykæmiske tilfælde var desuden lavere for insulin degludec i hele behandlingsperioden.

⁹ BRIGHT-studiet definerede *overall* hypoglykæmiske tilfælde som dokumenteret symptomatisk hypoglykæmi med konfirmeret blodglukose ($\leq 3,9$ mmol/L eller $< 3,0$ mmol/L)

¹⁰ CONCLUDE-studiet definerede *overall* hypoglykæmiske tilfælde som alvorlige eller blodglukose-konfirmerede ($< 3,1$ mmol/L) symptomatiske hypoglykæmiske episoder.

Dosisforskelle mellem insulin glargin 100E, insulin glargin 300E og insulin degludec

Insulinhederne mellem insulinanalogerne insulin glargin 100E og 300E og insulin degludec er ikke ækvieffektive, og der vil derfor være doseringsforskelle mellem disse insuliner.

Ved et skift fra insulin glargin 100E til insulin glargin 300E, er det i produktresumet for insulin glargin 300E angivet, at det kan være nødvendigt med en 10-18% højere dosis for at opnå det ønskede plasmaglukoseniveau (15).

Doseringsforskelle mellem insulin glargin 100E og insulin degludec er belyst i flere studier, hvor patienter med type 2-diabetes i gennemsnit fik 4-10% færre enheder insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E (23,24,31). Patienter med type 1-diabetes fik i gennemsnit 7-12% færre enheder insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E (25,31,32).

Langtidsvirkende insulinanalog kombineret med GLP-1 receptoragonist

Der er markedsført to produkter med kombination af henholdsvis insulin glargin 100E + lixisenatid og insulin degludec + liraglutid. Lixisenatid og liraglutid er begge GLP-1 receptoragonister, der virker ved at stimulere insulinproduktionen, hæmme glukagonfrigivelsen og appetitten samt forsinke ventrikeltømningen. GLP-1 receptoragonister kan anvendes i behandlingen af type 2-diabetes og sænker HbA1c signifikant. IRF angiver, at en signifikant større reduktion i HbA1c ses for liraglutid og andre GLP-1 receptoragonister sammenlignet med lixisenatid (2). Det er dog angivet i IRF's præparatanmeldelse af kombinationen insulin glargin 100E + lixisenatid, at denne forskel i sænkning af HbA1c udviskes ved tillæg af insulin (33). DES og DSAM anfører i deres anbefalinger, at liraglutid er én af de GLP-1 receptoragonister med størst effekt på HbA1c (3). Der er lavet kardiovaskulære effektstudier for både lixisenatid og liraglutid, som viste, at der for liraglutid er en gavnlig kardiovaskulær effekt hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller høj risiko herfor. For lixisenatid er der fundet en neutral kardiovaskulær effekt. IRF rekommanderer liraglutid og anfører, at liraglutid *"Bør fortrækkes til patienter med kardiovaskulær sygdom, da der samlet er bedre dokumentation for gavnlig kardiovaskulær effekt og reduceret mortalitet end øvrige GLP-1 receptoragonister"*. Lixisenatid rekommanderes i særlige tilfælde og IRF anfører, at *"Grundet en lavere effekt på sænkning af HbA1c i forhold til rekommanderede (og dulaglutid) bør lixisenatid ikke være et førstevalg. Lixisenatid har vist neutral kardiovaskulær effekt, hvilket kan indgå i overvejelserne, når der skal vælges blandt GLP-1 receptoragonister "rekommanderet i særlige tilfælde" (2).*

DES og DSAM anfører, at basalinsulin og GLP-1 receptoragonist kan kombineres som 3. valgs supplerende behandling, hvor behandling med enten basalinsulin eller GLP-1 receptoragonist (begge i kombination med metformin¹¹) ikke giver tilstrækkelig effekt (3). De faste kombinationer af en langtidsvirkende insulinanalog kombineret med GLP-1 receptoragonist er ikke omtalt i de anvendte nationale anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7).

Overordnede synspunkter og anbefalinger

Behandling med insulin er grundstenen i behandlingen af alle patienter med type 1-diabetes, og mange patienter med type 2-diabetes vil på et tidspunkt i sygdomsforløbet få behov for insulinbehandling. Insulinbehandlingen tager udgangspunkt i forskellige regimer, som alle har hver sin plads i behandlingen. Vi mener, at det er vigtigt, at der er generelt tilskud til lægemidler inden for hvert regime, så lægen i samråd med patienten kan vælge det regime, de vurderer, er bedst for den enkelte patient.

Et lægemiddels tilskudsstatus skal understøtte en rationel lægemiddelbehandling, og inden for de enkelte regimer/grupper af insuliner (hurtigtvirkende insuliner, blandingsinsuliner samt gruppen af intermedieært virkende insulin og langtidsvirkende insulinanaloger) mener vi, at det er mest rationelt at indlede behandlingen med det billigste lægemiddel.

Inden for gruppen af basalinsuliner er der prisforskelle mellem de forskellige lægemidler. Det billigste basalinsulin er det biosimilære lægemiddel Semglee med indhold af insulin glargin 100E, som vi derfor anbefaler bevarer generelt tilskud. Ved behandling med insulin degludec og insulin glargin 300E kan der være mindre risiko for hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin 100E. Vi vurderer dog ikke, at det giver behandlingsmæssige fordele for alle patienter. Data viser, at ca. 45% af nye patienter i behandling med

¹¹ Metformin revurderes sammen med non-insulinerne. Metformin er anbefalet som første valg til behandling af type 2-diabetes.

basalinsulin opstarter behandling med insulin degludec eller insulin glargin 300E¹², hvilket ikke er rationelt efter introduktionen af det væsentligt billigere Semglee. Vi anbefaler derfor, at tilskuddet til alle øvrige basalinsuliner bortfalder.

Inden for gruppen af hurtigtvirkende insuliner i penne er der prisforskelle mellem de forskellige insulinanaloger. Vi anbefaler derfor, at kun human insulin og insulin glulisin i penne samt de hyppigst anvendte formuleringer af insulin aspart (NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill) bevarer generelt tilskud. Behandlingsprisen for insulin aspart under handelsnavnet NovoRapid FlexTouch og Fiasp samt insulin lispro i penne er højere og vi anbefaler derfor, at tilskuddet til NovoRapid FlexTouch og Fiasp samt insulin lispro i penne bortfalder.

Vi anbefaler endvidere, at tilskuddet til det dyrere blandingsinsulin med insulin lispro bortfalder samt, at tilskuddet til kombinationerne af et basalinsulin og en GLP-1 receptoragonist bortfalder, primært fordi behandlingen er dyrere end behandling med separate lægemidler med henholdsvis en GLP-1 receptoragonist og det billigste basalinsulin.

De enkelte insuliner markedsføres i forskellige penne. Vi er opmærksomme på, at arbejdet med at skifte patienter fra et lægemiddel i én pen til et lægemiddel i en anden pen, kan kræve ekstra instruktion i brugen af den nye pen og dermed medføre ekstra omkostninger. Vi vurderer dog, at der er tale om engangsomkostninger, og patienterne forventes at være i langvarig behandling. Vi bemærker i den sammenhæng, at IRF sammen med en række specialister har vurderet de penne, som bliver brugt til forskellige insulin glargin 100E alternativer. Vurderingen er, at langt de fleste patienter uden videre vil kunne skifte mellem de forskellige penne (34).

Begrundelser

Behandlingspriserne, som er anført i begrundelserne nedenfor, er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per DDD, jf. bilag C. Vi antager nedenfor, med mindre andet er nævnt, at enhederne af de forskellige insuliner inden for en insulingruppe er sammenlignelige.

Ad 1, 2 og 3 – Hurtigtvirkende insuliner

Human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin er alle hurtigtvirkende insuliner, der er godkendt til behandling af insulinkrævende diabetes mellitus. Lægemidlerne markedsføres som opløsninger i hætteglas, forfyldt pen eller i cylinderampuller til brug i flergangspen. Kun de hurtigtvirkende insulinanaloger i hætteglas og cylinderampuller må anvendes i insulinpumper (15).

Behandlingsprisen for hætteglas:

Human insulin: 6,47 kr. – 6,88 kr.

Insulin lispro: 10,20 kr.

Insulin aspart: 9,69 kr. – 9,95 kr.

Insulin glulisin 9,96 kr.

Behandlingsprisen for forfyldt pen eller cylinderampul:

Human insulin: 9,09 kr. – 9,63 kr.

Insulin lispro: 10,68 kr. – 12,09 kr. Den hyppigst anvendte er Humalog KwikPen med ca. 94% af forbruget og en behandlingspris på 12,09 kr.

Insulin aspart: 10,56 kr. – 13,23 kr. De hyppigst anvendte er NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill med ca. 95% af forbruget og en behandlingspris på henholdsvis 10,88 kr. og 10,56 kr. Behandlingsprisen for NovoRapid Flex Touch er 13,23 kr. og den hyppigst anvendte formulering af Fiasp koster 12,55 kr.

Insulin glulisin: 9,62 kr. – 9,66 kr.

I 2018 indløste knap 4.300 personer recept på human insulin, 670 personer indløste recept på insulin lispro, ca. 38.500 personer indløste recept på insulin aspart og 810 personer på insulin glulisin.

¹² Egne beregninger baseret på tal fra Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til og med 31. december 2018) og Register over Udvalgte Kroniske Sygdomme og svære psykiske lidelser (RUKS) (opdateringsdato d. 21. september 2018).

De hurtigtvirkende insuliner anvendes primært i forbindelse med hovedmåltider og eventuelt ved mellemmåltider som del af et basal-bolus regime. Hurtigtvirkende insulinanaloger kan desuden anvendes i insulinpumper. For type 1-diabetikere er hurtigtvirkende insulin en essentiel del af behandlingen (5) og for type 2-diabetikere kan hurtigtvirkende insulin anvendes i forbindelse med intensivning af insulinbehandling, når der ikke opnås tilstrækkelig kontrol med basalinsulin alene (3). Virkningen af insulinanalogerne indtræder hurtigere end for human insulin, hvilket betyder, at human insulin skal tages lidt længere tid før et måltid end insulinanalogerne, og hvis nødvendigt kan insulinanalogerne tages lige efter et måltid (5). Der er ingen anbefalinger for valg af hurtigtvirkende insulin i de anvendte nationale anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7).

I vores vurdering af tilskudsstatus for de hurtigtvirkende insuliner, lægger vi vægt på, at behandling med hurtigtvirkende insuliner er en essentiel del af insulinbehandlingen hos type 1-diabetikere samt ved intensivning af insulinbehandlingen hos type 2-diabetikere. Vi lægger ligeledes vægt på, at der ingen anbefalinger er for valg af hurtigtvirkende insulin i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger. Vi tillægger derfor behandlingsprisen afgørende vægt i vores vurdering af tilskudsstatus for de enkelte hurtigtvirkende insuliner.

For så vidt angår hurtigtvirkende insulin i hætteglas, har human insulin en lavere behandlingspris sammenlignet med insulinanalogerne. Behandlingsprisen for de forskellige insulinanaloger i hætteglas er på niveau med hinanden. Vi vurderer, at hætteglassene primært anvendes i insulinpumper, hvor det udelukkende er insulinanalogerne, der må anvendes. Insulinpumpe kan være indiceret til patienter med type 1-diabetes, der til trods for god compliance og sygdomsindsigt, ikke kan behandles optimalt med et andet behandlingsregime. På denne baggrund anbefaler vi, at hurtigtvirkende insuliner i hætteglas alle bevarer generelt tilskud.

Ud over hætteglas, er insulin aspart markedsført som cylinderampul under handelsnavnet NovoRapid PumpCart, som anvendes i insulinpumpe. Behandlingsprisen for NovoRapid PumpCart er 11,91 kr. og er dermed højere end for insulinanalogerne i hætteglas. Vi vurderer, at der ikke er behandlingsmæssige fordele ved dette lægemiddel, der kan begrunde den højere behandlingspris. Vi mener således ikke, at prisen står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når NovoRapid PumpCart stilles overfor insulinanalogerne i hætteglas. Vi anbefaler på den baggrund, at det generelle tilskud til NovoRapid PumpCart bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke NovoRapid PumpCart opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

For så vidt angår de hurtigtvirkende insuliner i forfyldt pen og cylinderampul er der forskelle i behandlingspriserne. Behandlingsprisen er lavest for human insulin, insulin glulisin og de hyppigst anvendte produkter med insulin aspart (NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill). På denne baggrund anbefaler vi, at human insulin og insulin glulisin i forfyldt pen og cylinderampul samt NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill bevarer generelt tilskud.

Behandlingsprisen på det hyppigst anvendte produkt med insulinanalogen insulin lispro og nogle produkter med insulin aspart (Fiasp og NovoRapid Flex Touch) er højere end for insulin glulisin, NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill. Der er som nævnt ovenfor ingen anbefalinger for valg af hurtigtvirkende insulin i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7). Det er vores vurdering, at insulinanalogerne kan betragtes som klinisk ligeværdige. På denne baggrund mener vi ikke, at prisen for Fiasp og NovoRapid Flex Touch med insulin aspart og insulin lispro i forfyldt pen og cylinderampul står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når de stilles over for insulin glulisin, NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill. Vi anbefaler derfor, at det generelle tilskud til insulin lispro og insulin aspart (Fiasp og NovoRapid Flex Touch) i cylinderampul og forfyldt pen bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, insulin aspart (Fiasp og NovoRapid Flex Touch) og insulin lispro i cylinderampul og forfyldt pen opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

Ad 4, 8 og 9 – Intermediært virkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger

Denne gruppe af insuliner omfatter NPH-insulin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec, som alle er godkendt til behandling af diabetes mellitus. Lægemidlerne markedsføres alle som forfyldte penne og i cylinderampul samt hætteglas (kun NPH-insulin). Den primært anvendte formulering er forfyldt pen (8,15).

Insulin glargin 100E markedsføres under handelsnavnene ABASAGLAR, Lantus, Lantus SoloStar og Semglee. Lægemidlerne ABASAGLAR og Semglee er biosimilære lægemidler til Lantus, og lægemidlerne er ikke i samme substitutionsgruppe. European Medicines Agency (EMA) anfører for Semglee, at *“Extensive laboratory studies comparing Semglee with Lantus have shown that insulin glargine in Semglee is highly similar to that in Lantus in terms of chemical structure, purity and biological activity. Additional studies showed that Semglee is absorbed into the body in the same way as the reference medicine, Lantus, and could be considered to act similarly on blood glucose”* (35). EMA angiver for ABASAGLAR *“Studies were carried out to show that the way ABASAGLAR is absorbed into the body and the way it acts on blood glucose were similar to Lantus ... ABASAGLAR has been shown to have a comparable quality, safety and effectiveness to Lantus”* (36).

Behandlingsprisen for hætteglas (kun NPH-insulin), forfyldt pen eller cylinderampul:

NPH-insulin: 6,47 kr. – 6,82 kr. for hætteglas, 8,92 kr. for cylinderampul og 10,01 – 10,96 kr. for forfyldt pen

Insulin glargin 100E: Semglee 8,51 kr., Lantus 14,03 kr., Lantus SoloStar 13,11 kr., ABASAGLAR 12,22 kr.

Insulin glargin 300E: 11,79 – 11,84 kr.

Insulin detemir: 14,23 kr.

Insulin degludec: 12,34 kr. – 17,38 kr.

For insulin glargin 300E og insulin degludec kan der sammenlignet med insulin glargin 100E være forskelle i det antal enheder, der er nødvendig for at opnå samme glykæmiske kontrol. For insulin glargin 300E er det i produktresuméet angivet, at der skal anvendes 10-18% flere enheder ved skift fra insulin glargin 100E for at opnå samme glykæmiske kontrol (15). For insulin degludec viser studier, at der anvendes 4-12% færre enheder sammenlignet med insulin glargin 100E (23,24,25,31,32). Dette betyder, at sammenlignet med insulin glargin 100E er den reelle behandlingspris for insulin glargin 300E 10-18% højere og for insulin degludec 4-12% lavere end angivet ovenfor.

I 2018 indløste knap 12.000 personer recept på NPH-insulin, ca. 23.500 personer indløste recept på insulin glargin 100E, ca. 9.600 personer indløste recept på insulin glargin 300E, ca. 8.200 personer indløste recept på insulin detemir og ca. 22.800 personer indløste recept på insulin degludec.

Basalinsulin er en essentiel del af insulinbehandlingen af både type 1- og type 2-diabetes. Der er ingen anbefalinger for valg af basalinsulin til type 1-diabetikere i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger, men DES anfører, at særligt de nyeste langtidsvirkende insulinanaloger kan nedsætte risikoen for, især natlig, hypoglykæmi. For type 2-diabetikere anfører DES og DSAM, at den samme forbedring af den glykæmiske kontrol kan opnås ved de forskellige insulintyper, og at risikoen for hypoglykæmi er lav ved alle basalinsuliner. Risikoen for, især natlig, hypoglykæmi er dog signifikant lavere ved anvendelse af langtidsvirkende insulinanaloger sammenlignet med NPH-insulin. Selskaberne anfører videre, at de nyeste studier viser en lavere risiko for hypoglykæmi ved behandling med insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E. Selskaberne anfører dog, at de undersøgte populationer typisk har øget risiko for hypoglykæmi og derfor ikke udgør en repræsentativ stikprøve af patienter med type 2-diabetes, der sættes i insulinbehandling. Det er derfor selskabernes vurdering, at disse resultater ikke danner tilstrækkeligt grundlag for en generel anbefaling vedrørende valg af basalinsulin ved type 2-diabetes, hvorfor prisforskelle kan ligge til grund for valget af basalinsulin. Det anføres endvidere, at ved valg af NPH-insulin kan det ofte være nødvendigt at øge dosis til 2 daglige injektioner, hvorimod 1 daglig dosering af de øvrige basalinsuliner ofte vil være tilstrækkelig (3,5).

IRF rekommanderer NPH-insulin, insulin degludec og insulin glargin 100E og 300E ved behandling af patienter med type 2-diabetes og fremhæver, at insulin glargin 100E, insulin glargin 300E eller insulin degludec bør foretrækkes frem for NPH-insulin til patienter med øget risiko for hypoglykæmi, for eksempel tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes. IRF anfører, at *“Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for hypoglykæmi generelt er lavere ved behandling med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir i forhold til behandling med isophaninsulin, samt at det ikke kan udelukkes at glargin 300E og degludec er ledsaget af en lavere risiko sammenlignet*

med glargin 100E. Specialistgruppen er imidlertid usikker på om dette indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes, eller om det hovedsagelig omfatter patienter i øget risiko for hypoglykæmi, fx ved tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes". På grund af manglende langtidsdata, i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser, er insulin detemir kun rekommanderet i særlige tilfælde, hvor de øvrige rekommanderede insuliner ikke er egnede (2).

Med henvisning til ovennævnte anbefalinger vurderer vi, at det er mest rationelt at starte behandling med det billigste basalinsulin, hvilket er Semglee med indhold af insulin glargin 100E. På denne baggrund anbefaler vi, at Semglee bevarer generelt tilskud.

For de øvrige lægemidler med indhold af insulin glargin 100E lægger vi vægt på, at de alle har en væsentligt højere behandlingspris sammenlignet med Semglee. Med henvisning til ovennævnte vurdering fra EMA vurderer vi, at de alle har samme behandlingseffekt, og vi mener derfor ikke, at der er behandlingsmæssige fordele, der kan begrunde den højere pris. Med henvisning hertil anbefaler vi, at det generelle tilskud til de øvrige lægemidler med indhold af insulin glargin 100E (Lantus, Lantus SoloStar, Lantus Optiset og ABASAGLAR) bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke Lantus, Lantus SoloStar, Lantus Optiset og ABASAGLAR opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

For NPH-insulin lægger vi vægt på, at både IRF, DES og DSAM anfører, at der er større risiko for hypoglykæmi ved behandling med NPH-insulin sammenlignet med de langtidsvirkende insulinanaloger. Hertil kommer, at behandlingsprisen for NPH-insulin i forfyldt pen, som primært anvendes, er højere end for det billigste basalinsulin - Semglee. Vi anbefaler på denne baggrund, at det generelle tilskud til NPH-insulin bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, NPH-insulin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

For insulin detemir lægger vi vægt på, at IRF kun rekommanderer insulin detemir i særlige tilfælde grundet manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser. Hertil kommer, at behandlingsprisen for insulin detemir er væsentligt højere end for det billigste basalinsulin - Semglee. Vi anbefaler på denne baggrund, at det generelle tilskud til insulin detemir bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke insulin detemir opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

I vores vurdering af tilskudsstatus for insulin glargin 300E og insulin degludec lægger vi vægt på, at DES og DSAM anfører, at for type 2-diabetikere kan samme forbedring af glykæmisk kontrol opnås ved de forskellige basalinsulintyper, og at risikoen for hypoglykæmi er lav ved alle basalinsuliner. Selskaberne anfører videre, at de nyeste studier viser en lavere risiko for hypoglykæmi ved behandling med insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E. IRF skriver i tråd hermed, at det ikke kan udelukkes, at insulin glargin 300E og insulin degludec er ledsaget af en lavere risiko for hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin 100E, men IRF er usikker på, om dette indebærer en fordel for størsteparten af type 2-diabetikere. Dette er i tråd med DES og DSAM, der angiver, at sammenligningsstudierne ikke er lavet på baggrund af en repræsentativ stikprøve af type 2-diabetikere, hvorfor behandlingspris kan ligge til grund for valget af basalinsulin.

For type 1-diabetikere angiver DES ingen anbefalinger for valg af basalinsulin, men angiver dog, at "*Særlig de nyeste langtidsvirkende præparater kan nedsætte risikoen for - især natlig - hypoglykæmi*" (5).

Som tidligere beskrevet er insulinbehandling forbundet med risiko for hypoglykæmi. Risikoen for hypoglykæmi ved behandling med basalinsulin, er derfor undersøgt i flere studier, som overordnet har vist, at risikoen for, især natlig, hypoglykæmi, er signifikant lavere ved behandling med insulin degludec og insulin glargin 300E sammenlignet med insulin glargin 100E (16,17,18,19,20,21,22,23,24).

Der er endvidere aktuelt lavet to head-to-head studier mellem insulin glargin 300E og insulin degludec, hvoraf kun det ene aktuelt er publiceret. Det publicerede BRIGHT-studie viste, at insulin glargin 300E og

insulin degludec er sammenlignelige i forhold til at reducere forekomsten af natlig hypoglykæmi, alvorlig hypoglykæmi og *overall* hypoglykæmiske tilfælde i den samlede behandlingsperiode (28). Det andet head-to-head studie, CONCLUDE, er endnu ikke publiceret, men er for nyligt blevet præsenteret på det årlige møde i European Association for the Study of Diabetes. Dette studie fandt ingen forskel mellem de to lægemidler i forhold til det primære endepunkt, *overall* hypoglykæmiske tilfælde i vedligeholdelsesperioden hos insulinerfarne type 2-diabetikere. De sekundære endepunkter blev nået (29,30). Da studiet endnu ikke er publiceret, skal resultaterne heraf tages med forbehold. Det er vores vurdering, at der ikke er dokumentation for væsentlige forskelle i forekomsten af hypoglykæmi mellem insulin degludec og insulin glargin 300E.

Behandlingsprisen for insulin glargin 300E og insulin degludec er højere end for insulin glargin 100E. Dette gælder også, når behandlingsprisen korrigeres for dosisforskelle. Med henvisning til ovenstående anbefalinger vurderer vi ikke, at der er behandlingsmæssige fordele ved insulin glargin 300E og insulin degludec for alle patienter, og vi mener derfor ikke, at prisen står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle patienter. Dette gælder, når behandling med insulin degludec og insulin glargin 300E stilles over for behandling med det billigste basalinsulin - Semglee. Vi anbefaler på denne baggrund, at det generelle tilskud til insulin glargin 300E og insulin degludec bortfalder.

Med henvisning til ovenstående anbefalinger og studier mener vi, at for patienter med type 1- eller type 2-diabetes med tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog uden anden forklaring, kan behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec være rationel. Vi vurderer derfor, at prisen står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for denne patientgruppe.

Vi vurderer dog, at der ved et generelt klausuleret tilskud til insulin degludec og insulin glargin 300E til denne patientgruppe er risiko for førstevalg til patienter, som ikke tidligere er forsøgt behandlet med billigere basalinsulin. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data viser, at af nye brugere af basalinsulin, der opstartede behandling i 2018, blev 45% af type 2-diabetikere opstartet i behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec. Tilsvarende blev 19% af type 1-diabetikere opstartet i behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec. Endvidere viser data, at ca. 26% af de personer, der i perioden januar 2018 - juli 2019 indløste recept på insulin degludec, ikke forinden havde forsøgt behandling med anden basalinsulin (NPH-insulin, insulin glargin eller insulin detemir). Tilsvarende tal for insulin glargin 300E er ca. 35%.¹³ Vi lægger endvidere vægt på, at alvorlig hypoglykæmi i forbindelse med insulinbehandling af type 2-diabetes er sjælden, og at kun omkring 3% af patienterne vil opleve det i løbet af et år. Det tilsvarende tal for patienter med type 1-diabetes er 35% (14). Hertil kommer, at type 2-diabetikere udgør den største del af den samlede patientgruppe med diabetes og patientgruppen i behandling med basalinsulin. Vi vurderer derfor, at den patientgruppe, der er omfattet af en potentiel tilskudsklausul, kun udgør en mindre del af den samlede patientgruppe i behandling med basalinsulin og dermed er den patientgruppe, der er i risiko for uberettiget at få tilskud til insulin degludec og insulin glargin 300E betragtelig. Vi anbefaler på den baggrund, at insulin degludec og insulin glargin 300E ikke får generelt klausuleret tilskud. Vi mener ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, insulin degludec og insulin glargin 300E opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 5, 6 og 7 - Blandingsinsuliner

Der er tale om kombinationer af hurtigtvirkende insulin og intermedieært eller langtidsvirkende insulin. Der er markedsført blandinger med human insulin, insulin lispro eller insulin aspart samt insulin aspart + insulin degludec. Lægemidlerne er alle godkendt til behandling af patienter med diabetes mellitus (15).

Behandlingspris for hætteglas (kun human insulin), forfyldt pen eller cylinderampul:
Human insulin: 6,74 kr. for hætteglas, 9,00 kr. for cylinderampul og 11,17 kr. for forfyldt pen
Insulin lispro: 12,48 kr.

¹³ Egne beregninger baseret på tal fra Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til og med 31. december 2018) og Register over Udvalgte Kroniske Sygdomme og svære psykiske lidelser (RUKS) (opdateringsdato d. 21. september 2018).

Insulin aspart: 10,93 kr. – 13,77 kr.

NovoMix 30 10,98 kr. for cylinderampul og 10,93 kr. for forfyldt pen

NovoMix 50 13,70 kr.

NovoMix 70 13,77 kr.

Størstedelen af forbruget udgøres af NovoMix 30 i forfyldt pen til en behandlingspris på 10,93 kr.

Insulin aspart + insulin degludec: 24,45 kr. – 24,50 kr.

I 2018 indløste 350 personer recept på humant insulin. 22 personer indløste recept på blanding med insulin lispro, ca. 8.500 indløste recept på blanding med insulin aspart og 30 personer indløste recept på kombinationen insulin aspart + insulin degludec.

Anvendelse af blandingsinsulin kan være relevant for både type 1- og type 2-diabetikere. DES anfører, at for type 1-diabetikere med reduceret egenomsorg og compliance, kan et simplere behandlingsregime være relevant, herunder blandingsinsulin (5). For type 2-diabetikere anfører DES og DSAM, at blandingsinsulin kan være relevant for de patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med intermedieært virkende insulin eller langtidsvirkende insulin (3). Der er ingen anbefalinger for valg af blandingsinsulin i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7).

I vores vurdering af tilskudsstatus for blandingsinsuliner, lægger vi vægt på, hvad DES og DSAM anfører om blandingsinsuliner. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen for human insulin og det hyppigst anvendte produkt med insulinanalogen insulin aspart (NovoMix 30), ligger på niveau med hinanden. For de øvrige styrker af insulin aspart (NovoMix 50 og 70), hvor behandlingsprisen er højere end for human insulin og NovoMix 30, lægger vi vægt på, at blandingsforholdet mellem hurtigtvirkende og langtidsvirkende insulin er forskelligt. Forbruget af NovoMix 50 og 70 udgør kun 1,8% af det samlede forbrug af blandingsinsulin med insulin aspart (8). Det er vores vurdering, at dette afspejler, at disse produkter udelukkende anvendes til de få patienter, hvor den behandlende læge vurderer, at dette blandingsforhold er nødvendigt for at opnå tilfredsstillende glykæmisk kontrol.

På den baggrund mener vi, at prisen står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for blandingsinsulin med human insulin og insulin aspart. Vi anbefaler på denne baggrund, at blandingsinsuliner med human insulin og insulin aspart bevarer generelt tilskud.

For insulin lispro lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er højere end det hyppigst anvendte produkt med insulin aspart (NovoMix 30), som vi vurderer er det relevante sammenligningsgrundlag. Det er endvidere vores vurdering, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin lispro og insulin aspart. Hertil kommer, at der ikke er anbefalinger for valg af blandingsinsuliner i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger. På denne baggrund anbefaler vi, at det generelle tilskud til blandingsinsulinet insulin lispro bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, blandingsinsulinet insulin lispro opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

For så vidt angår kombinationen af insulin aspart + insulin degludec lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er væsentligt højere end for de øvrige blandingsinsuliner. Vi henviser endvidere til vores synspunkter og argumentation i relation til insulin degludec, som anført i afsnittet om intermedieært virkende insulin og langtidsvirkende insuliner side 12. Her skriver vi, at vi ikke mener, at der er behandlingsmæssige fordele ved insulin degludec for alle patienter.

Vi finder på den baggrund, at den behandlingsmæssige værdi ikke står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter, når insulin aspart + insulin degludec stilles over for de øvrige blandingsinsuliner.

Vi finder, at skift til insulin aspart + insulin degludec kan være rationelt i tilfælde, hvor den behandlende læge vurderer, at behandling med blandingsinsulin er det mest hensigtsmæssige for den enkelte patient, samt patienten har haft tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med et andet blandingsinsulin med en insulinanalog. Vi vurderer dog, at generelt klausuleret tilskud til denne patientgruppe vil medføre risiko for, at patienter, hvor lægen vurderer, at blandingsinsulin er den mest hensigtsmæssige behandling, sættes i behandling med insulin aspart + insulin degludec uden først at have forsøgt behandling med andet blandingsinsulin med en insulinanalog, der er væsentligt billigere.

Vi lægger i vores vurdering af denne risiko vægt på, at den patientgruppe, hvor behandling med insulin aspart + insulin degludec kan være rationel, kun udgør en lille del af den samlede patientgruppe i behandling med blandingsinsulin. Dermed er den patientgruppe, der er i risiko for uberettiget at få tilskud til insulin aspart + insulin degludec betragtelig. Vi anbefaler derfor, at insulin aspart + insulin degludec fortsat ikke har generelt tilskud. Vi mener ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, kombinationen af insulin aspart + insulin degludec opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 10 – Kombinationer af langtidsvirkende insulinanalog og GLP-1 receptoragonist

Lægemidlerne er en kombination af en langtidsvirkende insulinanalog og en GLP-1 receptoragonist. Lægemidlerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes mellitus for at opnå forbedret glykæmisk kontrol som supplement til andre antidiabetika (15). Der findes to markedsførte kombinationer - insulin glargin 100E + lixisenatid og insulin degludec + liraglutid. Lægemidlerne har begge generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten basalinsulin i kombination med metformin eller en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika.

Behandlingsprisen for insulin glargin 100E + lixisenatid er 34,08 kr. og 45,29 kr. afhængig af anvendt styrke og for insulin degludec + liraglutid 53,96 kr. Begge kombinationer markedsføres som forfyldte penne.

Behandlingsprisen for billigste basalinsulin (Semglee med indhold af insulin glargin 100) som enkeltstof er 8,51 kr. og behandlingsprisen for insulin degludec er 12,34 – 17,38 kr. i forfyldt pen. Liraglutid koster som enkeltstof 37,79 kr. og lixisenatid 16,69 – 25,29 kr. for de doser, der svarer til den dosis man får i kombinationslægemidlerne sammen med 40 E insulin.

For insulin degludec kan der sammenlignet med insulin glargin 100E være forskelle i den nødvendige dosis for at opnå samme glykæmiske kontrol, og studier viser, at der anvendes 4-12% færre enheder insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E (23,24,25,31,32). Dette betyder, at sammenlignet med insulin glargin 100E er den reelle behandlingspris for insulin degludec 4-12% lavere end angivet ovenfor.

DES og DSAM anfører, at basalinsulin og GLP-1 receptoragonist kan kombineres som 3. valgs supplerende behandling, hvor behandling med enten basalinsulin eller GLP-1 receptoragonist (begge i kombination med metformin) ikke giver tilstrækkelig effekt (3). De anvendte behandlingsvejledninger indeholder ingen anbefaling for, hvornår denne kombination er at foretrække frem for andre kombinationer af lægemidler til behandling af type 2-diabetes og nævner ikke de faste kombinationer af basalinsulin og GLP-1 receptoragonist. Anbefalingerne for valg af basalinsulin fremgår detaljeret af afsnittet om intermedieært virkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger, side 5-6.

DES og DSAM betragter insulin glargin 100E og insulin degludec som ligeværdige i forhold til at opnå glykæmisk kontrol (3,5). IRF rekommanderer både insulin degludec og insulin glargin 100E og anfører videre om risikoen for hypoglykæmi, at "... *det ikke kan udelukkes at glargin 300E og degludec er ledsaget af en lavere risiko sammenlignet med glargin 100E*" (2).

For de to GLP-1 receptoragonister, lixisenatid og liraglutid, angiver IRF, at der ses en signifikant større reduktion i HbA1c for liraglutid og andre GLP-1 receptoragonister sammenlignet med lixisenatid (2). I anbefalingerne fra DES og DSAM angives, at liraglutid er én af de GLP-1 receptoragonister med størst effekt på HbA1c (3). Det er dog angivet i IRF's præparatanmeldelse af kombinationen insulin glargin 100E + lixisenatid, at denne forskel i sænkning af HbA1c udviskes ved tillæg af insulin (33).

I vores vurdering af tilskudsstatus for kombinationen af insulin glargin 100E + lixisenatid lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for kombinationen er højere end for en kombination af de to lægemiddelstoffer som separate lægemidler. For kombinationen af de to lægemiddelstoffer er behandlingsprisen 34,08 kr. eller 45,29 kr. afhængig af anvendt styrke. For behandling med de to lægemiddelstoffer, som separate lægemidler, i samme dosis er behandlingsprisen 25,20 kr. eller 33,80 kr.

På denne baggrund mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen for patienter omfattet af den nuværende tilskudsklausul.

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, insulin glargin 100E + lixisenatid opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

Vi anbefaler derfor, at det generelt klausulerede tilskud til kombinationen af insulin glargin 100E og lixisenatid bortfalder.

I forhold til kombinationen af insulin degludec + liraglutid lægger vi vægt på, at behandlingsprisen på 53,96 kr. er højere end for behandling med det billigste basalinsulin (Semglee) og liraglutid som separate lægemidler. For disse lægemidler udgør den samlede behandlingspris 46,30 kr. Dette gælder også, når behandlingsprisen korrigeres for dosisforskelle mellem insulin glargin 100 og insulin degludec. For patienter med behov for behandling med både et basalinsulin og en GLP-1 receptoragonist er det derfor, efter vores vurdering, mest rationelt at behandle med disse separate lægemidler, da vi ikke mener, at der er behandlingsmæssige fordele ved insulin degludec frem for insulin glargin 100E for alle patienter.

Vi finder på denne baggrund, at den behandlingsmæssige værdi for insulin degludec + liraglutid ikke står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter.

Behandlingsprisen for kombinationen af insulin degludec + liraglutid på 53,96 kr. er på niveau med prisen for behandling med lægemiddelstofferne insulin degludec og liraglutid som separate lægemidler, som udgør 50,13 – 55,17 kr. Som beskrevet i afsnittet om intermedieært virkende insulin og langtidsvirkende insuliner, side 12, mener vi, at for patienter med tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog uden anden forklaring, kan behandling med insulin degludec være rationel. Dette gælder også for patienter med behov for kombination med en GLP-1 receptoragonist for at opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

Med henvisning hertil mener vi, at den behandlingsmæssige værdi for insulin degludec + liraglutid står i rimeligt forhold til prisen for patienter med gentagne tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med insulin glargin 100E og som samtidig har behov for behandling med en GLP-1 receptoragonist for at opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Patienterne skal endvidere være i behandling med metformin og eventuelt andre orale antidiabetika.

Vi finder dog, at såfremt insulin degludec + liraglutid har generelt klausuleret tilskud til denne patientgruppe er der risiko for at andre patienter, sættes i behandling med insulin degludec + liraglutid med tilskud.

Det er vores vurdering, at for patienter, der er i behandling med en GLP-1 receptoragonist uden at opnå tilfredsstillende glykæmisk kontrol, og hvor lægen ønsker at supplere med basalinsulin, er risiko for, at patienten sættes i behandling med kombinationen af insulin degludec + liraglutid, hvor det rationelle behandlingsvalg er det billigste basalinsulin - Semglee.

Vi lægger endvidere vægt på, at vi anbefaler, at insulin degludec som enkeltstof mister generelt tilskud. Med henvisning hertil vurderer vi, at der risiko for, at patienter med tidligere gentagne tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med insulin glargin 100E, sættes direkte i behandling med kombinationen af insulin degludec + liraglutid uden først at behandle med insulin degludec alene og afklare om der kan opnås tilfredsstillende glykæmisk kontrol hermed. Det er efter vores vurdering ikke rationelt, da tilfredsstillende glykæmisk kontrol, bør opnås med så få lægemidler som muligt og med trinvis intensivering. I vores vurdering af risikoen lægger vi vægt på, at kombinationen i givet fald vil være det eneste generelt tilskudsberettigede lægemiddel med insulin degludec.

Ved vurdering af ovennævnte risiko har vi desuden lagt vægt på, at den patientgruppe, der ville være omfattet af en eventuel tilskudsklausul, er meget lille, da kun 3% af type 2-diabetikere oplever svære tilfælde af hypoglykæmi årligt i forbindelse med insulin behandling (14). Vi vurderer på den baggrund, at den patientgruppe, der vil være omfattet af en eventuel tilskudsklausul, kun udgør en lille del af den samlede patientgruppe og dermed er en betragtelig patientgruppe i risiko for uberettiget at få tilskud til kombinationen af insulin degludec + liraglutid.

På den baggrund mener vi ikke, at kombinationen af insulin degludec + liraglutid opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Vi anbefaler således, at det generelt klausuleret tilskud til kombinationen af

insulin degludec + liraglutid bortfalder. Vi mener ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, kombinationen af insulin degludec + liraglutid opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Afsluttende bemærkninger

Vi har i vores drøftelser lagt vægt på, at det skal være muligt at få tilskud til det behandlingsregime, der passer bedst til den enkelte patient. Det er vores vurdering, at tilskud til insulin i overensstemmelse med vores anbefalinger i denne indstilling tilgodeser dette, samtidigt med, at anbefalingerne støtter op om et rationelt lægemiddelvalg inden for de enkelte insulingrupper.

Vi er opmærksomme på, at behandling med insulin glargin 300E og insulin degludec kan være det rationelle valg for visse patienter med gentagne tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi i behandling med et andet basalinsulin. Såfremt Lægemedelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi Lægemedelstyrelsen til at udarbejde vejledende kriterier for enkelttilskud til disse lægemidler samt udforme et særligt ansøgningsskema. Det vil gøre det enklere og smidigere for læger at søge om enkelttilskud til insulin glargin 300E og insulin degludec til de relevante patienter.

Vi opfordrer endvidere Lægemedelstyrelsen til at rette henvendelse til Sundhedsstyrelsen om muligheden for at udarbejde information om skift af insulinpræparat, der kan hjælpe de praktiserende læger og bidrage til en mere smidig overgangsperiode.

Vi anbefaler, at ændringerne gennemføres på et hensigtsmæssigt tidspunkt for alle involverede parter og at varigheden af overgangsperioden giver patienter og læger mulighed for at tage stilling til den fremtidige behandling, så vidt muligt i forbindelse med den regelmæssige lægekontakt. Vi anbefaler videre, at Lægemedelstyrelsen følger forbruget og priserne på lægemidlerne omfattet af denne revurdering.

På nævnets vegne

Palle Mark Christensen



Formand

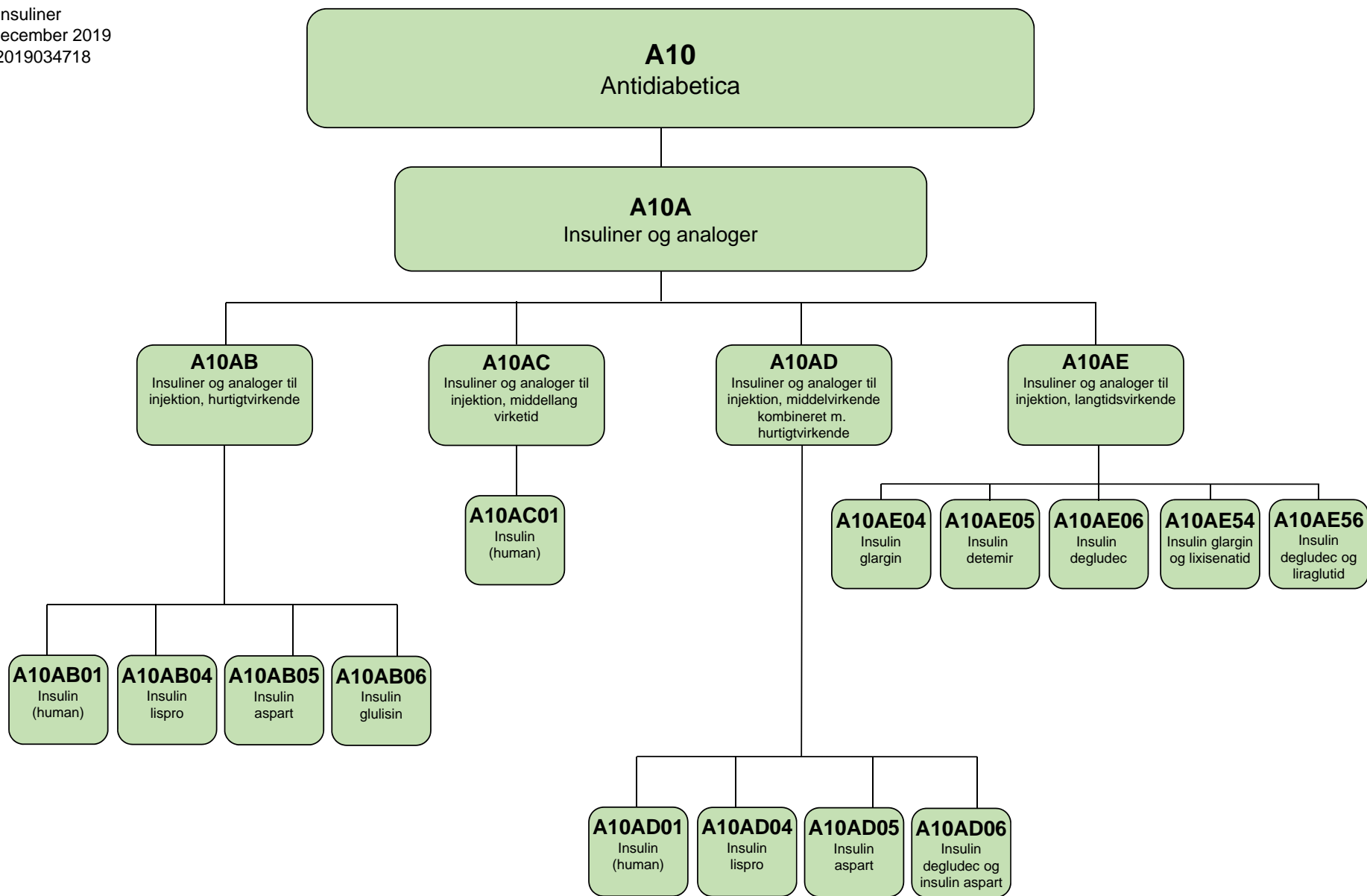
Bilag

- A. Grafisk oversigt af 10. december 2019 over ATC-gruppe A10A, insulinier.
- B. Oversigt af 10. december over insulinier i ATC-gruppe A10A med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2016-2018.
- C. Prisoversigt af 2. december 2019 for ATC-gruppe A10A, insulinier.

1. Almdal T. Type 2-diabetes. Lægehåndbogen. Opdateret 22.08.2019. Citeret 09.12.2019. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/type-2-diabetes/>
2. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukoses%C3%A6nkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-diabetes-ny.ashx?la=da&hash=2D7A0A4AB93278449C63E43656A67429FBE82BD4>
3. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab. Guidelines for type 2-diabetes. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. 2018 Revision. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
4. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>
5. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Type 1 Diabetes Mellitus. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/3-type-1-diabetes-mellitus>
6. Almdal T, Kristensen JK, Kjeldsen HC. Type 1-diabetes. Lægehåndbogen. Opdateret 09.12.2019. Citeret 09.12.2019. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/type-1-diabetes/>
7. Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes – opfølgning og behandling. 2019. Tilgængelig fra: https://vejledninger.dsam.dk/media/files/19/vejledning-type-2-diabetes_5korr.pdf
8. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. Tilgængelig fra: <http://www.medstat.dk>
9. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. Tilgængelig fra: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/uks/uks01/Sider/Tabel.aspx>
10. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med type 2-diabetes. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/131D2A3050D1488BA5D71247203A6E74.ashx>
11. Sundhedsstyrelsen. Styrket indsats for mennesker med diabetes. Fagligt oplæg til en national handlingsplan 2017-2020. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kronisk-sygdom/~media/20532F80C337496F836778C1DBFC121A.ashx>
12. Sundhedsstyrelsen. Notat vedrørende behandling med insulinpumper 27. januar 2012. 2012. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2012/N-O-T-A-T-VEDR%C3%98RENDE-BEHANDLING-MED-INSULINPUMPER-27.-d.-JANUAR-2012.ashx?la=da&hash=4B3B984ED1FD8522D1F6FEB37AC3F3CFB22E054D>
13. Almdal T, Kristensen JK, Kjeldsen HC. Hypoglykæmi ved diabetes mellitus. Lægehåndbogen. Opdateret 08.05.2019. Citeret 16.09.2019. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/hypoglykaemi-ved-diabetes-mellitus/>
14. Dansk Selskab for Almen Medicin. Insulinbehandling. 2018. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/insulin/?mode=visKapitel&cid=1283&gotoChapter=1283>
15. European Medicines Agency. Lægemidlers produktresuméer. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine?sort=ema_medicine_title&order=asc&search_api_views_fulltext
16. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 u/mL vs glargine 100 u/mL in T2DM. Diabetes Metab. 2018 Nov;44(5):402-409.

17. Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2016 Apr;33(4):478-87.
18. Hollander P, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Feb;17(2):202-6.
19. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med.* 2013 Nov;30(11):1298-304.
20. Díez-Fernández A, Cavero-Redondo I, Moreno-Fernández J, Pozuelo-Carrascosa DP, Garrido-Miguel M et al. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2019 Mar;56(3):355-364.
21. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):541-548.
22. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W 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 Feb 15;6(2):e009421.
23. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 juli 4;318(1):45-56
24. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017 august 24;377(8):723-732
25. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN basal-bolus type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2013 november;30(11):1293-7
26. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Jul 4;318(1):33-44.
27. Pettus J, Gill J, Paranjape S, Stewart J, Malla S et al. Efficacy and safety of a morning injection of insulin glargine 300 units/mL versus insulin glargine 100 units/mL in adult patients with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled trial using continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Aug;21(8):1906-1913.
28. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care.* 2018 Oct;41(10):2147-2154.
29. Pieber T. Session: CONCLUDE: a trial COmparing the efficacy aNd safety of insulin degLUDEc and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin and oral antidiabetic drugs. Oral Presentation # S38.1. 56th Annual Meeting. European Association for the Study of Diabetes. Barcelona 2019. Tilgængelig fra: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/rationale-trial-design-and-methods>
30. Philis-Tsimikas A. Session: CONCLUDE: a trial COmparing the efficacy aNd safety of insulin degLUDEc and insulin glargine 300 units/mL in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately treated with basal insulin and oral antidiabetic drugs. Oral Presentation # S38.2. 56th Annual Meeting. European Association for the Study of Diabetes. Barcelona 2019. Tilgængelig fra: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/results>
31. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):435-46.

-
32. Dzygalo K, Golicki D, Kowalska A, Szypowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Acta Diabetol.* 2015 Apr;52(2):231-8.
33. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Suliqua® (insulin glargin og lixisenatid). Præparatanmeldelse. August 2019. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/anmeldelser-af-nye-laegemidler/praeparatanmeldelser/suliqua-insulin-glargin-og-lixisenatid>
34. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Udgifterne til insulin er høje, men der er penge at spare. 23. januar 2019. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2019/irf-udgifterne-til-insulin-er-hoeje-men-der-er-penge-at-spare>
35. European Medicines Agency. Semglee (insulin glargine). Overview. EMA/57790/2018. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/semglee-epar-medicine-overview_en.pdf
36. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Abasaglar (insulin glargine). EMA/760389/2014. 2014. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abasaglar-previously-abasria-epar-summary-public_en.pdf



Oversigt over lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10A - Insuliner

Læsevejledning til skemaer nedenfor

Lægemidler: Det eller de lægemidler, med indhold af det pågældende indholdsstof, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for insuliner.

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 2. december 2019.

Godkendt indikation: Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeeer for de enkelte lægemidler^{1,2}. Der kan være tale om en sammenskrivning.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 64 i Bekendtgørelse nr. 854 om recepter og dosisdispensering af lægemidler m.v. af 19. august 2019³.

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

Forbrug: Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. www.medstat.dk, og omfatter patienter i primærsektoren.

A10A, Midler mod diabetes - Insuliner

A10AB – Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende

A10AB01	Insulin (human)
Lægemidler	Actrapid, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Actrapid Penfill, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Humulin Regular, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Insuman Rapid, injektionsvæske, opløsning i flerdosispen Insuman Rapid, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Insuman Rapid SoloStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 4.665 2017: 4.435 2018: 4.290

A10AB04	Insulin lispro
Lægemidler	Humalog, injektionsvæske i cylinderampul Humalog, injektionsvæske i hætteglas Humalog-Humaject, injektionsvæske, opløsning (pen) Humalog KwikPen, injektionsvæske, opløsning Humalog Pen, injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Til behandling af voksne og børn med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af normal glukose homøostase. Humalog-HumaJect er også indiceret til initial stabilisering af diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 780 2017: 725 2018: 670

A10AB05	Insulin aspart
Lægemidler	Fiasp, injektionsvæske, opløsning, hætteglas Fiasp, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

¹ <http://www.produktresume.dk> og <https://www.ema.europa.eu/en>

² <https://www.ema.europa.eu/>

³ <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209954>

	Fiasp, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Novorapid, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Novorapid FlexPen, injektionsvæske, opløsning Novorapid Flex Touch, injektionsvæske, opløsning (pen) Novorapid Penfill, injektionsvæske, opløsning (Cylinderampul) Novorapid PumpCart, injektionsvæske, opløsning (Cylinderampul)
Godkendt indikation	Er indiceret til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 1 år og opefter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 34.955 2017: 36.740 2018: 38.500

A10AB06	Insulin glulisin
Lægemidler	Apidra, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Apidra, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Apidra SoloStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Til behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 790 2017: 830 2018: 810

A10AC – Insuliner og analoger til injektion, middellang virketid

A10AC01	Insulin (human)
Lægemidler	Humulin NPH, injektionsvæske, suspension, hætteglas Humulin NPH KwikPen, injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard, injektionsvæske, suspension, hætteglas Insulatard FlexPen, injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard InnoLet, injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard Penfill, injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal, injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal, injektionsvæske, suspension, flerdosispen
Godkendt indikation	Insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 17.715 2017: 14.670 2018: 12.000

A10AD06	Insulin degludec og insulin aspart
Lægemidler	Ryzodeg 100 Flextouch, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Ryzodeg 100 Penfill, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 2 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 15 2017: 25 2018: 30

A10AE – Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende

A10AE04	Insulin glargin
Lægemidler	ABASAGLAR KwikPen, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Lantus, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Lantus Optiset, injektionsvæske, opløsning, enkelt dosisbeholder (pen) Lantus Solo Star, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Semglee, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Toujeo DoubleStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Toujeo SoloStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 2 år og opefter. Lantus Optiset: Til behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus. Toujeo: Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 6 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud Lantus Optiset, ingen tilskud (er udgået i 21-07-2014)
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 31.850 2017: 32.285 2018: 32.355

A10AE05	Insulin detemir
Lægemidler	Levemir, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Levemir, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 1 år og opefter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 13.885 2017: 10.470 2018: 8.220

A10AE06	Insulin degludec
Lægemidler	Tresiba 100 Flextouch, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Tresiba 100 Penfill, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Tresiba 200 Flextouch, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 1-årsalderen.
Udleveringsgruppe	B

Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 10.105 2017: 17.525 2018: 22.800

A10AE54	Insulin glargin og lixisenatid
Lægemidler	Suliqua, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Suliqua er i kombination med metformin indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin alene eller i kombination med et andet oralt glucosesænkende lægemiddel eller basalinsulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten: <ul style="list-style-type: none"> • basal insulin i kombination med metformin eller • en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika
Forbrug (antal personer i behandling)	Markedsført 1. januar 2018 2018: 15

A10AE56	Insulin degludec og liraglutid
Lægemidler	Xultophy, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Xultophy er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus for at opnå forbedret glykæmisk kontrol, i tillæg til kost og motion, som supplement til andre orale lægemidler til behandling af diabetes.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten: <ul style="list-style-type: none"> • basal insulin i kombination med metformin eller • en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: - 2017: 810 2018: 1.235

Prisoversigt for antidiabetika i ATC-gruppe A10

Behandlingspriserne per døgn er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemedelstyrelsens vejledning af 9. marts 2018 nr 9154 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 23/9 til 2/12 - 2019)

1. ATC	2. Lægemedelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis	4. Lægemedelform	5. Styrke(r)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris (per døgn) (kr.)
A10AB Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende						
A10AB01	Insulin (human) (Actrapid®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	17,20	6,88
	(Humulin Regular®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,17	6,47
	(Actrapid Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 IE/ml	22,72	9,09
	(Insuman Rapid SoloStar	40 E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	24,07	9,63
A10AB04	Insulin lispro (Humalog®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,50	10,20
	(Humalog®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	26,71	10,68
	(Humalog KwikPen®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	30,22	12,09
A10AB05	Insulin aspart (Novorapid®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	24,88	9,95
	(Fiasp®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	24,23	9,69
	(Novorapid Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	26,40	10,56
	(Novorapid PumpCart®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	29,77	11,91
	(Fiasp®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	27,83	11,13
	(Novorapid FlexPen®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	27,21	10,88
	(Novorapid Flex Touch®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	33,08	13,23
	(Fiasp®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	31,38	12,55
A10AB06	Insulin glulisin (Adipra®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	24,89	9,96
	(Apidra®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	24,14	9,66
	(Apidra SoloStar®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	24,04	9,62
A10AC Insuliner og analoger til injektion, intermediært virkende						
A10AC01	Insulin (human)(Insulatard®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	17,04	6,82
	(Humulin NPH®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,17	6,47
	(Insulatard Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 IE/ml	22,30	8,92
	(Insulatard FlexPen®)	40 E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	25,03	10,01

	(Insulatard InnoLet®)	40	E	Inj.væske, pen	100	IE/ml	27,39	10,96	
	(Humulin NPH KwikPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100	IE/ml	26,44	10,58	
A10AD Insuliner og analoger til injektion, intermediært virkende eller langtidsvirkende kombineret med hurtigtvirkende									
A10AD01	Insulin (human)(Mixtard 300	40	E	Inj.væske, hætteglas	100	IE/ml	16,86	6,74	
	(Mixtard 30 Penfill®)	40	E	Inj.væske, amp	100	IE/ml	22,50	9,00	
	(Mixtard 30 InnoLet®)	40	E	Inj.væske, pen	100	IE/ml	27,93	11,17	
A10AD04	Insulin lispro	40	E	Inj.væske, pen	100	E/ml	31,20	12,48	
A10AD05	Insulin aspart (Novomix 30	40	E	Inj.væske, amp	100	E/ml	27,46	10,98	
	(Novomix 30 FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100	E/ml	27,33	10,93	
	(Novomix 50 FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100	E/ml	34,26	13,70	
	(Novomix 70 FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100	E/ml	34,43	13,77	
A10AD06	Insulin degludec + aspart	40	E	Inj.væske, amp	100	E/ml	61,24	24,50	
	(Ryzodeg 100 Flextouch®)	40	E	Inj.væske, amp./pen	100	E/ml	61,13	24,45	
A10AE Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende									
A10AE04	Ins. glargin (Semglee®)	40	E	¹	Inj.væske, opl., pen	100	E/ml	21,27	8,51
	(Lantus®)	40	E	¹	Inj.væske, opl., amp.	100	E/ml	35,07	14,03
	(Lantus Solo Star®)	40	E	¹	Inj.væske, opl., pen	100	E/ml	32,78	13,11
	(Abasaglar KwikPen®)	40	E	¹	Inj.væske, opl., pen	100	E/ml	30,55	12,22
	(Toujeo®)	40	E	¹	Inj.væske, endos.	300	E/ml	88,81 - 88,44	11,84 - 11,79
A10AE05	Insulin detemir	40	E	²	Inj.væske, amp.	100	E/ml	35,58	14,23
		40	E	²	Inj.væske, pen	100	E/ml	35,58	14,23
A10AE06	Insulin degludec	40	E	¹	Inj.væske, amp	100	E/ml	33,98	13,59
		40	E	¹	Inj.væske, pen	100	E/ml	43,44	17,38
		40	E	¹	Inj.væske, pen	200	E/ml	61,72	12,34
A10AE54	Ins. glargin + lixisenatid	40	E		Inj.væske opl., pen	100 E + 33/50 mikg	85,20 / 113,23	34,08 - 45,29	
A10AE56	Ins. degludec + Liraglutid	40	E		Inj.væske opl., pen	100 E + 3,6 mg/ml	134,9	53,96	
A10BJ02	Liraglutid	1,44		³	Inj.væske opl., pen	6 mg/ml	157,44	37,79	
A10BJ03	Lixisenatid	13,2 - 20		³	Inj.væske opl., pen	10 / 20 µg	472,35 / 354,04	16,69 - 25,29	

Noter/forklaringer:

1	Rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste
2	Rekommanderet i særlige tilfælde i den Nationale Rekommandationsliste
3	Dosering, der svarer til 40 E insulin i kombinationslægemidlet. For lixisenatid er vedligeholdelsesstyrken 20 µg brugt.