

## **Oversigt over indledende bidrag i forbindelse med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes**

AstraZenica

Boehringer Ingelheim

Danmarks Apotekerforening

Diabetes foreningen


Lægemiddel Industri Foreningen

Medicinrådet

Novo Nordisk

Sanofi

**Medicintilskudsnet, 27.08.2019.**



# Revurderingen for lægemidler i ATC-gruppe A10

AstraZenecas hørings svar

Juni 2019

AstraZeneca A/S, Arne Jacobsens Allé 13, 4. Sal, 2300 Kbh. S

## Indledning:

### **Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler der anvendes i behandlingen af diabetes**

Lægemiddelstyrelsen har den 16. marts 2019 oplyst, at man i 2019 påbegynder revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler der anvendes i behandlingen af diabetes. På den baggrund har Lægemiddelstyrelsen anmodet om at modtage eventuelle synspunkter, der kan være relevante for medicintilskudsnævnets arbejde med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af diabetes.

AstraZeneca takker for muligheden for at afgive sit bidrag til revurderingen.

AstraZeneca markedsfører i dag følgende lægemidler til behandling af diabetes: **SGLT-2-hæmmer:** Forxiga(dapagliflozin); Xigduo(dapagliflozin+metformin) **DPP-4-hæmmer:** Onglyza(saxagliptin), komboglyze (saxagliptin; saxagliptin/metformin) **SGLT-2hæmmer+DPP-4 hæmmer:** Qtern(dapagliflozin+saxagliptin) og **GLP1-analog:** Bydureon, Byetta(exenatid)

Siden den sidste revurdering af antidiabetika: ATC-gruppe A10 tilbage i 2013, er der på baggrund af sikkerheds krav fra de amerikanske sundhedsmyndigheder FDA, kommet ny og solid evidens for den kardiovaskulære sikkerhed forbundet med behandling med de nyere antidiabetika.

Resultaterne fra disse CV outcome studier (CVOT) har medført en ændring i risk/benefit profilen for de undersøgte antidiabetika. Hvilket også afspejles i de nationale guidelines for farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

Tilbage i nov. 2018, blev resultaterne fra CVOT udført med dapagliflozin(DECLARE-TIMI-58<sup>1</sup>) præsenteret på den amerikanske hjerte kongres AHA. Således foreligger nu resultater for 3 ud af de 4 markedsførte SGLT-2 hæmmere i Danmark.

## **Meta-analyser af CVOT udført med SGLT-2i<sup>2,3</sup>**

Efter publicering af DECLARE TIMI-58, er der publiceret flere meta-analyser af CVOT udført med SGLT-2 hæmmere.

Følgende konklusioner synes væsentlige at fremhæve:

*“The present meta-analysis of SGLT2i cardiovascular outcome trials substantially expands on previous meta-analyses, and the totality of these data now makes several patterns clear.<sup>1</sup>*

*First, SGLT2i have their greatest and most consistent effect on reducing the relative risk of hospitalization for heart failure (31%) and of progression of renal disease (45%).<sup>2</sup>*

*Their effect on the composite atherosclerotic outcome of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death (major adverse cardiac events), originally a safety outcome stemming from regulatory guidance, was more modest but still significant with 11% reduction in relative risk.<sup>2</sup>*

*Second, for particular outcomes the clinical effects of SGLT2i depend on the patient population in which they are used.*

*Conversely, the reduction in hospitalization for heart failure was robust and of similar magnitude regardless of the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease or a history of heart failure.<sup>2</sup>*

*The reduction in progression of renal disease was also equally robust in patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease.”<sup>2</sup>*

*“This kidney protection by SGLT2 inhibitors is possibly the biggest clinical gain in diabetes care since laser photocoagulation and statins. Furthermore, heart failure protection was consistently observed in the SGLT2inhibitor CVOTs and, thus, this is also a clear class effect. In both these areas DECLARE is important because it has provided an opportunity to perform subgroup analyses, which indicate that, compared with standard of care, the relative effects of dapagliflozin are as strong for the non-CVD population as they are for the CVD population.”<sup>3</sup>*

### **Sammenfatning:**

Således er den mest udtalte og konsistente effekt af SGLT-2 hæmmere set i CVOT: reduktion af indlæggelse for hjertesvigt og reduktion af nyrefunktions nedsættelse.

Effekt på reduktion af indlæggelse for hjertesvigt og reduktion af nyrefunktions progression hos patienter uden kardiovaskulær sygdom, er i høj grad drevet af CVOT udført med dapagliflozin: DECLARE TIMI-58 pga. sammensætningen, det hovedparten af de inkluderede patienter ikke havde klinisk hjertekarsygdom.

## DECLARE TIMI-58 studiet<sup>1</sup>

DECLARE TIMI-58 er designet af "Thrombolysis in Myocardial Infarction" Study Group (TIMI). TIMI Study Group er en uafhængig akademisk forskningsorganisation fra Harvard, der fokuserer på studier inden for hjertekar området. Den komplette database med rådata blev overgivet til TIMI Study Group, som uafhængigt har foretaget alle analyser rapporteret i DECLARE artiklen

Det primære safety outcome var at undersøge dapagliflozins effekt på MACE( kardiovaskulær død, myokardie infarkt el. cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke)

De 2 primære effekt outcome var at, undersøge dapagliflozins effekt på: 1)MACE og2) undersøge dapagliflozins effekt på kardiovaskulær død el. indlæggelse for hjertesvigt.

Det sekundære effekt outcome var, at undersøge dapagliflozins effekt på det sammensatte kardio-renale outcome: (40% reduktion i eGFR, dialyse, el. nyrerelateret død eller CV død el. død uafhængig af årsag)

Dette undersøgt hos 17.160 T2DM patienter, hvoraf 6.975 havde klinisk hjertekarsygdom og de resterende 10.186 havde multiple risikofaktorer(MRF):

MRF: Mænd  $\geq 55$  år eller kvinder  $\geq 60$  år med en eller flere af følgende traditionelle risikofaktorer: hypertension, dyslipidæmi eller rygning.

### .Resultater fra DECLARE TIMI-58 studiet:

#### Effekt på kardiovaskulære outcomes

I DECLARE TIMI-58 mødte dapagliflozin det præ-specificerede kriterie for noninferiority vs. placebo i forhold til MACE.

I forhold til de 2 primære effekt outcome, viste behandling med dapagliflozin for den samlede patient gruppe en numerisk lavere event rate af MACE vs. placebo, men der var ikke signifikant forskel.

Efterfølgende er 2 præ-definerede subgruppe analyser<sup>4,5</sup> fra DECLARE-TIMI 58 blevet publiceret.

De to analyser undersøgte dapagliflozins effekt på MACE & og CV død og hjertesvigt, hos:

1. Patienter med eller uden tidligere myokardie infarkt (MI) – del af MACE
2. Patienter med eller uden hjertesvigt med reduceret ejection fraktion (HFrEF)

Hovedresultaterne fra de subgruppe analyser er gengivet herunder.




**Post MI<sup>4</sup>:** In patients with prior MI (n=3.584) dapagliflozin reduced the relative risk of MACE by 16% and the absolute risk by 2,6% (15,2% vs. 17,8%: HR:0,84; 95%CI 0,72-0,99; P=0,039)

**Post HFrEF<sup>5</sup>:** out of 17.160 patients, 671 (3,9%) had HFrEF, 1316 (7,7%) had HF without known reduced EF and 15.173 (88,4%) had no history of HF at baseline. Dapagliflozin reduced CV death/HFrEF more in patients with HFrEF (HR: 0.62; 95% CI 0.45-0.86) than in those without HFrEF (HR: 0,88 95% CI 0.76-1.02; P:0.046)

I forhold til effekt på det sammensatte outcome for kardiovaskulær død eller indlæggelse for hjertesvigt resulterede behandling med dapagliflozin i en relativ risiko reduktion for den samlede population på 27%: HR: 0,73(0,61-0,88); et resultat der i en prædefineret subgruppe analyse, fordelte sig med en relativ risiko reduktion på 22% (HR:0,78) for de 6.974 patienter med manifest hjertekar sygdom og 36% relativ risikoreduktion (HR:0,64) for de 10.186 patienter uden manifest hjertekar sygdom<sup>6</sup>

#### Effekt på renale outcomes:

Dapagliflozins effekt på det sammensatte kardio-renale outcome (40% reduktion i eGFR, dialyse, nyrerelateret død eller CV død), viste også en statistisk signifikant reduktion af det sammensatte nyrerelaterede endepunkt (HR=0,76 (0,67-0,87)) for den samlede population, fordelt med HR=0,79 (0,66-0,94) for patienter med klinisk hjertekarsygdom og en HR=0,74 (0,60-0,91) for patienter kun med risikofaktorer.

40% decrease in eGFR, ESRD, or renal or CV death	370/8582	480/8578	0.76 (0.67-0.87)		0.67
ASCVD	216/3474	275/3500	0.79 (0.66-0.94)		
MRF	154/5108	205/5078	0.74 (0.60-0.91)		

Efterfølgende er der blevet publiceret endnu en prædefineret subgruppe analyse for effekt på det sammensatte renale endepunkt, frataget CV død<sup>6</sup>, samt for de enkelte renale outcomes. Således er der undersøgt for dapagliflozins effekt på:

- Vedvarende reduktion i nedsættelse af eGFR med minimum 40% til mindre end 60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>
- ESRD - End stage renal disease
- Renal død

Resultaterne for patienter behandlet med dapagliflozin viste:

- 47%(HR:0,53) relativ risikoreduktion for det sammensatte renale endepunkt
- 46%(HR:0,54) relativ risikoreduktion for vedvarende reduktion i nedsættelse af eGFR
- 59 %(HR:0,41) relativ risikoreduktion for ESRD eller renal død

Resultaterne på det sammensatte renale endepunkt fordelt på de 2 patienter grupper med og uden klinisk hjertekar sygdom viste en 45%(HR:0,55) relativ risiko reduktion for patienterne med klinisk hjertekarsygdom og 39 %(HR:0,61) relativ risikoreduktion for de patienter kun med risikofaktorer (MRF)

Behandling med dapagliflozin resulterede i risikoreduktion i det sammensatte renale endepunkt for både patienter med og uden hypertension samt for patienter med og uden hjertesvigt.

Resultaterne for det sammensatte renale endepunkt for patienter uden albuminuri, mikroalbuminuri og makroalbuminuri viste alle signifikante reduktioner på hhv. 48%, 41% og 62% for de mest nyresyge.

Det gennemsnitlige fald i eGFR var de første 6 måneder større i gruppen behandlet med dapagliflozin sammenlignet med placebo. Efter 2 år var fald i eGFR det samme i de 2 behandlingsgrupper, hvorefter behandlingen med dapagliflozin resulterede i et mindre fald i eGFR vs. placebo.

De inkluderede patientgrupper i DECLARE-TIMI 58 havde en god nyrefunktion, med en gennemsnitlig eGFR på 85,2 ml pr. min per 1.73 m<sup>2</sup> og 45 % af patienterne havde en eGFR på mellem 60 & 90 ml. pr. min per 1,73m<sup>2</sup>, hvorfor tid til progression var langsom i begge behandlingsgrupper. Dette ensbetydende med, at der gik længere tid, før behandling med dapagliflozin viste en bedre effekt på eGFR vs. placebo. I modsætning var gennemsnits eGFR i CVOT udført med empagliflozin og canagliflozin på hhv. 74,1 & 75,5 ml pr. min. per 1.73 m<sup>2</sup>.

### **Sammenfatning:**

Behandling med dapagliflozin har i DECLARE TIMI-58 vist signifikant reduktion af indlæggelse for hjertesvigt og reduktion af nyrefunktions progression, dette såvel for patienter med klinisk hjertekarsygdom, som for patienter uden klinisk hjertekar sygdom, men kun med risikofaktorer herfor.

Effekt på det sammensatte nyre outcome var konsistent uafhængigt af baseline eGFR og graden af albuminuri.

For patienter med historik for myokardieinfarkt resulterede behandling med dapagliflozin i en signifikant relativ risikoreduktion af MACE på 16 % og en absolut risikoreduktion på 2,6%.

### **Klinisk relevans af DECLARE TIMI-58**

DECLARE TIMI-58 er det CVOT med markant flest patienter uden klinisk hjertekarsygdom (59,4%, n=10.186) men med risikofaktorer herfor

Til sammenligning var 34,4% af de inkluderede patienter i CVOT udført med canagliflozin(CANVAS) højrisikopatienter uden klinisk hjertekarsygdom, svarende til n=3.486 patienter.

I CVOT udført med empagliflozin (EMPA-REG outcome) indgik der kun patienter med klinisk hjertekarsygdom.

Da langt hovedparten af alle patienter med T2DM behandles i almen praksis, synes det væsentligt at relatere resultater fra CVOT til andelen af TDM2 patienter med og uden klinisk hjertekarsygdom i almen praksis i DK

I en register undersøgelse fra 2016 fra almen praksis i DK: "Prevalence of cardiovascular disease and evaluation of standard of care in type 2 diabetes: a nationwide study in primary care"<sup>7</sup> fandt man blandt 17.113 TD2 patienter at 21,4 % havde klinisk hjertekarsygdom.

Hvor repræsentativ er gruppen uden klinisk hjertekar sygdom, men med multiple risikofaktorer (MRF) (n=10.186) fra DECLARE TIMI-58 versus TDM2 patienter behandlet i almen praksis?

De specifikke kriterier for at kunne indgå i MRF-gruppen i DECLARE TIMI-58 var: mænd  $\geq$  55 år el. kvinder  $\geq$ 60 år med en el. flere af følgende traditionelle risikofaktorer: hypertension, dyslipidæmi el. rygning.

### **Alder**

Vedr. alder ved vi fra den ovennævnte danske registerundersøgelse<sup>7</sup> at gennemsnitsalderen for de 17.113 analyserede TD2 patienter i almen praksis var 72 år.

### Hypertension & dyslipidæmi

Fra Sundhedsstyrelsens anbefalinger for tværsektorielle patientforløb for mennesker med type 2-diabetes 2017<sup>8</sup> ved vi, at mere end 80 pct. af alle mennesker med type 2-diabetes er overvægtige, og lige så mange har hypertension og/eller dyslipidæmi (Dansk Selskab for Almen Medicin 2012).

Rygning Vi har ikke kunne finde solide referencer på andelen af TD2 patienter i almen praksis, der ryger.

### **Betydning af Nyrefunktions progression og hjertekarsygdom(hjertesvigt) hos patienter med T2DM**

”Iskæmisk hjertesygdom og/eller hjertesvigt ses hyppigt blandt mennesker med type 2-diabetes, og hjertekar risikoen er allerede øget i forstadiet til diabetes (HbA1c 42-48 mmol/mol)”.  
(Sundhedsstyrelsens anbefalinger for tværsektorielle patientforløb for mennesker med type 2-diabetes 2017).<sup>8</sup>

Nyrepåvirkning og hjertekarsygdom er 2 af de komplikationer der udgør en særlig stor risiko og selv ”Patienter uden hjertekarsygdom og/eller nyrepåvirkning har en ca. 2 gange forøget risiko for at udvikle hjertekarsygdom i forhold til baggrundsbefolkningen”( Høringsversion af DSAMS diabetesvejledning 2019)<sup>9</sup>

Hjertesvigt er en af de hyppigste første manifestationer på kardiovaskulær sygdom hos patienter med T2DM og mere udtalt end myokardieinfarkt og stroke.<sup>10</sup>

Kombinationen af hjertesvigt og diabetes øger signifikant risikoen for kardiovaskulære events og død versus hjertesvigt uden diabetes.<sup>11</sup> 5 års overlevelsen for T2DM + hjertesvigt er således 50%<sup>11</sup>.

En meget stor register undersøgelse fra 2019<sup>12</sup>, med mere end 1 mio. T2DM patienter fra Asien og Europa, herunder Norge og Sverige har vist flg. betydende fund i forhold til hjertesvigt(HF) og kronisk nyre sygdom(CKD):

Hos T2DM patienter uden klinisk hjertekar sygdom var hjertesvigt og el. CKD den tidligste og hyppigste manifestation af hjertekar sygdom og henholdsvis 3, 5 og 6 gange mere hyppig end slagtilfælde, myokardieinfarkt og PAD.

Prævalencen af hjertesvigt var associeret med 2 gange øget risiko for CKD og vice versa.<sup>12</sup>

Både hjertesvigt og kronisk nyresygdom er alvorlige tilstande der separat og i kombination forværrer risikoen for hjertekar sygdom, mortalitet og sundheds omkostninger, og dette specielt ved T2DM.<sup>12</sup>

Der er flere end 25.000 årlige indlæggelser pga. hjerteinsufficiens, svarende til 150.000 sengedage med samlede omkostninger på 500 mio. kr<sup>13</sup>.



## **Sammenfatning:**

De inkluderede patienter i DECLARE TIMI-58 er i høj grad repræsentativ i forhold til T2DM patientsammensætningen i almen praksis i DK, både i forhold til split af patienter med og uden kardiovaskulær sygdom og andelen med multiple risikofaktorer. Således er DECLARE TIMI-58 det CVOT der bedst afspejler patientsammensætningen i almen praksis.

Hjertesvigt og eller kronisk nyresygdom er den første og hyppigste manifestation på CV sygdom og er forbundet med betydelig forøget risiko for yderligere kardiovaskulær sygdom og død.

## **Konklusion på CVOT og implementering i guidelines**

Af de udførte CVOT på nyere antidiabetika, er det kun SGLT-2 hæmmerne og GLP-1-analogerne der har vist en gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko. Ingen af de markedsførte DPP-4-hæmmere har kunne vise dette.

Der er dog væsentlige klinisk relevante forskelle på den gunstige kardiovaskulære effekt af SGLT-2 hæmmerne og SGLT-2 hæmmerne.

En nyere meta-analyse af de 8 CVOT<sup>14</sup> udført med henholdsvis GLP-1-analogerne og SGLT-2 hæmmere belyser dette:

- " Both drug classes reduced MACE in a similar magnitude with GLP1RA reducing the risk by 12% and SGLT2i by 11%"<sup>14</sup>
- "SGLT2i reduced HHF by 31% whereas GLP1-RA did not have a significant effect (HR 0.93, 95%-CI 0.83 to 1.04, p=0.20)"<sup>14</sup>
- "Both GLP1-RA (HR 0.82, 95%-CI 0.75-0.89, p<0.001) and SGLT2i (HR 0.62, 95%-CI 0.58-0.67, p<0.001) reduced the risk of progression of kidney disease including macroalbuminuria, but only SGLT2i reduced the risk of worsening eGFR, endstage kidney disease, or renal death (HR 0.55, 95%-CI 0.48-0.64, p<0.001)"<sup>14</sup>

## **Implementering i DK guidelines:**

På baggrund af CVOT er risk/benefit ratio blevet ændret for de nyere antidiabetika, således står der i behandlingsalgoritmen i DES/DSAM 2018 revision guidelines for type 2-diabetes<sup>15</sup>, at såvel SGLT-2 hæmmerne og GLP-1-analogerne forebygger CVD og at DPP-4 hæmmerne er neutrale. Samtidig er SGLT-2 hæmmerne og GLP-1-analogerne(Liraglutid) anbefalet som 2. valg efter metformin til patienter med klinisk hjertekar sygdom.

DES/DSAM 2018 revision af guidelines for type 2-diabetes er blevet opdateret før publiceringen af DECLARE TIMI-58. Således indeholder guidelines ingen specifik farmakologisk anbefaling til patienter uden klinisk hjertekar sygdom.

Den nationale behandlingsvejledning(NBV)<sup>16</sup> fra dansk endokrinologisk selskab er blevet opdateret kort tid efter publiceringen af DECLARE TIMI-58, men før publiceringen af subgruppe-analyserne på bl.a. patienterne med tidligere myokardieinfarkt.

I NBV anvendes samme behandlingsalgoritme som i 2018 guideline revision fra DES/DSAM, således er også SGLT-2 hæmmerne og GLP-1 analogerne anbefalede 2. valg til patienter med klinisk hjertekar sygdom

I afsnit i NBV om pt. med klinisk hjertekarsygdom står der: "SGLT-2-hæmmerne reducerer desuden risikoen for hospitalisering for hjerteinsufficiens uanset om der er klinisk hjerteinsufficiens eller ej.

"Har patienten *hjerteinsufficiens* eller er i risiko for dette, bør valget være en SGLT-2-hæmmer med dokumenteret effekt (121)"<sup>16</sup>.

121 refererer til meta-analyse af CVOT udført med canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin, anvendt i første afsnit i dette høringsvar.

#### Implementering i internationale guidelines for primær forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

American college of Cardiology/American Heart Association har i marts 2019 publiceret guideline for primær forebyggelse af kardiovaskulær sygdom for behandling af type 2-diabetes<sup>17</sup>.

Både SGLT-2 hæmmere og GLP-1-analoger bliver rekommanderet – Se rekommandation 4. i nedenstående algoritme.

#### 4.2. Adults With Type 2 Diabetes Mellitus

See Figure 2 for an algorithm for treatment of T2DM for primary prevention of cardiovascular disease.

Recommendations for Adults With Type 2 Diabetes Mellitus		
Referenced studies that support recommendations are summarized in <a href="#">Online Data Supplement 10</a> .		
COR	LOE	Recommendations
I	A	1. For all adults with T2DM, a tailored nutrition plan focusing on a heart-healthy dietary pattern is recommended to improve glycemic control, achieve weight loss if needed, and improve other ASCVD risk factors (S4.2-1, S4.2-2).
I	A	2. Adults with T2DM should perform at least 150 minutes per week of moderate-intensity physical activity or 75 minutes of vigorous-intensity physical activity to improve glycemic control, achieve weight loss if needed, and improve other ASCVD risk factors (S4.2-3, S4.2-4).
IIa	B-R	3. For adults with T2DM, it is reasonable to initiate metformin as first-line therapy along with lifestyle therapies at the time of diagnosis to improve glycemic control and reduce ASCVD risk (S4.2-5–S4.2-8).
IIb	B-R	4. For adults with T2DM and additional ASCVD risk factors who require glucose-lowering therapy despite initial lifestyle modifications and metformin, it may be reasonable to initiate a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor or a glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonist to improve glycemic control and reduce CVD risk (S4.2-9–S4.2-14).

Der henvises til DECLARE TIMI-58 under referencer og kommentarer for rekommandation:

*"Although most patients studied had established CVD at baseline, the reduction in heart failure has been shown to extend to primary prevention populations (S4.2-12, S4.2-27)"<sup>17</sup>*

### **Sammenfatning:**

Både SGLT-2 hæmmerne og GLP-1-analogerne har i CVOT vist en gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko hos patienter med T2DM. Dette gælder ikke DPP-4 hæmmerne, der kun har vist neutral effekt på den kardiovaskulære risiko. Resultater fra CVOT har ændret risk/benefit ratio og anbefaling i guidelines.

Således anbefales SGLT-2-hæmmerne og GLP-1-analogerne som 2. valg efter metformin til patienter med klinisk hjertekar sygdom.

De gunstige resultater fra DECLARE TIMI-58, på reduktion af indlæggelse for hjertesvigt og reduktion af nyrefunktions progression vist på patienter uden klinisk hjertekarsygdom, er kun delvist implementeret i NBV fra DES. Således anbefales en SGLT-2 hæmmer med dokumenteret effekt til pt. med hjerteinsufficiens eller er i risiko herfor.

ACC/AHA anbefaler såvel SGLT-2 hæmmere som GLP-1-analoger i deres guidelines for primær forebyggelse af kardiovaskulær sygdom hos T2DM fra marts 2019. En anbefaling der i stor udstrækning er baseret på resultaterne fra DECLARE TIMI-58.

### **Udvikling i antal brugere & udvikling af udbetalt tilskud for de hyppigst anvendte antidiabetika**

Med resultaterne fra CVOT er risk/benefit ratio for de nyere antidiabetika blevet opdateret.

På trods af at DPP-4 hæmmerne på stort set alle effekt områder er underlegen i forhold til SGLT-2 hæmmerne, og GLP-1-analogerne, herunder effekt på HbA1C, vægt og reduktion af kardiovaskulær risiko, er der stadig et relativt stort forbrug. Således var der mere end 19.000 personer der i 1. kvartal hentede en recept på den mest anvendte DPP-4 hæmmer, sitagliptin, svarende til udbetalt regionalt tilskud på 16.5 mio. DKK

På trods af generelt klausuleret tilskud, en væsentligt højere pris vs. både DPP-4-hæmmerne og SGLT-2-hæmmerne har forbruget af særligt GLP-1-analogen: Liraglutid været støt stigende siden den sidste revurdering, således er liraglutid i løbet af det sidste års tid blevet udskrevet til mere end 20.000 personer i gennemsnit pr. kvartal, svarende til et udbetalt regionalt tilskud på 55 mio -70 mio DKK pr. kvartal.

Dapagliflozin har siden revurderingen haft en jævn udvikling af forbruget, der ligger inden for fremskrivning angivet ved ansøgning om generelt tilskud. I 1. kvartal 2019 var der ca. 8500 personer der fik udskrevet en recept på dapagliflozin svarende til udbetalt regional tilskud på ca. 10.5 mio DKK.

KVARTALSTAL MEDICIN								
Variabel	ATC Kode og Tekst	Produktnavn	Enhed	1. Kvartal 2018	2. Kvartal 2018	3. Kvartal 2018	4. Kvartal 2018	1. Kvartal 2019
Regionernes sygesikringstilskud	A10BD07 Metformin og sitagliptin	(Total (A10BD07))	Kroner	7.387.111	7.752.362	7.271.013	7.522.771	7.254.198
	A10BD15 Metformin og dapagliflozin	(Total (A10BD15))	Kroner	650.040	717.759	768.243	1.015.954	1.181.869
	A10BH01 Sitagliptin	(Total (A10BH01))	Kroner	8.895.957	9.181.335	8.650.752	9.048.421	9.213.115
	A10BK01 Dapagliflozin	(Total (A10BK01))	Kroner	8.292.948	9.291.761	8.639.343	9.085.755	9.414.591
	A10B302 Liraglutid	(Total (A10B302))	Kroner	67.072.780	70.553.401	68.167.525	63.594.715	55.188.608
	A10B306 Semaglutid	(Total (A10B306))	Kroner	-	-	2.034.911	14.860.894	28.007.551
	Antal personer	A10BD07 Metformin og sitagliptin	(Total (A10BD07))	Antal	8.976	9.265	8.927	9.217
A10BD15 Metformin og dapagliflozin		(Total (A10BD15))	Antal	632	749	782	927	1.005
A10BH01 Sitagliptin		(Total (A10BH01))	Antal	9.950	10.183	9.960	10.260	10.270
A10BK01 Dapagliflozin		(Total (A10BK01))	Antal	6.708	7.063	6.959	7.391	7.659
A10B302 Liraglutid		(Total (A10B302))	Antal	20.998	21.966	21.881	20.539	18.641
A10B306 Semaglutid		(Total (A10B306))	Antal	-	-	1.308	5.646	9.634

Ref: lægemiddelstatistik registret, kvartalsmedicin; esundhed.dk<sup>18</sup>

## Konklusion:

Siden revurderingen er evidensen og dermed den samlede risk/benefit ratio for dapagliflozin blevet styrket betragteligt. Den dokumenterede effekt på reduktion af indlæggelse for hjertesvigt og reduktion af nyrefunktions progression er vist på en bredt sammensat patientgruppe, der i høj grad afspejler patient sammensætningen i almen praksis.

I tillæg er det for nyligt kommet dokumentation for at dapagliflozin også reducere MACE for patienter med tidligere myokardieinfarkt.

Kombinationen af effekt på hjertesvigt og nyrefunktions progression er væsentlig både klinisk og økonomisk.

Både hjertesvigt og kronisk nyresygdom er alvorlige tilstande der separat og i kombination forværrer risikoen for hjertekar sygdom og mortalitet. Således er 5 års overlevelsen for T2DM +hjertesvigt: 50%

I DK er der flere end 25.000 årlige indlæggelser pga. hjertesvigt, svarende til 150.000 sengedage med samlede omkostninger på 500 mio. kr.

En forudsætning for at kunne bidrage til såvel de kliniske som de økonomiske gevinster er forsat uhindret adgang til udskrivning af dapagliflozin i form af generelt tilskud.

Det nuværende forbrugsmønster af dapagliflozin synes endog at være meget rationelt, holdt op imod de hyppigste anvendte DPP-4 hæmmere og GLP-1-analoger.

## Referencer

- Ref 1: Wiviott S.D. et al, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, NEJM Nov 10, 2018, published online: DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Ref 2: Zelniker T A et al, SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials, Lancet, Published Online November 10, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
- Ref 3: Home Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update Diabetologia (2019) 62:357–369 <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4801-1>
- Ref 4: Furtado et al.; Dapagliflozin in Type 2 Diabetes with Prior MI; 0.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996
- Ref 5: Kato et al.; Dapagliflozin and Ejection Fraction; 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130
- Ref 6: Wiviott S.D. et al, Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial; *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Published Online June 9, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
- Ref 7: Rungby J et al. Prevalence of cardiovascular disease and evaluation of standard of care in type 2 diabetes: a nationwide study in primary care. *Cardiovascular Endocrinology* 2017, 6:145–151
- Ref 8: www.sst.dk: Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med type 2-diabetes Sundhedsstyrelsen, 2017.
- Ref 9: Høringsversion af DSAM's diabetes vejledning 2019
- Ref 10: Shad et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3: 105-113.
- Ref 11: Macdonald MR et al. *Eur Heart J.* 2008;29: 1377-1385
- Ref 12: Birkeland et al. poster presented at ADA June 2019: Cardiorenal disease is the most common first CV manifestation in type 2 diabetes and associated with increased mortality: a large multinational observational study
- Ref 13: Søren Vraa et al. NT-proBNP i almen praksis – bedrer diagnostik af hjerteinsufficiens; *Månedsskrift for almen praksis*; April 2018
- Ref 14: Zelniker et al; Meta-Analysis of GLP1-RA and SGLT2i in T2DM; 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
- Ref 15: Farmakologisk behandling af type 2-diabetes DES/DSAM 2018 Revision guidelines for type 2-diabetes
- Ref 16: NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes, 2018; [endocrinology.dk](http://endocrinology.dk)
- Ref 17: Arnett et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease <https://www.ahajournals.org/journal/circ>
- Ref 18: lægemiddelstatistik registret, kvartalsmedicin; [esundhed.dk](http://esundhed.dk)

Lægemiddelstyrelsen  
Att: Medicintilskudsnet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

**Boehringer Ingelheim  
Danmark A/S**  
Human Pharma

Synspunkter vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-  
gruppe A10

14. juni 2019

**Diabetes udfordringen**

I Danmark lever mindst 235.000 personer med type 2-diabetes<sup>1</sup>. Tallet er stigende, og i 2030 vil ca. 430.000 personer være diagnosticeret med type 2-diabetes<sup>2</sup>. Type 2-diabetes er et væsentligt sundhedspolitisk emne og genstand for høj sundhedsfaglig og sundhedsøkonomisk interesse<sup>3,4</sup>.

Boehringer Ingelheim Danmark A/S anerkender derfor også behovet for en løbende revurdering af tilskudsstatus for diabeteslægemidler ud fra princippet om rational farmakoterapi, hvor effekt, bivirkning og pris er de bærende faktorer.

**Pia Høy Holmgaard**  
Mobil +45 2272 4967

E-mail [pia.holmgaard@boehringer-ingelheim.com](mailto:pia.holmgaard@boehringer-ingelheim.com)

Strødamvej 52  
DK-2100 København Ø  
Telefon +45 39 15 88 88  
Telefax +45 39 15 89 89  
[boehringer-ingelheim.dk](http://boehringer-ingelheim.dk)

**Boehringer Ingelheims diabetes portefølje**

Boehringer Ingelheim markedsfører følgende præparater:

- Jardiance® (empagliflozin)
- Trajenta® (linagliptin)
- Synjardy® (metformin+empagliflozin)
- Jentadueto® (metformin+linagliptin)

Alle indiceret til behandling hos voksne personer med type 2-diabetes og bevilget generelt tilskud, samt

- Glyxambi® (empagliflozin+linagliptin)

der har samme indikation og er bevilget generelt klausuleret tilskud.

Boehringer Ingelheim opfordrer Medicintilskudsnet til at bevare de nuværende tilskud for ovenstående lægemidler med henvisning til

1. at lægemidlerne fortsat har en værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.
2. at lægemidlernes pris fortsat står i et rimeligt forhold til deres behandlingsmæssige værdi.
3. at der siden tildeling af tilskud er tilvejebragt data, der bekræfter og endda væsentligt forstærker værdien.

<sup>1</sup> Udvalgte kroniske sygdomme og svære psykiske lidelser (RUKS), Esundhed. Eget udtræk for 2017

<sup>2</sup> Sygdomsudviklingen i Danmark fremskrevet til 2030. Statens Institut for Folkesundhed. (2017)

<sup>3</sup> Den nationale diabetesbehandlingsplan. Sundheds- og Ældreministeriet (2017)

<sup>4</sup> Aftale mellem regeringen og Dansk Folkeparti: Et stærkere sundhedsvæsen – tættere på dig. (2019)

### **Type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom**

Med type 2-diabetes følger en forkortet livslængde, der yderligere reduceres ved forekomst af kardiovaskulær sygdom.

I 2015 blev data offentliggjort fra Boehringer Ingelheims kardiovaskulære outcome studie EMPA-REG OUTCOME<sup>5</sup> med SGLT2-hæmmeren Jardiance<sup>®</sup>. Som det første af flere kardiovaskulære outcome studier viste EMPA-REG OUTCOME, at Jardiance<sup>®</sup> var superior overfor placebo med en 14% RRR i forekomst af 3P-MACE (kombineret endepunkt for kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi) hos personer med type-2 diabetes og kendt hjertekarsygdom. Kardiovaskulær død og død af alle årsager var ligeledes signifikant reduceret med Jardiance<sup>®</sup> med hhv RRR 38% og 32%. Behandling med Jardiance<sup>®</sup> reducerede desuden risikoen for hjertesvigt samt hospitalisering for hjertesvigt sammenlignet med placebo.

Endelig viste behandlingen med Jardiance<sup>®</sup> også at reducere forekomsten af første nefropatihændelse (progression til makroalbuminuri, fordobling af serum kreatinin, opstart af dialyse/transplantation eller død af nyre-årsag) med RRR 39%<sup>6</sup>.

### **Ændrede guidelines**

Siden EMPA-REG OUTCOME har flere kardiovaskulære outcome studier bidraget med positive data for SGLT2-hæmmer gruppen samt GLP1-analog gruppen. Resultaterne fra de kardiovaskulære outcome studier er nu integreret i danske og internationale guidelines:

- DES og DSAM Guidelines for type 2-diabetes (2018)<sup>7</sup> med anbefaling af SGLT-hæmmere/Jardiance<sup>®</sup> og GLP1-analoger/Victoza<sup>®</sup> til personer med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom.
- DES NBV (2018)<sup>8</sup> med anbefaling af SGLT-hæmmere/Jardiance<sup>®</sup> og GLP1-analoger/Victoza<sup>®</sup> til personer med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. Herunder anbefales SGLT2-hæmmerne til at reducere risikoen for hospitalisering for hjerteinsufficiens (HHF) samt for udvikling og forværring af nyresygdom. Sekundært anbefales GLP1-analoger til reduktion af udvikling af nyresygdom.

<sup>5</sup> Zinman et al., N Engl J Med 2015; 373:2117-2128

<sup>6</sup> Wanner et al., N Engl. J Med 2016 ; 375:323-334

<sup>7</sup> DES og DSAM Guidelines for type 2-diabetes (2018)

<sup>8</sup> DES NBV Behandling og kontrol af type 2-diabetes (2018)

- ADA/EASD (2018)<sup>9</sup> med anbefaling af SGLT-hæmmere/Jardiance® og GLP1-analoger/Victoza® til personer med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. Ved samtidig hjertesvigt eller diabetisk nyresygdom anbefales SGLT2-hæmmere til at reducere hospitalisering for hjertesvigt samt udvikling eller forværing af nyresygdom forud for GLP1- analoger (hos T2DM patienter med kendt CVD).
- DCS NBV (2019)<sup>10</sup> med anbefaling af SGLT2-hæmmere/Jardiance® og GLP1-analoger/Victoza® til at reducere kardiovaskulære endepunkter og mortalitet hos personer med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. Ved samtidig hjertesvigt anbefales SGLT2-hæmmere til at reducere hospitalisering for hjertesvigt forud for GLP1-analoger (hos T2DM patienter med kendt CVD).

### **SGLT2-hæmmere vs GLP1-analoger**

SGLT2-hæmmere og GLP-analoger anbefales således begge i behandlingen af personer med type 2-diabetes og kendt hjertekarsygdom. Ved samtidig hjertesvigt eller diabetisk nyresygdom anbefales SGLT2-hæmmere forud for GLP1-analoger (jf ovenstående reference 8-10).

Til at understøtte valget mellem de to klasser kan resultaterne fra en nylig publiceret metaanalyse benyttes. I et systematisk review og metaanalyse af de kardiovaskulære outcome studier for GLP1-analoger og SGLT2-hæmmere<sup>11</sup> konkluderes der:

*“In trials reported to date, GLP1-RA and SGLT2i reduce atherosclerotic MACE to a similar degree in patients with established ASCVD, whereas SGLT2i have a more marked effect on preventing HHF and progression of kidney disease. Their distinct clinical benefit profiles should be considered in the decision-making process when treating patients with T2DM”.*

### **Lægemediomkostninger for anbefalede SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger**

På trods af lignende effekt på kardiovaskulær outcome for SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger, og endog for SGLT2-hæmmer klassen bedre outcome på enkelte parametre, er der stor forskel på lægemiddelomkostningerne mellem de anbefalede lægemiddelgrupper.

Denne forskel i lægemiddelomkostninger fremgår af nedenstående oversigt med lægemiddelomkostning\* pr. patient på de antidiabetika, der i DES NBV\*\* anbefales på baggrund af reduktion af den kardiovaskulære risiko\*\*\*:

---

<sup>9</sup> Davis et al., Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701

<sup>10</sup> DCS NBV Diabetes og hjertesygdom (2019)

<sup>11</sup> Zelniker et al., Circulation. 2019;139:2022–2031



**Tabel 1: Lægemedielomkostning ved behandling med antidiabetika, der anbefales på baggrund af reduktion af den kardiovaskulære risiko**

Lægemiddel	Lægemedielomkostning (AIP)	
	Pr patient pr dag	Pr patient pr år
Jardiance® 10 mg (empagliflozin)	11,34	4.139
Jardiance® 25 mg (empagliflozin)	11,36	4.147
Invokana® 100 mg (canagliflozin)	11,08	4.043
Invokana® 300 mg (canagliflozin)	11,16	4.073
Victoza® 1,2 mg (liraglutid)	23,90	8.725
Victoza® 1,8 mg (liraglutid)	35,85	13.087
Ozempic® 0,5 mg (semaglutid)	34,82	12.708
Ozempic® 1 mg (semaglutid)	34,82	12.708

\* esundhed.dk: 14-dages priser (AIP). Gennemsnitlig laveste behandlingspris beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 25.3.2019 til 3.6.2019).

\*\* DES NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes – oktober 2018 revision

\*\*\* 3P-MACE (kombineret endepunkt for CV-død, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi). Empagliflozin, sekundært canagliflozin, samt liraglutid, sekundært semaglutid, anbefales indtil videre ved klinisk hjertesygdom i DES NBV.

Som det fremgår, er lægemedielomkostningen ved SGLT2-hæmmer behandling 1/3 af GLP1-analog behandling baseret på de doser, som blev anvendt i de kardiovaskulære outcome studier<sup>12</sup>. Det svarer til en årlig mindredgift på mellem 8.500 og 9.000 kr pr patient<sup>13</sup>.

### **Antal personer med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom**

Med PLO OK18 står det klart, at personer med type 2-diabetes primært skal behandles i almen praksis.

EMPAti projektet<sup>14</sup>, der blev udført i almen praksis i 2016, fandt at 24,4% af personer med type 2-diabetes har kendt kardiovaskulær sygdom, og dermed kan have særlig gavn af behandling med de rekommanderede SGLT2-hæmmere eller GLP1-analoger.

<sup>12</sup> Jardiance®(empagliflozin) 25 mg, Invokana®(canagliflozin) 100 mg og 300 mg, Victoza®(liraglutid) 1,78 mg og Ozempic®(semaglutid) 0,5 mg og 1 mg

<sup>13</sup> Fra (12.708-4.147) kr/person/år til (13.087-4.043) kr/person/år

<sup>14</sup> Rungby et al., Cardiovascular Endocrinology. 6(4):145-151; 2017

Hvis man antager, at 1 ud af 4 (24,4%) af de ca 235.000 personer med type 2-diabetes har kendt kardiovaskulær sygdom, udgør den estimerede population ca 57.000 personer.

Et regneeksempel viser, at såfremt hele populationen af personer med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom tilbydes behandling med SGLT2-hæmmere eller GLP1-analoger, vil den årlige mindredgift ved behandling med SGLT2-hæmmere frem for GLP1-analoger være ca. 500 mio.kr. alt andet lige<sup>15</sup>.

Regneeksemplet viser væsentligheden af at sikre en tilskudsklausul, som effektivt fremmer rationel farmakoterapi.

### **Type 2-diabetes primært uden kendt kardiovaskulær sygdom**

Også for personer med type 2-diabetes primært uden kendt kardiovaskulær sygdom er der siden tildeling af generelt tilskud til Jardiance® tilvejebragt data, der forstærker værdien.

I gruppen af personer med type 2-diabetes primært uden kardiovaskulær sygdom viste placebo-korrigerede data fra fase 3 studier<sup>16</sup>, at behandling med Jardiance® som monoterapi og i kombination med glukosesænkende stoffer medførte klinisk relevante forbedringer i HbA<sub>1c</sub> (op til -0,85 %-point) uden øget forekomst af hypoglykæmi (frasat ved samtidig brug af SU og/eller insulin grundet deres virkningsmekanismer). Højere baseline-HbA<sub>1c</sub> (≥8,5 %) var ligeledes forbundet med en større placebo-korrigeret reduktion i HbA<sub>1c</sub> (op til -1,43 %-point). Desuden viste data en placebo-korrigeret reduktion af kropsvægt (ca. 2-3kg) og et systolisk blodtryksfald (ca. 2-5 mmHg) – vigtige risikofaktorer for udvikling af kardiovaskulær sygdom hos personer med type 2-diabetes.

I Boehringer Ingelheims real world evidence studie EMPRISE<sup>17</sup> med amerikanske registerdata viser den første interim analyse desuden, at opstart af behandling med Jardiance® i klinisk praksis sammenlignet med DPP4-hæmmer behandling, var associeret med en reduktion i risikoen for hjertesvigt for personer med type 2-diabetes, hvoraf 3 ud af 4 ikke havde kendt hjertekarsygdom.

SGLT2-hæmmerne anbefales som 2. valg efter metformin i nationale og internationale kliniske guidelines til personer med type 2-diabetes med eller uden kendt kardiovaskulær sygdom<sup>7,8,9</sup>.

---

<sup>15</sup> 57.000 personer \* [8.500 kr/person/år; 9.000 kr/person/år]

<sup>16</sup> Jardiance SPC feb 2019

<sup>17</sup> Patomo et al.; Circulation 2019 Mar 12;139(11):1384-1395

### **Forbrugsmønster 2014-2017**

Forbruget af diabeteslægemidler er stigende, og det er derfor relevant at undersøge, hvordan de enkelte lægemiddelgrupper anvendes i klinisk praksis.

Klinisk Epidemiologisk Afdeling på Aarhus Universitet har i et registerstudie<sup>18</sup> (bilag 1) i samarbejde med Boehringer Ingelheim undersøgt karakteristika for type 2-diabetes patientprofiler ved initiering af behandling med SGLT2-hæmmere, DPP4-hæmmere og GLP1-analoger i Danmark i perioden 2014-2017. I denne periode så man:

- En stigende anvendelse af SGLT2-hæmmere som følge af introduktionen af denne helt nye klasse. I løbet af perioden var en stigende andel af de personer, som blev initieret på en SGLT2-hæmmer, i 1-stof behandling forud for initieringen af SGLT2-hæmmeren (med andre ord stigende 2. valgsbrug - fra ca. 1/5 til ca. 1/3 af personerne).
- En stigende anvendelse af GLP1-analoger. For GLP1-analogerne så man gennem hele perioden, at op mod halvdelen af de personer, som fik initieret GLP-1-analog behandling, var i 1-stof behandling eller ingen anden antidiabetisk behandling på initieringstidspunktet – altså meget tidligt i behandlingskaskaden.

Registerstudiet undersøgte personernes behandling på initieringstidspunktet for DPP4-hæmmer, SGLT2-hæmmer eller GLP1-analog og 100 dage forud for dette tidspunkt. Den medtog ikke antidiabetisk behandling, som var initieret og seponeret tidligere end 100 dage før initieringstidspunktet for de tre undersøgte klasser, og ikke brug af Saxenda®(liraglutid), der er godkendt i anden indikation. Det er velkendt, at 10-15% er metformin-intolerante<sup>8</sup>.

Registerundersøgelsen giver således et billede af behandlingen på initieringstidspunktet for de tre klasser og viser udviklingen i perioden 2014-17. Den belyser ikke det fulde behandlingsforløb forud for initiering af DPP4-hæmmer, SGLT2-hæmmer eller GLP1-analog behandling.

Med disse forbehold tyder undersøgelsen på, at en ikke uvæsentlig andel af GLP1-analog initieringer sker forholdsvis tidligt i behandlingskaskaden. Dette peger på væsentligheden af at sikre en tilskudsklausul, som effektivt fremmer rationel farmakoterapi.

### **Perspektiver**

Introduktionen af nyere diabeteslægemidler har gjort det muligt at adressere forskellige patientprofiler. Særligt har udviklingen af SGLT2-

---

<sup>18</sup> ADA Poster: Changes in SGLT2i and GLP-1RA real-world initiator profiles following cardiovascular outcome trials - A Danish nationwide population-based study (Præsenteret til ADA d. 8.6.2019)

hæmmerne og GLP1-analogerne gjort det muligt at reducere forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser og dødeligheden for personer med type 2-diabetes og kendt hjertekarsygdom, hvilket også afspejles i danske og internationale guidelines.

Ingen af de nuværende guidelines eller nationale og regionale rekommandationer anbefaler dog én lægemiddelgruppe frem for en anden. Således er SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger sidestillet som anbefalet behandling til personer med type 2-diabetes og kendt hjertekarsygdom, da hverken DES, DSAM eller IRF tager pris i betragtning i deres anbefalinger.

Der er stor forskel på lægemiddelomkostningen mellem de forskellige lægemiddelgrupper, hvor SGLT2-hæmmerne viser en fordel ud fra princippet om rationel farmakoterapi.

For så vidt angår personer med type 2-diabetes primært uden kardiovaskulær sygdom, er der siden revurderingen i 2013 tilvejebragt dokumentation for klinisk relevante effekter af SGLT2-hæmmer behandling udover reduktion af blodsukker, vægt og blodtryk, i form af reduceret risiko for hospitalisering for hjertesvigt (HHF) samt for udvikling og forværring af nyresygdom, både ved randomiserede kliniske undersøgelser som opsummeret i meta-analyse<sup>19</sup> og for HHF ved real world evidence<sup>17</sup>.

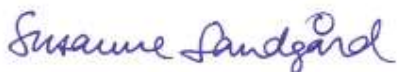
Lægemiddelomkostningen for SGLT2-hæmmer behandling ligger på niveau med DPP4-hæmmer behandling og betydeligt under niveauet for GLP1-analoger.

Vi mener, at tilskudsstatus og klausuler for de enkelte lægemidler derfor er et vigtigt beslutningsstøttende element i almen praksis for valg af diabeteslægemidler på tværs af lægemiddelgrupperne.

Vi står naturligvis til rådighed til besvarelse af eventuelle spørgsmål på telefon 2272 4967.

Med venlig hilsen

**Boehringer Ingelheim Danmark A/S**



Susanne Sandgård  
Head of Market Access & Public Affairs



Pia Høy Holmgaard  
Market Access Manager

---

<sup>19</sup> Zelniker TA et al, Lancet 2019; 393:31-39

# Changes in SGLT2i and GLP-1RA real-world initiator profiles following cardiovascular outcome trials: A Danish nationwide population-based study

Jakob S. Knudsen<sup>1</sup>, Lisbeth M. Baggesen<sup>1</sup>, Maria Lajer<sup>2</sup>, Larisa Nurkanovic<sup>3</sup>, Anastasia Ustyugova<sup>4</sup>, Henrik T. Sørensen<sup>1</sup>, Reimar W. Thomsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark  
<sup>2</sup> Boehringer Ingelheim, Copenhagen, Denmark  
<sup>3</sup> Boehringer Ingelheim, Amsterdam, Netherlands  
<sup>4</sup> Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany

Corresponding author:  
 Jakob S. Knudsen, Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Olof Palmes Allé 43-45, 8200 Aarhus N, Denmark.  
 E-mail: jsk@clin.au.dk, Telephone: +45 8716 7212; Fax +45 8716 7215.

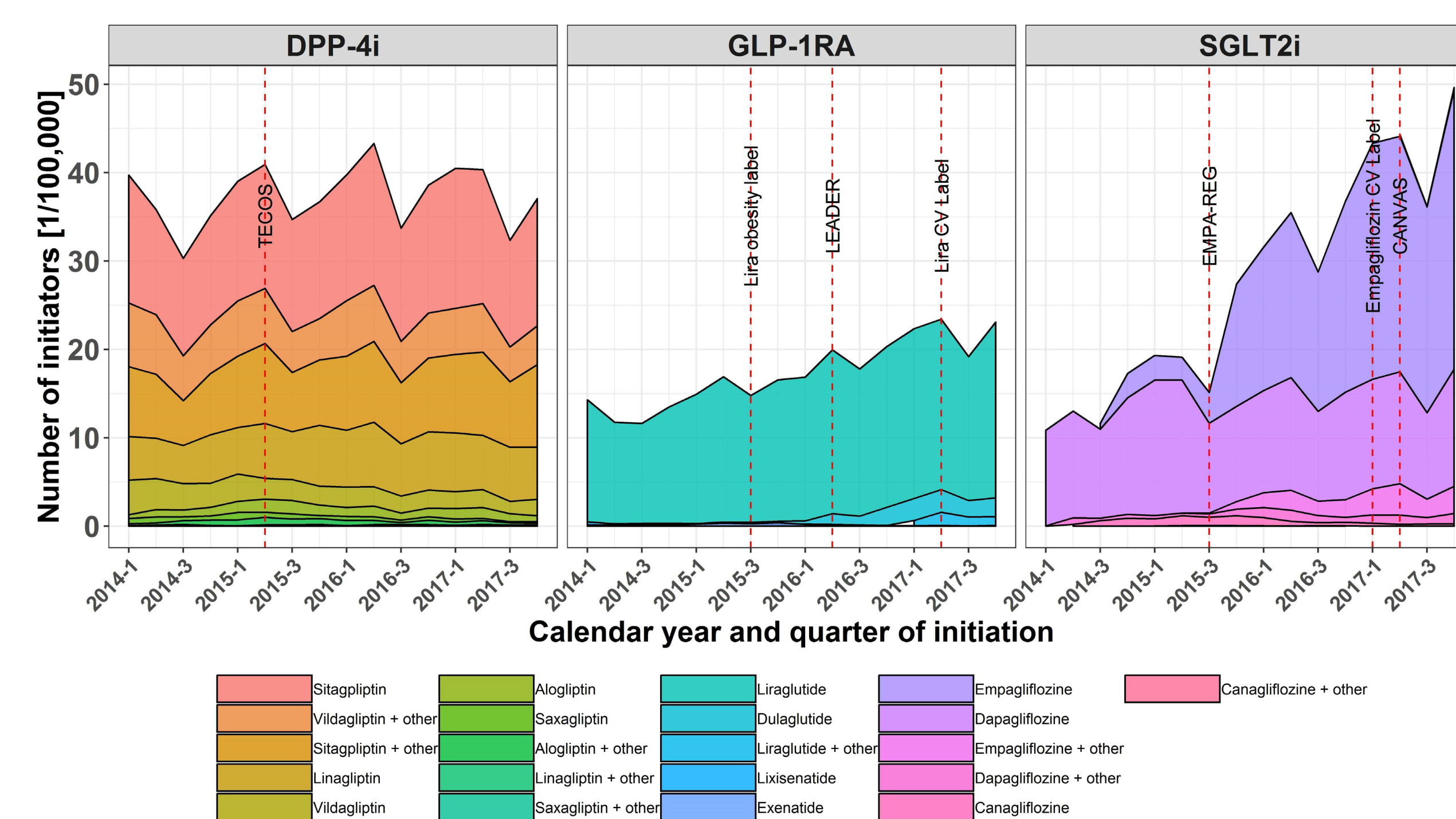
## Aims

To investigate changes in clinical characteristics of SGLT2i and GLP-1RA real-world initiators in Denmark before/after landmark cardiovascular outcome trials.

## Materials and Methods

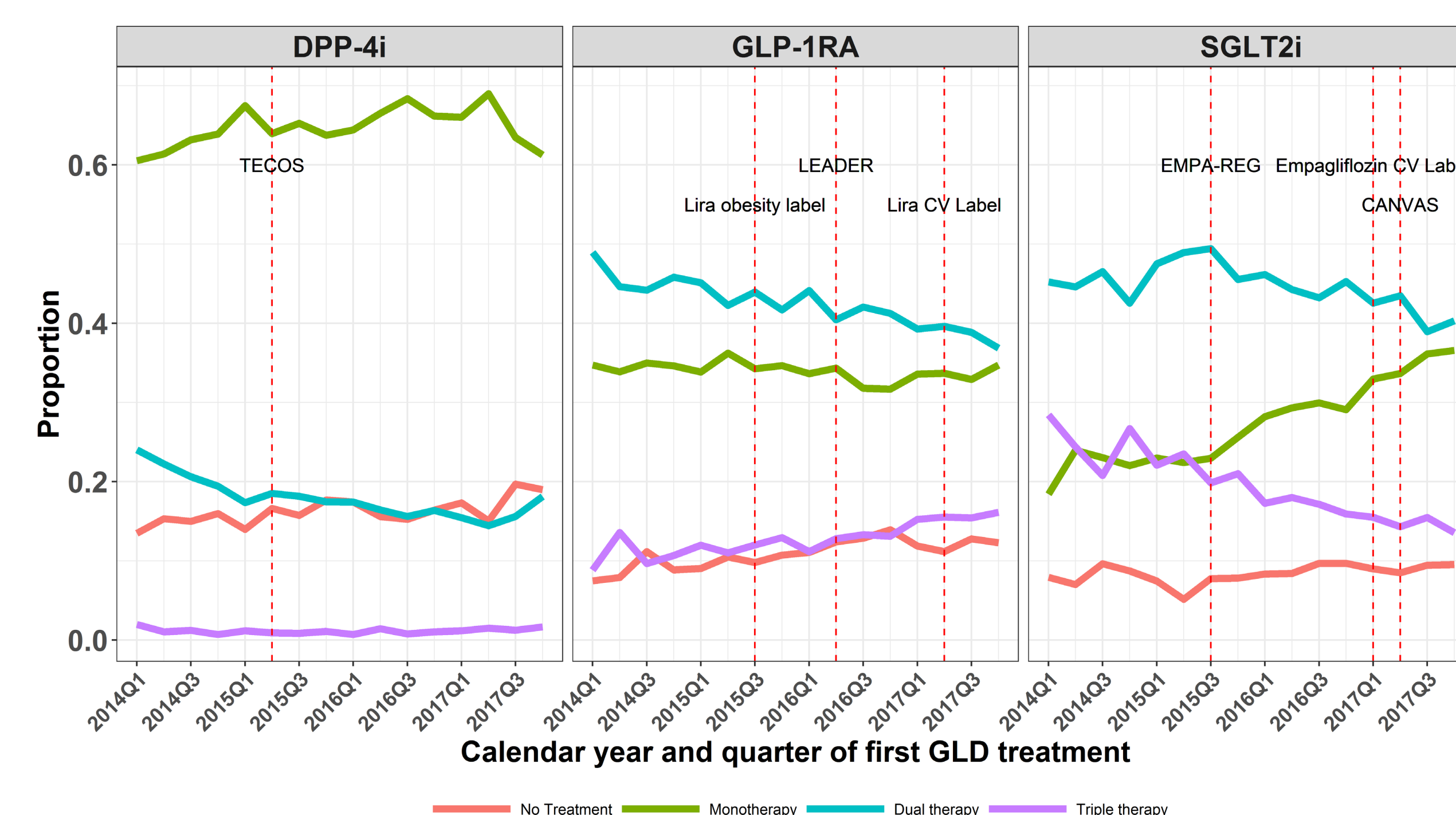
We compared first-time SGLT2i (n=25,070) and GLP-1RA (n=14,671) initiators to initiators of DPP-4i (n=34,079), a class without proven cardiovascular benefits. We used linked population-based healthcare data to examine initiation incidence, medication patterns, and pre-existing atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) during 2014-2017.

**FIGURE 1.** Quarterly number of initiators of selected glucose-lowering drugs, including obesity treated liraglutide initiators, in Denmark 2014-2017



DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists including liraglutide used for obesity treatment; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; TECOS: Sitagliptin (DPP-4i) showed non-inferiority to placebo (33); Lira obesity label: Liraglutide 3 mg launched as treatment for obesity; EMPA-REG OUTCOME: empagliflozin showed CV and CV/all-cause mortality benefits (9); LEADER: liraglutide showed CV and CV/all-cause mortality benefits (11); CANVAS: canagliflozin showed CV benefits (10).

**FIGURE 2.** Time trends in patient proportions using various baseline glucose-lowering drug regimens, at the time of initiation of selected glucose-lowering drugs

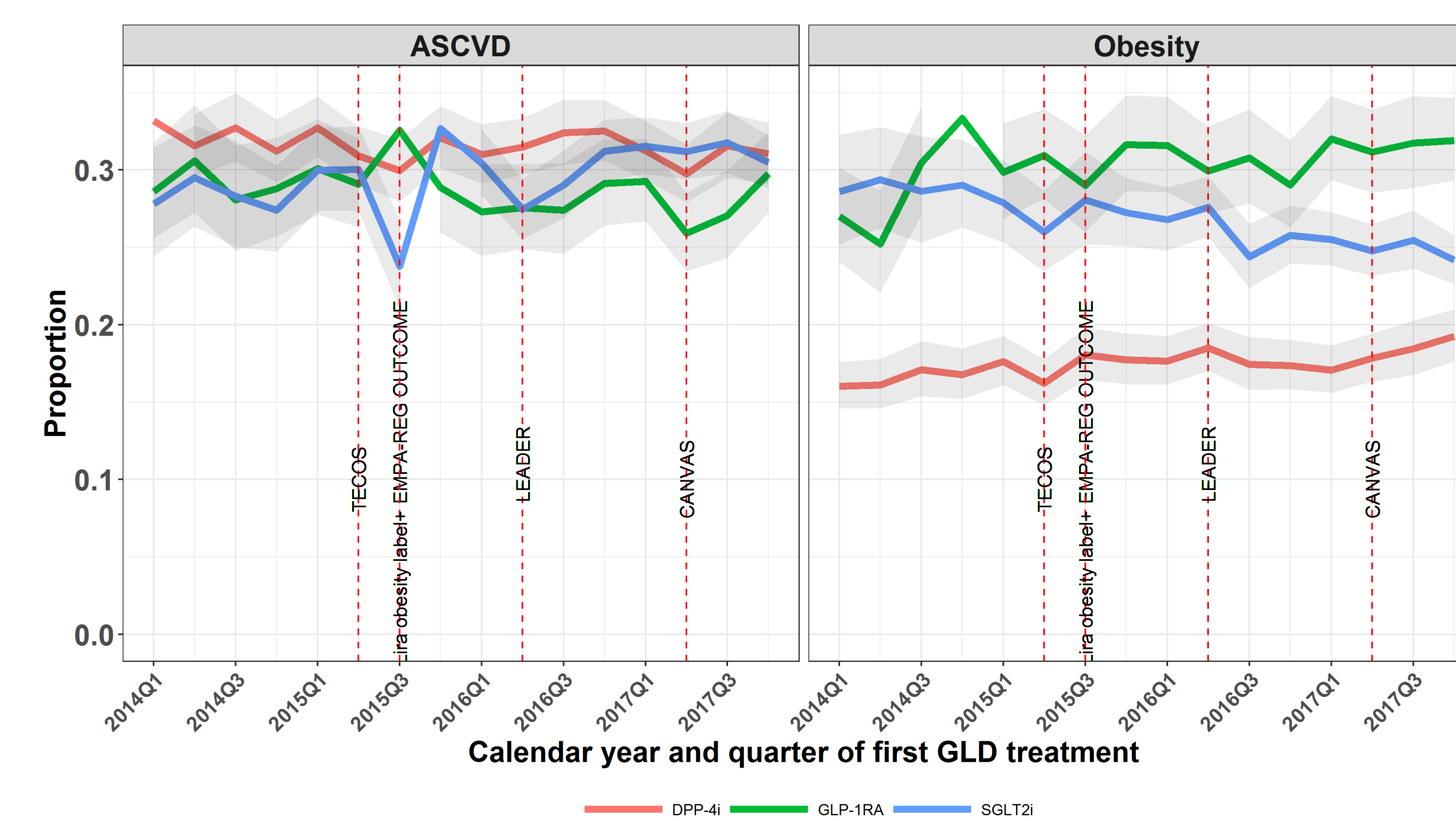


DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; TECOS: Sitagliptin (DPP-4i) showed non-inferiority to placebo (33); Lira obesity label: Liraglutide 3 mg launched as treatment for obesity; EMPA-REG OUTCOME: empagliflozin showed CV and CV/all-cause mortality benefits (9); LEADER: liraglutide showed CV and CV/all-cause mortality benefits (11); CANVAS: canagliflozin showed CV benefits (10).

## Results

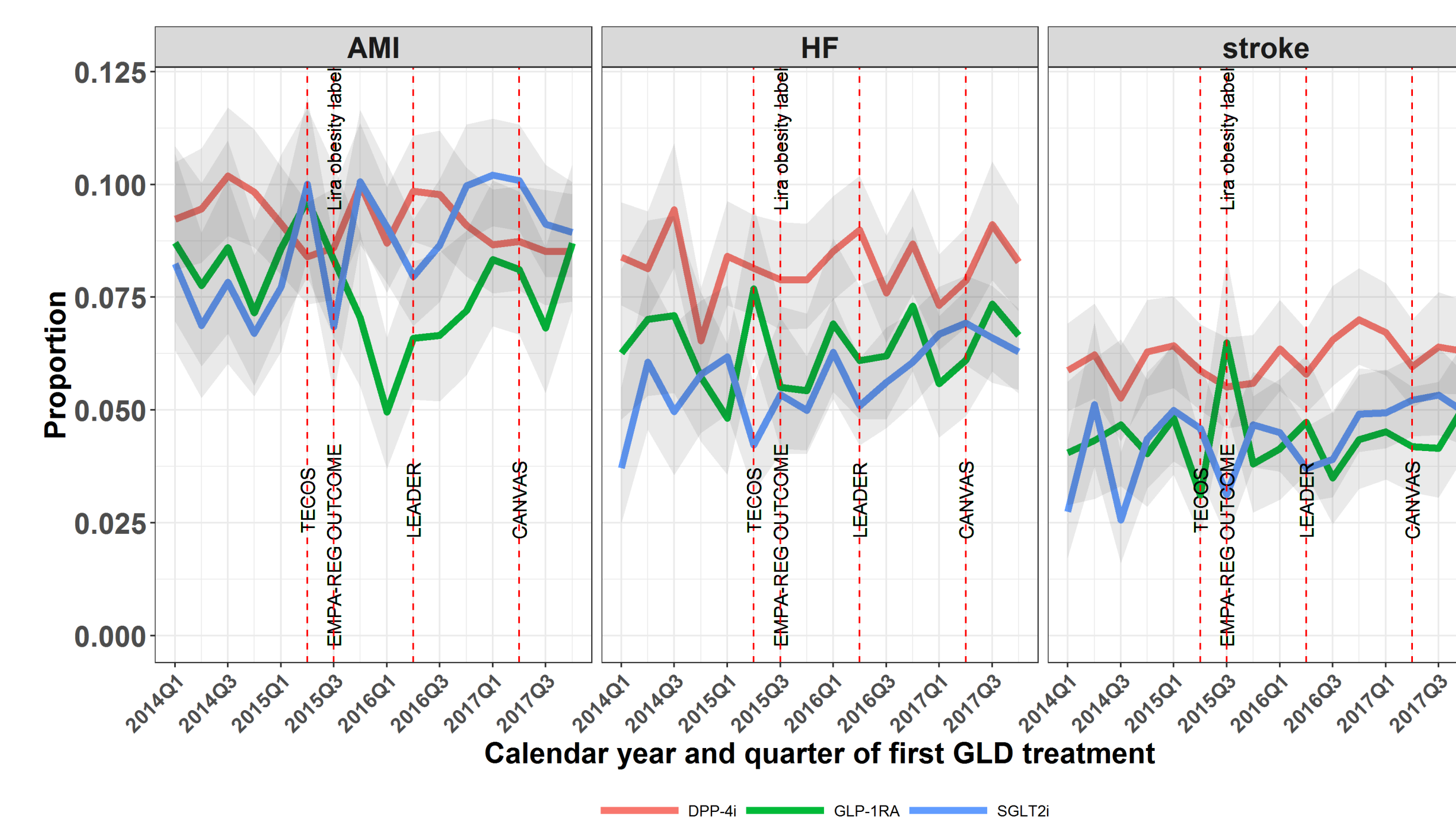
Nationwide incidence of SGLT2i initiators increased 3.6-fold (53/100,000 to 172/100,000 per year) vs. a 1.5-fold increase for GLP-1RA (1.7-fold when including initiators of obesity labelled liraglutide) (FIGURE 1). DPP-4i initiation remained stable (FIGURE 1). From the end of 2015, SGLT2i was increasingly used as 2nd-line therapy, while medication patterns were much more stable for GLP-1RA (FIGURE 2). Among SGLT2i users, ASCVD increased slightly from 28% to 30%; age- and gender-adj. prevalence ratio (aPR) = 1.03 (95% CI:0.97-1.10) (FIGURE 3: left). In contrast, among GLP-1RA initiators, baseline ASCVD declined from 29% to 27% (aPR: 0.90 (95% CI:0.84-0.97)), and in DPP-4i initiators from 31% to 29% (aPR: 0.91 (95% CI:0.88-0.96)) (FIGURE 3: left).

**FIGURE 3.** Time trends in patient proportions with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and hospital-diagnosed obesity at baseline



Obesity: used hospital inpatient and outpatient contacts. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; TECOS: Sitagliptin (DPP-4i) showed non-inferiority to placebo (33); Lira obesity label: Liraglutide 3 mg launched as treatment for obesity; EMPA-REG OUTCOME: empagliflozin showed CV and CV/all-cause mortality benefits (9); LEADER: liraglutide showed CV and CV/all-cause mortality benefits (11); CANVAS: canagliflozin showed CV benefits (10).

**FIGURE 4.** Time trends in patient proportions with acute myocardial infarction (AMI) and heart failure (HF) at baseline



AMI: acute myocardial infarction; HF: heart failure; DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; TECOS: Sitagliptin (DPP-4i) showed non-inferiority to placebo (33); Lira obesity label: Liraglutide 3 mg launched as treatment for obesity; EMPA-REG OUTCOME: empagliflozin showed CV and CV/all-cause mortality benefits (9); LEADER: liraglutide showed CV and CV/all-cause mortality benefits (11); CANVAS: canagliflozin showed CV benefits (10).

**TABLE 1.** Baseline Clinical characteristics among real-world initiators of GLP-1RA, SGLT2i and DPP-4i in DK, 2014-2017

	GLP-1RA (N=14,671)	aPR (95% CI) vs. DPP-4i§	SGLT2i (N=25,070)	aPR (95% CI) vs. DPP-4i§	DPP-4i (n=34,079)
Male (%)	55.8	0.93 (0.91-0.94)	61.6	1.03 (1.02-1.04)	60.0
Age (Median Years; IQR)	59 (51-68)	-	61 (53-69)	-	66 (56-74)
T2D duration (median years; IQR)	6.7 (3.3-11.2)	-	8.0 (4.6-12)	-	5.4 (2.1-9.6)
HbA1c (median, IQR) ‡	8.4 (7.5-9.5)	-	8.3 (7.5-9.4)	-	7.8 (7.2-8.8)
eGFR ml/min/1.73m2 (median, IQR) ‡	87 (62-100)	-	89 (73-106)	-	82 (62-100)
LDL mmol/L (median, IQR) ‡	2.0 (1.5-2.6)	-	1.9 (1.6-2.5)	-	2.0 (1.6-2.7)
ASCVD (%)	28.0	1.13 (1.10-1.16)	28.9	1.09 (1.06-1.12)	30.4
Myocardial Infarction (%)	20.5	1.17 (1.12-1.21)	21.3	1.13 (1.09-1.16)	21.8
Cerebrovascular disease (%)	7.6	0.94 (0.88-1.00)	7.9	0.90 (0.86-0.95)	10.5
Abdominal/peripheral vascular disease (%)	8.5	1.30 (1.22-1.39)	8.7	1.23 (1.17-1.30)	8.3
Diabetic retinopathy (%)	18.1	1.20 (1.15-1.25)	20.7	1.29 (1.25-1.33)	20.1
Diabetic nephropathy (%)	7.5	1.00 (0.94-1.07)	6.2	0.77 (0.73-0.82)	9.2
Chronic heart failure (%)	6.3	1.06 (0.99-1.14)	5.8	0.90 (0.85-0.96)	8.1
Atrial fibrillation (%)	7.6	1.09 (1.02-1.16)	7.3	0.94 (0.89-0.99)	11.0
Hypertension (%)	41.5	1.24 (1.21-1.27)	41.1	1.19 (1.16-1.21)	39.3
Obesity (%)	30.7	1.60 (1.55-1.66)	25.4	1.45 (1.40-1.49)	16.6
Trombocyte aggregation prophylaxis (%)	34.9	1.18 (1.15-1.21)	38.4	1.22 (1.20-1.25)	36.1
Statins (%)	73.2	1.07 (1.05-1.08)	76.6	1.10 (1.09-1.11)	71.8
Antihypertensive treatment	78.6	1.10 (1.09-1.11)	79.9	1.09 (1.08-1.10)	78.1

Abbreviations: GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; aPR: adjusted Prevalence Ratio; IQR: Interquartile Range; T2D: type 2 diabetes; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ACE: angiotensin-converting-enzyme; ATI: angiotensin II receptor antagonists; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LDL: low-density lipoprotein cholesterol.  
 ‡ Charlson Comorbidity level calculated as a total of 0, 1, 2 or 3 and more.  
 † Numbers based on the Northern Danish region (~30% of total Danish population) where laboratory data are available.  
 § Adjusted for age and sex.

**CONCLUSION**  
 For SGLT2i, the EMPA-REG OUTCOME trial may have driven earlier adoption i.e. increased 2nd-line use, with minor increases in patient proportions with ASCVD.  
 For GLP-1RA, we observed more stable therapy lines and slightly decreasing ASCVD in newusers despite the LEADER trial.

## Danmarks Apotekerforening

Bredgade 54 · 1260 København K

Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99

apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

apotek

Medicintilskudsnet  
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

07-06-2019  
GHE/GHE/610/00005

### **Prehøring vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A10 - Antidiabetika**

Lægemiddelstyrelsen har med meddelelse af 27-03-2019 oplyst, at Medicintilskudsnet i andet halvår 2019 vil påbegynde arbejdet med revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika.

Lægemiddelstyrelsen har i den anledning anmodet om, at eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnetts arbejde med revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika, fremsendes til nævnet.

På den baggrund skal Apotekerforeningen opfordre til, at Medicintilskudsnet i sit arbejde lægger særlig vægt på, at der fortsat vil være en bred vifte af lægemidler med generelt tilskud, sådan at det er muligt for den enkelte diabetespatient at blive behandlet med netop de lægemidler, som passer bedst til deres situation.

Et medicinskift kan for denne gruppe af patienter medføre gener i indstillingsfasen, som øger behovet for overvågning i en periode, og som kan have konsekvenser for patientens hverdag og helbred på både kort og længere sigt. Velbehandlede patienter bør derfor have mulighed for at fortsætte deres behandling, og bør ikke tvinges til et medicinskifte for at undgå merudgifter.

Såfremt nævnets arbejde måtte afdække, at de gældende behandlingsvejledninger ikke følges i forventet grad, skal Apotekerforeningen opfordre til at dette løses ved oplysning og uddannelse, således at lægemidlernes tilskudsstatus ikke påvirkes unødigt.

Endelig skal foreningen opfordre til, at eventuelle tilskudsklausuler udformes, så de er enkle og gennemskuelige for både læger og patienter. I den forbindelse bør der som udgangspunkt ikke være forskel på tilskudsstatus for det samme præparat i forskellige styrker, former og pakningsstørrelser.

Ændringer bør varsles til læger, patienter og apoteker i god tid, og ikrafttræden bør ske på et tidspunkt, hvor parterne har god mulighed for at kunne kontakte hinanden.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner



Medicintilskudsnet  
Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

### **Vedr. revurdering af tilskudsstatus for diabetesmedicin**

I Diabetesforeningen anerkender vi den fortløbende proces med revurdering af tilskudsstatus til medicin således, at patienter til enhver tid kan tilbydes den mest virksomme og omkostningseffektive medicinske behandling. Vi er derfor glade for muligheden for at kunne bidrage med vores synspunkter i forbindelse med revurderingen af tilskudsstatus for diabetesmedicin.

### **Individualiseret behandling**

I Danmark er ca. 260.000 mennesker diagnosticeret med diabetes. De lever med en kronisk sygdom, der fylder meget i hverdagen og påvirker deres helbred. En dårligt reguleret diabetes øger risikoen for at udvikle følgesygdomme som bl.a. hjerte-kar-sygdom, nervesygdomme og øjensygdom. Samtidig øges udgifter til behandling og til overførselsindkomster som førtidspension, fordi dårligt reguleret diabetes kan føre til, at patienterne bliver nødt til at trække sig fra arbejdsmarkedet før tid.

Lægemidler er en afgørende del af diabetesbehandlingen, og der findes mange forskellige behandlingsformer. Der er behov for forskellige slags medicin for at opnå den mest effektive sænkning af blodsukkeret, hvilket bl.a. afhænger af patientens komorbiditet og livsstil.

Herudover er mange patienter velbehandlede på lægemidler, som de har været behandlet med i mange år. Et tvunget medicinskifte kan føre til utryghed for patienterne, ligesom det kan påvirke regulering af sygdommen

Diabetesforeningen vil derfor gerne pointere vigtigheden af at bevare et bredt udvalg af lægemidler, således at læge og patient i samarbejde kan finde den rigtige behandling for den enkelte patient. Vi vil være meget bekymrede for at udvalget af lægemidler med generelt eller generelt klausuleret tilskud indskrænkes. Dette vil kunne føre til, at nogle patienter ikke vil modtage den optimale behandling i henhold til deres individuelle behov - derved øges blandt andet risikoen for diabetiske følgesygdomme.

Samtidig vil en indskrænkning af udvalget af lægemidler, stride imod de politiske visioner om individualiseret behandling fra den Nationale Diabetesbehandlingsplan fra 2017. Af denne fremgår det, at en af visionerne for fremtidens diabetesbehandling, er at behandlingen er tilrettelagt og

- Stationsparken 24, st. tv.  
2600 Glostrup  
Telefon 66 12 90 06  
Fax 65 91 49 08
  - info@diabetes.dk  
www.diabetes.dk
- CVR-nr. DK-35 23 15 28



målrettet ud fra den enkeltes behov og ønsker, uanset om man er barn eller voksen. Dette perspektiv håber vi vil blive inddraget i revurderingsprocessen.

### **Livskvalitet**

Diabetesforeningen anbefaler desuden, at revurderingen af tilskudsstatus ikke alene bliver et spørgsmål om behandlingens værdi i kroner og øre - men også et spørgsmål om behandlingens værdi for patienten. Ligeledes bør revurderingen heller ikke udelukkende være baseret på de kliniske outcomes (blodsukkerregulering), men have fokus på færre bivirkninger, effekten over tid med hensyn til diabetiske senkomplikationer samt fleksibiliteten i diabetespatientens hverdag - dvs. patientens livskvalitet.

Skulle ovennævnte medføre behov for yderligere drøftelse står vi naturligvis til disposition.

Med venlig hilsen

Ane Eggert Jackson  
Chef for Politisk Sekretariat





Lægemedelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København

Lersø Parkallé 101  
2100 København Ø  
Telefon 39 27 60 60  
Telefax 39 27 60 70

info@lif.dk  
www.lif.dk

Sendt som e-mail samt med ordinær post

3. juni 2019

### Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler der anvendes i behandlingen af diabetes

Lægemedelstyrelsen har den 16. marts 2019 oplyst, at man i 2019 påbegynder revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af diabetes. På den baggrund har Lægemedelstyrelsen anmodet om at modtage eventuelle synspunkter, der kan være relevante for Medicintilskudsnævnets arbejde med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af diabetes.

Lif takker for muligheden for at afgive sin bemærkning.

Diabetes er en kronisk stofskiftesygdom, som har store konsekvenser for dem, der får diagnosen og skal leve med de begrænsninger og følgesygdomme, der er en konsekvens af lidelsen. Ca. 250.000 patienter er i dag i behandling for sygdommen, heraf er ca. 25.000 diagnosticeret med type 1-diabetes og 225.000 diagnosticeret med type 2-diabetes<sup>1</sup>. Hvert år diagnosticeres ca. 16.000 nye patienter med diabetes, heraf ca. 1.000 med type 1-diabetes og 15.000 med type 2-diabetes<sup>2</sup>. Diabetes er dermed også en af de kroniske sygdomme, der rammer flest danskere og som følge heraf også en sygdom, der belaster sundhedsvæsen og samfund væsentligt.

Regeringen har på den baggrund udarbejdet en ambitiøs national handlingsplan, der skal styrke behandlingen af diabetes i Danmark. Det er en plan, der sætter behandlingskvaliteten i centrum, for som sundhedsministeren udtrykte det: *"Hvis vi giver den bedst mulige diabetesbehandling til flest mulige mennesker, er gevinsten enorm. Både for den enkelte patient og familien omkring, men også for samfundet"*<sup>3</sup>. Den politiske ambition er i den nationale diabetesplan bygget op om fire pejlemærker, der hver især bidrager til at løfte behandlingsområdet.

- Færre skal udvikle type 2-diabetes i fremtiden
- Flere patienter skal have en velreguleret diabetes
- Børn og unge skal have et bedre liv med diabetes
- Diabetespatienter skal have et sammenhængende patientforløb

Ønsket om, at sundhedsvæsenet tilbyder individualiseret behandling af diabetes, er et gennemgående tema for såvel sundhedspolitikere som sundhedsfaglige myndigheder. Sundhedsministeren og parti-

<sup>1</sup> Side 11, Den nationale diabetesbehandlingsplan, november 2017, Sundhedsstyrelsen

<sup>2</sup> Side 12, Den nationale diabetesbehandlingsplan, november 2017, Sundhedsstyrelsen

<sup>3</sup> Pressemeddelelse 14. november 2017, www.sum.dk

erne bag finansieringen af den nationale diabetesbehandlingsplan fremhæver alle behovet for, at sundhedsvæsenet tilbyder en individualiseret behandling<sup>4</sup>, ligesom det er en rød tråd i Sundhedsstyrelsens sundhedsfaglige oplæg til den nationale handlingsplan for diabetes.

Lægemedler er en integreret del af behandlingen af diabetes og som sådan et afgørende element i ambitionerne om at løfte behandlingskvaliteten på området. Såfremt flere patienter skal leve med en velreguleret diabetes, er det afgørende, at den iværksatte revurdering ikke indskrænker den palette af lægemidler, som den behandlende læge kan ordinere med generelt eller generelt klausuleret tilskud. Diabetes er en vanskelig regulerbar sygdom, og tvungne medicinskift af velbehandlede patienter er ikke hensigtsmæssig i et behandlingsmæssigt øjemed. Et bredt udbud af lægemidler giver flere behandlingsalternativer og øger chancen for, at flere patienter kan behandles med en tilfredsstillende effekt. Det brede lægemiddeludvalg skal understøttes af den generelle tilskudsordning, herunder generelt klausuleret tilskud, fordi al erfaring viser, at lægemidler, der ikke er omfattet af den generelle tilskudsordning, kun i meget begrænset omfang finder anvendelse i det danske sundhedsvæsen.

Diabetespatienter skal behandles i mål. Først og fremmest af hensyn til den enkelte patients prognose og risiko for senkomplikationer. Men sekundært også af hensyn til en omkostningseffektiv anvendelse af offentlige midler. Diabetes er en lidelse, der er forbundet med betydelige samfundsmæssige omkostninger, omkostninger der stiger i takt med, at patienten får en utilstrækkelig behandling. Opgørelser over de samfundsmæssige omkostninger ved diabetes varierer kraftigt, primært som følge af forskellige definitioner af omkostningsenhederne. Ud fra et snævert omkostningsbegreb konstaterer Sundhedsstyrelsen, at diabetes årligt koster samfundet knapt 3,3 mia. kr.<sup>5</sup>, mens en række sundhedsøkonomer med udgangspunkt i et bredere omkostningsbegreb opgør de samfundsmæssige omkostninger til ca. 32 mia. kr. årligt<sup>6</sup>. I sidstnævnte opgørelse udgør produktivitetstab (13 mia. kr.) og plejeudgifter i den kommunale sektor (6,4 mia. kr.) de to største udgiftsposter.

Hvor omkostningsopgørelserne varierer, hersker der til gengæld noget nær konsensus om, at udgifterne til diabetesbehandling bør anskues i et bredt omkostningsperspektiv. I regeringens handlingsplan fremgår det således også, at omkostningerne til diabetes bør ses i et bredt perspektiv: *"Diabetes medfører også væsentlige udgifter i det danske sundhedsvæsen. Derfor skal vi sikre, at ressourcerne i sundhedsvæsenet udnyttes sådan, at de er til mest mulig gavn for den enkelte patient. Og vi skal udnytte mulighederne for at reducere udgifterne i både kommuner og regioner ved at sætte tidligt ind over for diabetes. Når vi løfter diabetesområdet, er der derfor tale om en investering, som på den lange bane vil betyde sparede omkostninger i sundhedsvæsenet og samfundet generelt"*<sup>7</sup>.

Regeringens fokus på at reducere de samfundsmæssige omkostninger til diabetes ved hurtigt og effektivt at få behandlet patienterne i mål bør også være en integreret del af Medicintilskudsrådets beslutningsgrundlag. Det er Lif's opfattelse, at der er behov for at inddrage et bredere omkostningsperspektiv end det perspektiv, der kommer til udtryk ved Lægemedelstyrelsens traditionelle prissammenligninger.

Ud fra samme kvalitetsperspektiv finder Lif det vigtigt, at praksissektoren får ro til at fokusere på at opspore og behandle diabetespatienter i mål. Henved 25.000 patienter vil i den kommende tid skulle

<sup>4</sup> Pressemøde 14. november 2017, [www.sum.dk](http://www.sum.dk)

<sup>5</sup> Side 16, Den nationale diabetesbehandlingsplan, november 2017, Sundhedsstyrelsen

<sup>6</sup> Side 877, "Societal costs of diabetes mellitus in Denmark", C. Sortsø, A. Green, P. B. Jensen, M. Emeneus, 28. September 2015, Diabetic medicine

<sup>7</sup> Side 16, Den nationale diabetesbehandlingsplan, november 2017, Sundhedsstyrelsen

overføres fra sygehusvæsenet til den praksissektor, der i forvejen er stærkt presset på sin kapacitet. Medicintilskudsnettet estimerede i forbindelse med seneste revurdering af lægemidler, der anvendes i behandlingen af diabetes, at der i dag er henved 200.000 patienter, der har type-2-diabetes uden at vide det<sup>a</sup>. I det omfang disse patienter identificeres og behandles tidligt, vil det kunne forebygge betydelige udgifter senere i livet til gavn for patienterne og for regionernes og kommunernes økonomi.

Venlig hilsen



Henrik Vestergaard



Søren Beicker Sørensen

---

<sup>a</sup> Side 7, Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10, Medicintilskudsnettet, 2. maj 2013.

24. maj 2019

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø

+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)  
[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Medicintilskudsnet  
[medicintilskudsnaevnet@dkma.dk](mailto:medicintilskudsnaevnet@dkma.dk)

## Medicinrådets synspunkter i forhold til revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika

Medicinrådet takker for muligheden for at fremsende synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnetts arbejde med revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika (ATC-gruppe A10).

Medicinrådet påtænker at udarbejde en behandlingsvejledning for lægemidler til behandling af type-2 diabetes, hvor fokuspunktet er det rationelle 2. valg efter metformin. Baggrunden er, at de nuværende retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen og de lægevidenskabelige selskaber ikke giver klare retningslinjer for valg mellem de forskellige lægemiddelgrupper: sulfonylurinstoffer, DPP-4-hæmmere, GLP-1-analoger, SGLT-2-hæmmere og insuliner. Eksempelvis hvilke patientgrupper, der kan prøve et eller flere billigere lægemidler før der ordineres en dyr GLP-1 analog. GLP-1 analoger udgør i dag over 50 % af udgifterne til antidiabetika (A10B ikke-insuliner). Herudover finder Medicinrådet, at der er regionale forskelle i valget af lægemiddel, og dermed basis for at ensarte behandlingen mellem regionerne. Endelig bemærker Medicinrådet, at der i december 2018 er markedsført et biosimilært insulin, som er billigere end originalpræparatet og end et tidligere markedsført biosimilært præparat. Implementering af biosimilært insulin er derfor også et relevant opmærksomhedspunkt.

Medicinrådet imødeser derfor gerne, at den forestående revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika understøtter rationelt valg af antidiabetika både indenfor de enkelte lægemiddelgrupper og på tværs af lægemiddelgrupper.

Med hensyn til rationelt valg af antidiabetika indenfor de enkelte lægemiddelgrupper bemærker Medicinrådet følgende:

### *GLP-1-analoger*

Der er aktuelt markedsført fem GLP1-analoger, men størstedelen af forbruget udgøres fortsat af et enkelt lægemiddel, hvortil der ydes generelt klausuleret tilskud, selvom der findes billigere alternativer indenfor samme lægemiddelgruppe.

### *Langtidsvirkende insulinanaloger*

En stor del forbruget af langtidsvirkende insulinanaloger udgøres af et enkelt lægemiddel, og andelen er stigende på trods af, at der findes flere og billigere alternativer inden for samme lægemiddelgruppe. Siden december 2018 har det været muligt at anvende et biosimilært insulin, som kun koster 60 % af prisen for den dyreste insulinanalog. Medicinrådet finder det relevant, at tilskudssystemet understøtter implementeringen af biosimilært insulin.

## På vegne af Medicinrådet

Jørgen Schøler Kristensen og Steen Werner Hansen

Formænd for Medicinrådet

# **NOVO NORDISK**

## **HØRINGSSVAR**

REVURDERING AF TILSKUDS-  
STATUS FOR ATC-KODE A10

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1,  
DK-2300 København S

15. juni 2019

Lægemiddelstyrelsen har den 22. marts 2019 offentliggjort, at Medicintilskuds-nævnet i 2019 påbegynder arbejdet med revurdering af tilskudsstatus for diabetesmedicin. Revurderingen vil omfatte lægemidler i ATC-gruppe A10. Synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskuds-nævnets arbejde med revurdering af tilskudsstatus for denne medicin, kan sendes til nævnet senest den 16. juni 2019.

Novo Nordisk takker for muligheden for at afgive bemærkninger.

### **Udfordringen**

Der var i 2017 estimeret 295.184 danskere med diabetes, hvoraf 265.728 havde type 2 diabetes, og knap 29.456 havde type 1 diabetes (jf. Bilag 1). Hvert eneste år diagnosticeres ca. 16.000 nye patienter med diabetes, heraf ca. 1.000 med type 1-diabetes og 15.000 med type 2-diabetes<sup>1</sup>. Diabetes er en af de kroniske sygdomme, der rammer flest danskere og dermed også en sygdom, der belaster sundhedsvæsen og samfund væsentligt. Samtidig er antallet af svært overvægtige steget med over 20 procent på få år, således at 16,8% af den voksne befolkning i 2017 havde et BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Regeringens svar på udfordringerne har været at udarbejde en ambitiøs national handlingsplan, der skal styrke behandlingen af diabetes i Danmark. Visionen er bygget op om fire pejlemærker, der hver især bidrager til at løfte behandlingsområdet: 1) At færre skal udvikle type 2-diabetes i fremtiden, 2) At børn og unge med diabetes skal have et bedre liv med deres sygdom, 3) At flere patienter har en velreguleret diabetes og 4) Et mere sammenhængende patientforløb for diabetespatienter. Der er derudover etableret 5 diabetescentre i regionerne, alle med en samlet vision om at give en styrket diabetesbehandling og forebygge senkomplikationer gennem patientrelateret forskning, tværsektorielt samarbejde og uddannelse.

Fra Novo Nordisks side har vi flere initiativer, der understøtter visionerne i den nationale diabetesbehandlingsplan; bl.a. Cities Changing Diabetes-programmet, partnerskaber med kommuner om investering i forebyggelse samt løbende udvikling af innovative lægemidler, der kan sikre diabetespatienterne en bedre behandling.

Diabetes er en livslang lidelse, som kan føre til betydeligt livskvalitetsreducerende komplikationer såsom hjertekarsygdom, nyresvigt, blindhed, smerter, amputationer samt for tidlig død. Formålet i diabetesbehandlingen er således især at forhindre udviklingen af såvel akutte og kroniske komplikationer over tid, og de direkte og indirekte konsekvenser heraf, herunder nedsat livskvalitet.

Det er påvist, at patienter med diabetes – i henførbare omkostninger - årligt koster samfundet 19 milliarder kroner ekstra sammenlignet med den generelle befolkning. Derudover viste studiet, at hver fjerde diabetespatient har komplicerede følgesygdomme, og at denne gruppe af multisyge diabetikere tegner sig for 60% af de samlede diabetes-relaterede merudgifter, og var 12 gange dyrere end en diabetespatient uden komplikationer<sup>3</sup>. I samme studie udgjorde de samlede merudgifter relateret til medicin kun 7% af de samlede direkte udgifter relateret til diabetes.

Dette studie understøtter det rationelle i at se på forebyggelse af diabetes-relaterede senkomplikationer som et centralt element af diabetesbehandlingen, da selve behandlingen, opfølgningen, og den løbende kontrol og support af patienter med alvorlige mikro- og makrovaskulære komplikationer udgør majoriteten af alle diabetesrelaterede udgifter.

### **Behov for individuelle løsninger**

Novo Nordisk finder det afgørende, at Medicintilskuds-nævnet i revurderingerne af lægemidlers tilskudsstatus anerkender patienternes behov for individuelt tilpasset behandling og dermed også behovet for, via det offentlige tilskudssystem, at understøtte en bred vifte af behandlingstilbud, hvor lægen efter en individuel vurdering kan ordinere det lægemiddel til sin patient, som vurderes at give det bedste behandlingsresultat. Adgang til individuelle behandlingstilbud er således afgørende for at nå ”pejlemærke 3” i den nationale diabetesbehandlingsplan fra 2016: ”Mennesker med diabetes skal være velregulerede”. Det kan bidrage med betydelige sundhedsmæssige og økonomiske gevinster via færre komplikationer, færre akutte indlæggelser pga. komplikationer i form af hjertekarsygdom mv., og en mindre overdødelighed, hvis mennesker med diabetes er i god kontrol.

De senest offentliggjorte tal fra henholdsvis Steno Diabetes Center Copenhagen<sup>4</sup> og Nordjylland<sup>5</sup> samt den nationale årsrapport fra Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD) for 2018<sup>6</sup> viser, at mange patienter fortsat ikke når det fagligt definerede mål for blodsukkerniveauet i sekundærsektoren ( $HbA_{1c} < 59$  mmol/mol), endvidere anbefaler danske og internationale behandlingsvejledninger i mange tilfælde et mere stringent behandlingsmål  $\leq 53$  mmol/mol. Behandlingsmålet for hyperglykæmi er en af de vigtige markører for ”god glykæmisk kontrol”, og graden af glykæmisk kontrol (der opnås) er en afgørende prædikator for senere udvikling af morbiditet og mortalitet.

Blandt voksne type 2-diabetikere i DVDD ligger 57%, over det nationale behandlingsmål ( $> 59$  mmol/mol), mens hele 22% af patienterne har  $HbA_{1c} \geq 75$  mmol/mol. For patienter med type 1-diabetes er tallene stort set identiske, hvor 58% har  $HbA_{1c} > 59$  mmol/mol, mens 19% har  $HbA_{1c} \geq 75$  mmol/mol. I primærsektoren (almen praksis), hvor det hovedsageligt er patienter med type 2-diabetes der følges, viser et studie, at 24% af patienterne har et  $HbA_{1c} \geq 58$  mmol/mol<sup>7</sup>. Tallene er et udtryk for, at der fortsat er et udækket behandlingsbehov og behov for et styrket fokus på diabetesbehandlingen.

En netop publiceret analyse fra det danske Steno-2-studie har over en 21 årig periode demonstreret, at det kan betale sig at behandle patienter med diabetes tidligt, intensivt og individuelt. Undersøgelsen har med solide data dokumenteret, at en multifaktoriel og intensiv behandling af diabetespatienter over en længere periode er samfundsøkonomisk rentabel sammenholdt med konventionel diabetesbehandling, fordi alvorlige følgesygdomme kan udsættes eller helt undgås.<sup>8</sup>

Omkring 25.000 patienter vil i den kommende tid skulle overføres fra sygehusvæsenet til praksissektoren, der i forvejen er stærkt presset på sin kapacitet. Medicintilskuds-nævnet skønnede i forbindelse med den seneste revurdering af området, at der var omkring 200.000 patienter med type 2-diabetes uden at vide det (efterfølgende korrigeret til 60.000)<sup>9</sup>. I det omfang disse patienter identificeres og behandles tidligt, vil det kunne forebygge betydelige udgifter senere i livet til gavn for både patienter, regioner og kommuner.

De faglige miljøer og myndighederne har allerede taget en række initiativer, der skal sikre en rational anvendelse af diabetesmedicin. Der er eksempelvis udarbejdet kliniske retningslinjer for behandling både i



primærsektoren og i sekundærsektoren af Dansk selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES), som med afsæt i klinisk evidens indstiller til hvilken farmakologisk behandling de finder mest rationel, og som samtidig tager afsæt i, at behandlere skal have mulighed for at kunne træffe individuelle behandlingsvalg ud for den patienttype behandleren står over for. Den nuværende tilskudsstatus for produkter indenfor diabetesmarkedet afspejler efter Novo Nordisk opfattelse en god balance mellem de to målsætninger.

### **Læsevejledning/struktur**

De kommende afsnit omhandler de kerneområder, som Novo Nordisk har produkter indenfor, hvilket er insulin (A10A) og den relativt nye behandling med glukagonlignende peptid-1 receptor agonister (GLP-1, A10BJ). Siden sidste revurdering i 2013 er der kommet flere nye produkter og ny klinisk evidens til indenfor både basal- (Tresiba®, Xultophy®) og bolusinsuliner (Fiasp®) samt indenfor GLP-1-klassen, hvor Novo Nordisk fik tildelt generelt klausuleret tilskud til den ugentlige GLP-1 analog, Ozempic® (semaglutid s.c. ugentlig injektion) i maj 2018.

I de følgende afsnit oplistes Novo Nordisks argumenter for at fastholde den nuværende tilskudsstatus for Novo Nordisk produkter indenfor insulin- og GLP1-segmentet.

## **Indholdsfortegnelse**

<b>Udfordringen</b> .....	<b>1</b>
<b>Behov for individuelle løsninger</b> .....	<b>2</b>
<b>Læsevejledning/struktur</b> .....	<b>3</b>
<b>Insulin</b> .....	<b>4</b>
<i>Nuværende udfordringer ved insulinbehandling</i> .....	5
<i>Ny klinisk evidens for Tresiba® vs. insulin glargin</i> .....	6
<i>Sammenligning og rekommandation af basalinsuliner</i> .....	9
<i>Økonomi: Forbrugs- &amp; prisudvikling indenfor basalinsuliner</i> .....	10
<i>Opsummering</i> .....	13
<b>GLP1</b> .....	<b>15</b>
<i>Nuværende udfordringer ved behandling af type 2-diabetes</i> .....	16
<i>Effektdata for Ozempic®</i> .....	17
<i>Kardiovaskulære behandlingsfordele ved Ozempic®/Victoza®</i> .....	20
<i>Sundhedsøkonomi og rationel brug af Ozempic®</i> .....	21
<i>Opsummering</i> .....	23
<b>Konklusion</b> .....	<b>23</b>
<b>Bilag 1 - udvikling af insulin- og GLP-1-forbrug i Danmark</b> .....	<b>24</b>
<b>Bilag 2 – Fiasp®</b> .....	<b>36</b>
<b>Bilag 3 – Xultophy®</b> .....	<b>37</b>
<b>Referenceliste</b> .....	<b>38</b>

## Insulin

Novo Nordisk har mere end 90 års erfaring med produktion af insulin og markedsfører i dag en række insulinprodukter indenfor basal-, bolus- og blandings-insulinsegmenterne på det danske marked, alle med generelt tilskud, og indiceret til behandling af diabetes mellitus type 1 og type 2 (herefter refereret til som type 1- og type 2-diabetes).

Derudover markedsfører Novo Nordisk et kombinationspræparat af basalinsulin og GLP-1, som i dag har generelt klausuleret tilskud til behandling af patienter med type 2-diabetes.

Oversigt over Novo Nordisk lægemidler inde for insulinområdet (A10A):

Basalinsulin (A10AC og A10AE),

*Insuliner og analoger til injektion, middellang virkningstid og langtidsvirkende*

- *Human insulin (Insulatard®) – A10AC01*
- *Insulin detemir (Levemir®) – A10AE05*
- *Insulin degludec (Tresiba®) – A10AE06*

Kombinationsbehandling af basalinsulin og GLP-1 (A10AE56)

- *Insulin degludec/liraglutid (Xultophy®)*

Bolusinsulin (A10AB), *Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende*

- *Human insulin (Actrapid®) – A10AB01*
- *Insulin aspart (NovoRapid®) – A10AB05*
- *Fast-acting insulin aspart (Fiasp®) – A10AB05*

Blandingsinsulin (A10AD),

*Insuliner og analoger til injektion, middelvirkende kombineret med hurtigtvirkende*

- *Human insulin (Mixtard®) – A10AD01*
- *Insulin aspart NovoMix®) – A10AD05 (*

Novo Nordisk har under den seneste revurdering fremlagt klinisk evidens og argumentationer til understøttelse for hvorfor Levemir®, NovoRapid® og NovoMix® skulle bevare tilskudsstatus. Novo Nordisk mener, at det understøtter rationel lægemiddelbehandling, at disse produkter bevarer generelt tilskud fremadrettet. Novo Nordisk henviser til de tidligere vedlagte medicinske dossiers for alle tre lægemidler ved behov for supplerende information, og som indgår i høringssvaret, som Lægemiddelstyrelsen offentliggjorde d. 5. marts 2012.

Siden Medicintilskudsnettet foretog den sidste revurdering af medicintilskuddene på diabetesområdet i 2013, er der sket en række ændringer indenfor insulinområdet. Novo Nordisk har introduceret to nye produkter i Danmark, Xultophy® (2016) og Fiasp® (2017), mens Tresiba® fik ændret tilskudsstatus per 1. januar 2016 fra individuelt tilskud til generelt tilskud. I det efterfølgende afsnit gennemgås Novo Nordisks bemærkninger til basal-insulinmarkedet og Tresiba®, mens der er vedlagt en kort klinisk gennemgang af Fiasp® og Xultophy® i Bilag 2 og Bilag 3.

## Nuværende udfordringer ved insulinbehandling

Det er vist i de store landmark-studier, såsom DCCT/EDIC-studiet indenfor type 1-diabetes samt UKPDS-studiet indenfor relativt nydiagnosticerede patienter med type 2-diabetes, at intensiv behandling og kontrol af HbA<sub>1c</sub> er forbundet over længere tid med en signifikant reduktion af mikro- og makrovaskulære komplikationer samt mortalitet.<sup>10,11</sup> Det er således centralt for diabetesbehandlingen, at patienter tidligt i deres forløb opnår god glykæmisk kontrol og når deres individuelle behandlingsmål.

De samme studier bekræftede dog også, at intensiv behandling med insulin var forbundet med en øget risiko for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Alvorlig hypoglykæmi er foruden at være stærkt associeret med påvirkninger af centralnervesystemet (nedsat kognition, demens, fald, koma, frakturer) også forbundet med øget inflammation, mikrovaskulære skader og mortalitet for patienten.<sup>12,13</sup> I VADT-studiet fandt man derudover, at hypoglykæmi var den vigtigste determinant for død og kardiovaskulær komplikation indenfor 3 måneder efter et tilfælde<sup>14</sup>, mens forekomst af hypoglykæmi har vist at påvirke adhærens til behandling med deraf øget risiko for sub-optimal glykæmisk kontrol<sup>15</sup>. Det er derfor et centralt element indenfor diabetesbehandlingen af patienter i insulinbehandling at sikre en individualiseret tilgang til hver patient.

Lægerne skal derudover tage stilling til om patienten har:

- Øget risiko for hypoglykæmi<sup>16</sup>:
  - Patienter med type 1 diabetes
  - Patienter med type 2 diabetes og etableret komorbiditet
  - Patienter med type 2 diabetes og svingende blodsukker
  - Patienter med type 2 diabetes og lang varighed af insulinbehandling
- Øget risiko for kardiovaskulær sygdom
- Hypoglykæmi unawareness
- Risiko for tab af erhvervsevne (eks. patienter med ansvar for sikkerhed og persontransport)

I takt med det stigende antal behandlingsmuligheder til type 2-diabetes indenfor A10B-klassen, ses der også en klar tendens til, at patienter med type 2-diabetes bliver intensiveret med insulin stadig senere i deres diabetesforløb. Type 2-diabetes diagnosticeres typisk, når patienten er 61 år (median), mens DES/DSAM har vurderet, at halvdelen (median) af patienter med type 2-diabetes er i insulinbehandling ca. 12 år efter deres diabetesdiagnose.<sup>17,18</sup> Det peger således mod, at fortsat flere patienter med type 2-diabetes, som opstarter insulinbehandling, vil tilhøre en patientgruppe med høj risiko for hypoglykæmi.

Det er ikke på nuværende tidspunkt muligt ud fra de offentlige registre at inddele insulinbehandlede diabetikere ud fra, om de har type 1- eller type 2-diabetes. Novo Nordisk har på baggrund af de seneste 2017-tal for antallet af type 1- og type 2-diabetikere i Danmark samt Lægemiddelstatistikregistret estimeret, at næsten halvdelen af patienterne i basal-insulinbehandling (48%) er patienter med type 1-diabetes, mens 52% er type 2-diabetikere i basal-insulinbehandling (dokumentation vedlagt i Bilag 1).

Blandt de 56.156 patienter, som i 2018 var i behandling med en basalinsulin, vil majoriteten derfor være patienter, som tilhører en patientgruppe med høj risiko for hypoglykæmi. Derudover er det evidenter, at diabetikere som i dag er i insulinbehandling ikke tilhører en stor homogen gruppe, snarere det modsatte,

hvorfor det overordnede synspunkt blandt de faglige selskaber og Medicintilskudsnettet under sidste revurdering da også var, at:

*”... det ikke er muligt at pege på én insulintype eller ét insulinregime, som værende bedst til alle patienter, og at de forskellige virkningskarakteristika for de forskellige insulin-præparater gør, at man med fordel kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient.”*

Det samme gør sig fortsat gældende i dag. Diabetes er en kompleks sygdom, og det er derfor helt essentielt, at behandlingen i Danmark i høj grad individualiseres ud fra den enkelte patients behov og fænotype, og at behandlere har en bred palette af effektive behandlingsmuligheder med tilskud, så de kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient.

### **Ny klinisk evidens for Tresiba® vs. insulin glargin**

Tresiba® er en basalinsulin analog med en meget lang og stabil profil, og som sammenlignet med insulin glargin U100 er forbundet med mere end 2 gange længere halveringstid og signifikant lavere dag-til-dag fasteglukose variabilitet.<sup>19</sup>

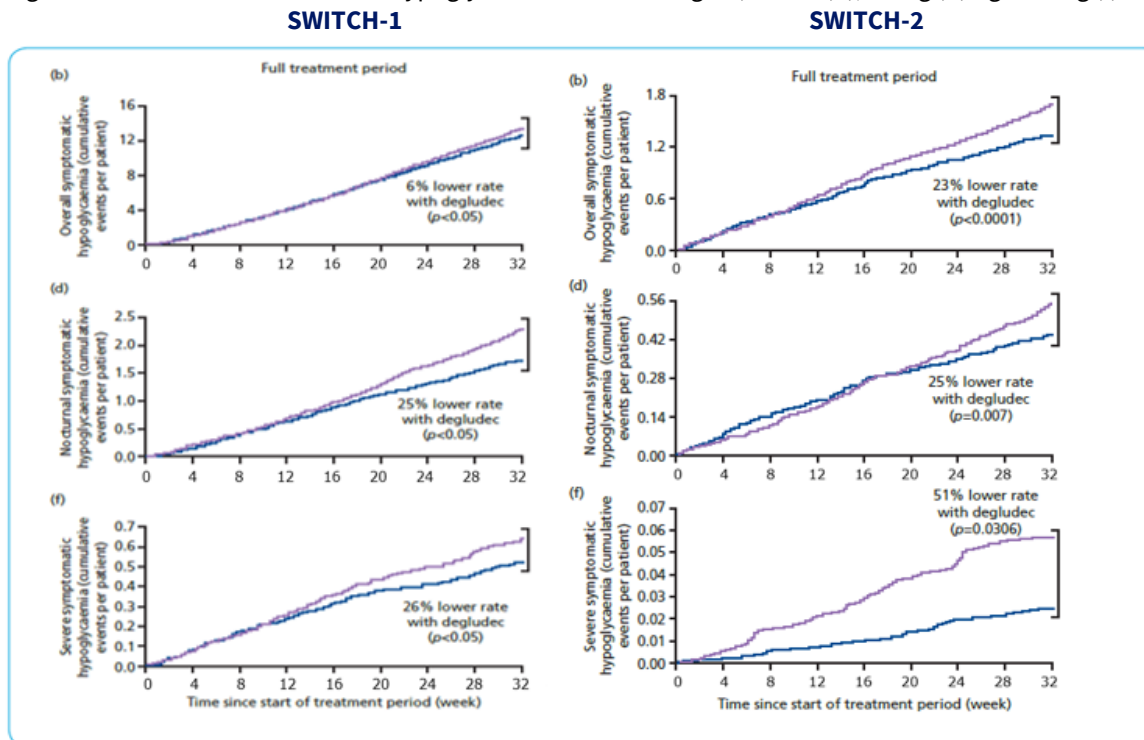
Tresiba® blev af Medicintilskudsnettet og Lægemiddelstyrelsen bevilget generelt tilskud i januar 2016 efter at det blandt andet var dokumenteret i det kliniske fase 3a studieprogram (BEGIN), at Tresiba® konsekvent reducerede især natlig hypoglykæmi til patienter med type 1- og type 2-diabetes sammenlignet med insulin glargin U100. Dette er også indskrevet i den nationale rekommandationsliste, som gentagne gange er revideret (senest i 2019), og hvor det fremgår, at Tresiba® er forbundet med lavere risiko for hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin U100.<sup>20</sup>

Siden da er der rapporteret flere sammenligningsstudier mellem Tresiba® og insulin glargin U100 og insulin glargin U300 (Toujeo®), og som tilsvarende bekræfter, at Tresiba® er forbundet med lavere risiko for hypoglykæmi indenfor både type 1- og type 2-diabetes:

- **SWITCH-1 & 2 (2017), Tresiba® vs. insulin glargin U100 i tidligere basal-insulinbehandlede patienter<sup>21,22</sup>**
  - I de to randomiserede og dobbelt-blindede kliniske cross-over studier, SWITCH-1 (type 1-diabetes) og SWITCH-2 (type 2-diabetes), blev diabetespatienter i basal-insulinbehandling med øget risiko for hypoglykæmi skiftet til enten Tresiba® eller insulin glargin U100 over 32 uger.
  - HbA<sub>1c</sub> faldt i begge studier fra 60 mmol/mol (7,6%) til 53 mmol/mol (7,0%), som er det anbefalede behandlingsmål for patienter med længere diabetesvarighed og tendens til hypoglykæmi jf. både danske og internationale guidelines, og der var ingen forskel mellem Tresiba® og insulin glargin U100.
  - Over 32 ugers behandling fandt man i både SWITCH-1 og SWITCH-2-studierne, at Tresiba® reducerede samtlige 3 definitioner af klinisk relevant hypoglykæmi (samlet, natlig og alvorlig hypoglykæmi) med henholdsvis 6%, 25% og 26% indenfor type 1-diabetes, mens det var 23%, 25% og 51% hos type 2-diabetikere sammenlignet med insulin glargin U100 (Figur 1).
  - Number Needed to Treat (NNT) for Tresiba® er 16 i type 1- og 59 i type 2-diabetes for at undgå, at 1 patient får alvorlig hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin U100.

- NNT for at 1 patient undgår et klinisk relevant natlig tilfælde af hypoglykæmi med Tresiba® er henholdsvis 13 og 22 type 1- og type 2-diabetikere sammenlignet med insulin glargin U100.

Figur 1 – Akkumulerede tilfælde af hypoglykæmi i SWITCH-1 og -2 (samlet (b), natlig (d) og alvorlig (f))

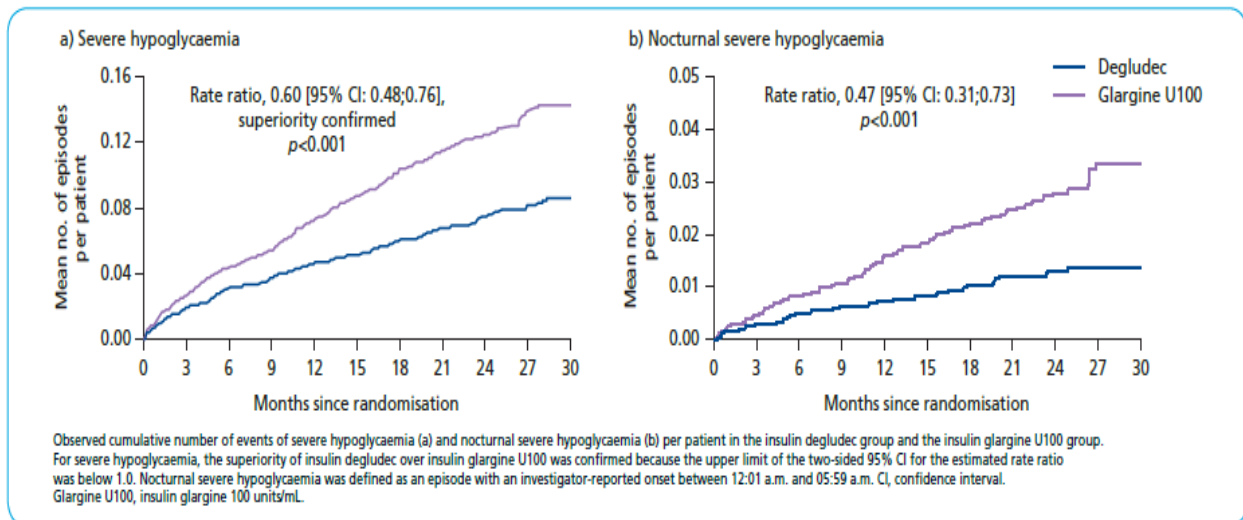


- **DEVOTE (2017), Tresiba® vs. insulin glargin U100 til patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko<sup>23</sup>**
  - I det store randomiserede og dobbelt-blindede kardiovaskulære outcome-studie (CVOT), kaldet DEVOTE, undersøgte man den kardiovaskulære sikkerhedsprofil for Tresiba® sammenlignet med insulin glargin U100 over en 2-årig periode hos 7.637 patienter med type 2-diabetes og høj risiko for hjertekarsygdom.
  - Det primære endepunkt var det sammensatte kardiovaskulære endepunkt (MACE; tid fra randomisering til første tilfælde af ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi eller død af hjertekarsygdom), og hvor Tresiba® var forbundet med en 9% non-signifikant, numerisk lavere risiko for hjertekarsygdom (HR 0,91; 95% CI [0,78-1,06]) sammenlignet med insulin glargin U100. Blandt de sekundære endepunkter var det præ-specificeret af FDA, at kun alvorlig hypoglykæmi skulle inkluderes.
  - Sammenlignet med insulin glargin U100 viste Tresiba® over den 2-årige periode studiet varelade, at der var en henholdsvis 40% og 53% signifikant lavere forekomst af alvorlig og alvorlig natlig hypoglykæmi, hvilket er en klinisk relevant reduktion taget i betragtning af, at den

undersøgte patientpopulation allerede havde høj risiko for yderligere kardiovaskulære komplikationer, og hvor over 85% af patienterne havde etableret hjertekarsygdom eller moderat kronisk nyresygdom ved inklusion i studiet (Figur 2).

- NNT for at undgå et alvorligt tilfælde af hypoglykæmi med Tresiba® er 59 patienter sammenlignet med insulin glargin U100.

Figur 2 – Akkumulerede tilfælde af alvorlig hypoglykæmi mellem Tresiba® og insulin glargin U100



- **CONCLUDE (2019), Tresiba® vs. Toujeo® i tidligere behandlede basal-insulinpatienter:**

- Novo Nordisk rapporterede som led i den finansielle kvartalsrapportering for Q1-2019, at det direkte sammenligningsstudie (CONCLUDE) mellem Tresiba® og Toujeo® nu er færdiggjort.<sup>24</sup>
- CONCLUDE-Studiet inkluderede mere end 1.600 tidligere basal-insulinbehandlede type 2-diabetikere og patienter blev randomiseret til enten Tresiba® eller Toujeo® over en 88-uger lang periode for at fastslå, om der er forskel mellem de to basalinsuliner i forhold til risiko for udvikling af hypoglykæmi.
- Data for både vedligeholdelsesperioden (36 uger) og den fulde periode (88 uger) er rapporteret, og viser, at Tresiba® uanset periode er forbundet med en signifikant lavere risiko for hypoglykæmi sammenlignet med Toujeo®.
- Over 88 uger og på tværs af alle hypoglykæmi-endepunkter ("samlet hypoglykæmi", "natlig hypoglykæmi" og "alvorlig hypoglykæmi") var Tresiba® forbundet med signifikant færre tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med Toujeo®, mens der i vedligeholdelsesperioden (36 uger) var signifikant færre alvorlige og natlige tilfælde af hypoglykæmi, mens samlet hypoglykæmi var numerisk lavere med Tresiba®.
- Resultaterne bliver officielt præsenteret under EASD i september 2019, og hvor der stiles mod en samtidig fuld publikation i et klinisk tidsskrift, som Novo Nordisk herefter vil dele med Medicintilskudsnævnet og Lægemiddelstyrelsen.

Det er Novo Nordisk vurdering at ovenstående nye kliniske studier for Tresiba®, SWITCH-1, SWITCH-2, DEVOTE, CONCLUDE, nu i tillæg til BEGIN-studieprogrammet bekræfter Tresiba®s kliniske fordele overfor insulin glargin-familien indenfor både type 1- og type 2-diabetes.

Der er på tværs af studierne vist et konsekvent billede af, at Tresiba® er forbundet med signifikant færre tilfælde af klinisk relevant hypoglykæmi, især natlig hypoglykæmi, men også samlet hypoglykæmi og alvorlig hypoglykæmi indenfor stadig flere kliniske studier. Derudover er det konsekvent vist, at denne forskel i hypoglykæmi forekommer i vedligeholdelsesperioden hvor patienten er titreret til mål og derfor drager nytte af Tresiba®s lavere variabilitet.

### **Sammenligning og rekommandation af basalinsuliner**

Som det fremgår af den nuværende nationale rekommandationsliste for basalinsuliner, så er det Specialistgruppens vurdering, at den indbyrdes vurdering af basalinsuliner blandt andet besværliggøres af, at der anvendes forskellige definitioner af hypoglykæmi i studierne, ligesom der er et begrænset antal direkte sammenligningsstudier. Helt overordnet, så henstiller Novo Nordisk til, at Nævnet afklarer i forhold til nedenstående faktorer ved vurdering af, om der er forskelle mellem basalinsuliner:

- EMA guidance til diabetesstudier er, at man bør tilstræbe en tilstrækkelig titreringsperiode efterfulgt af mindst 16 ugers vedligeholdelsesperiode, for at tage højde for eventuelle forskelle i potens/biotilgængelighed og derved sikre et unbiased estimat i forhold til vurdering af risiko for hypoglykæmi.
- Anvendelse af fælles ADA-EASD definition for klinisk relevant hypoglykæmi, som er defineret som værende et tilfælde af hypoglykæmi med en blodsuktermåling  $<3,0$  mmol/L<sup>25</sup>. Vurderinger mellem basalinsuliner bør derfor tilstræbe at anvende glukosemålinger ud fra dette interval. Novo Nordisk definerer klinisk relevant hypoglykæmi som en måling  $\leq 3,0$  mmol/L.

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

Toujeo® er en opkoncentreret version af insulin glargin U100 med lavere biotilgængelighed, hvilket i kliniske studier kommer til udtryk ved 11-20% højere insulindosis sammenlignet med insulin glargin U100 efter 52 uger samt mindre risiko for hypoglykæmi i titreringsfasen, formodentlig forårsaget af en forskel i insulindosis eftersom samme titreringsalgoritme anvendtes. Ved terapeutisk dosis og længerevarende behandling med Toujeo®, er der ikke evidens for, at Toujeo® reducerer antallet af klinisk relevante tilfælde af hypoglykæmi ( $< 3,0$  mmol/L) indenfor hverken type 1-diabetes eller blandt de 3 forskellige type 2-diabetespopulationer eller metaanalyser, som Toujeo® er undersøgt i overfor insulin glargin U100.<sup>26,27,28,29,30</sup>

Dernæst ønsker Novo Nordisk at gøre Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnavnet opmærksom på, at den nuværende rekommandationsliste for basalinsuliner hovedsageligt læner sig op af en ældre og fejlbehæftet indirekte netværksmetaanalyse fra 2015 (*Freemantle et al.*)<sup>331</sup>, som der vil blive redegjort for i de følgende punkter:

#### *Indirekte netværks-metaanalyse*

- Den indirekte netværksmetaanalyse fra Sanofi har for det første kun inddraget 26 ugers data for Toujeo® vs. insulin glargin U100, hvilket er problematisk af flere årsager, eftersom Toujeo® har en lavere biotilgængelighed og derved mindre risiko for hypoglykæmi under titreringsfasen.
  - På trods af at forfatterne i EDITION-studierne definerer titreringsfasen, som de første 8 uger, fremgår det med stor tydelighed af de publicerede grafer fra meta-analysen af EDITION 1, 2 og 3 (dvs. alle studier med Toujeo® på patienter med type 2-diabetes) på både insulin-dosis-titreringen, fasteblodsukrene (FPG) og HbA<sub>1c</sub>, at der fortsat foregår en insulintitrering i disse studier helt frem til uge 16<sup>32</sup>. Det svarer til, at patienter i 62% af tiden befandt sig i en op-titreringsfase i studiet, mens kun 38% af tiden var i vedligeholdelsesperioden.
- Dernæst har studiets forfattere inkluderet i netværksmetaanalysen et klinisk studie for Tresiba®, hvor Tresiba® blev administreret 3 gange om ugen (Zinman et al. 2013<sup>33</sup>), til trods for, at det ikke er en godkendt indikation, at Tresiba® kan administreres 3 gange om ugen.
- Der er ligeledes bekymrende, at der er anvendt hypoglykæmi-rater for Tresiba® i analysen, som det ikke er lykkedes Novo Nordisk på nogen måde at bekræfte ud fra de primære studier i BEGIN-programmet, som analysen baseres ud fra.
- Derudover har man ikke anvendt det klinisk relevante mål for hypoglykæmi (<3,0 mmol/L) for Toujeo®, til trods for, at dette estimat er rapporteret konsekvent i samtlige publikationer for Toujeo®, og stort set identisk med Novo Nordisks definition. I stedet har man valgt at anvende 3,9 mmol/L for Toujeo®, og som i en fælles erklæring fra ADA/EASD ikke er vurderet at være klinisk relevant.

Novo Nordisk indstiller til, at Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnavnet ikke tillægger ovenstående indirekte netværks-metaanalyse nogen vægt i de videre drøftelser om der er effektforskelle mellem basalinsuliner, men i stedet undersøger den samlede evidens, der er kommet til efterfølgende sammenholdt med EMAs guidance for diabetesstudier og den nye retningslinie for klinisk relevant hypoglykæmi.

#### **Økonomi: Forbrugs- & prisudvikling indenfor basalinsuliner**

Novo Nordisk vil det følgende delafsnit kort gennemgå pris- og forbrugsudviklingen indenfor basalinsuliner fra perioden 2014 til 2018. For en mere fyldig gennemgang af udviklingen indenfor hele diabetesmarkedet henvises der til det efterfølgende Bilag 1.



Medicintilskudsnettet konkluderede under sidste revurdering af basalinsuliner d. 2. maj 2013, at der kun er mindre forskelle i behandlingspriserne mellem insulinerne, hvorfor insulinerne fortsat bør have generelt tilskud i Danmark. Den gang lå prisspændet for basalinsuliner på 9,0-14,2 kroner i behandlingspris (DDD, AUP), og jf. nedenstående Tabel 1, er det fortsat tilfældet her 6 år senere, hvor der er samme prisspænd blandt basalinsulinerne.

Tabel 1 – Prisoversigt over de mest anvendte basalinsuliner (AUP)

Produkt	Pakkepris* (AUP)	Enhed (IE)	Pris/IE (DKK, AUP)	Pris/DDD (40IE, AUP)	Gennemsnit
Tresiba® 100 FlexTouch	652	1.500	0,43	17,37	15,1
Tresiba® 200 FlexTouch	619	1.800	0,34	13,76	
Tresiba® 100 Penfill	531	1.500	0,35	14,16	
Toujeo® (3-pen)	406	1.350	0,30	13,37-14,45 <sup>^</sup>	13,3-14,3 <sup>^</sup>
Toujeo® (5-pen)	666	2.250	0,30	13,14-14,21 <sup>^</sup>	
Lantus® SoloStar	469	1.500	0,31	12,51	
Abasaglar® KwikPen	458	1.500	0,31	12,22	
Levemir® FlexPen	534	1.500	0,36	14,23	
Semglee®	394	1.500	0,26	10,51	
Insulatard® FlexPen	351	1.500	0,23	9,36	

Prisperiode: 03.06.2019 – 17.06.2019, [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)

\* Laveste pris (AUP) angivet for hvert produkt, da det er denne del, som det offentlige tilskud baseres ud fra

<sup>^</sup>Mellem 11%- 20% højere insulindosis er påkrævet for Toujeo® til patienter med type 1- og type 2-diabetes efter 52 måneder sammenlignet med insulin glargin U100 for at opnå bioækvivalens, jf. EDITION 4 og EDITION 3, mens den laveste dosisforskel (11%) sås i EDITION 2-studiet<sup>27-29</sup>

Siden sidste revurdering er der indenfor basal-insulinmarkedet fortsat sket en gradvis ændring af patientflowet fra human insulin og over mod insulinanaloger, fra en andel på 34% i human insulinbehandling i 2014, til 15% i 2018, mens antallet af patienter i insulinbehandling er steget med 7.155 til 70.781 patienter i 2018. Til trods for, at stadig flere patienter bliver opgraderet fra human til analog insulin, har det som vist i Bilag 1 kun haft minimal betydning for regionernes samlede udgifter til medicintilskud indenfor basalinsuliner og insulin generelt, da udgifterne hovedsagligt drives af en øget prævalens.

Det er derudover værd at bemærke fra et samfundsøkonomisk perspektiv, at regionerne også over tid har set en reduktion i det samlede antal af hospitalskontakter som følge af hypoglykæmi. I de seneste offentliggjorte tal for perioden 2008 til 2011, ses det at antallet af indlæggelser og ambulante besøg i Danmark er faldet markant over tid, fra 2.709 besøg i 2008 til 2.193 besøg i 2011, til trods for en markant stigning i det samlede antal diabetikere over denne periode. Denne udvikling ses konsekvent indenfor alle aldersgrupper, både blandt patienter < 30 år (type 1-diabetikere), men også blandt ældre patienter > 60 (majoritet type 2-diabetikere).<sup>34</sup>

De regionale udgifter til medicintilskud var i 2014 5.577 kroner per patient i insulinbehandling, mens tallet i 2018 var 5.730 kroner per patient svarende til en 2,7% stigning per patient. En anden måde at vise udviklingen på er ved at vise prisudviklingen per døgnbehandling (DDD), hvilket fra 2014 til 2018 er gået fra 10,2 kroner til 11,5 kroner for basalinsuliner (3,0%-stigning om året), mens de samlede regionale tilskudsudgifter for hele insulinområdet kun er steget med 50 øre fra 9,7 kroner til 10,2 kroner per DDD i 2018 (svarende til en +1,23% stigning om året siden 2014), som dokumenteret i Bilag 1.

Novo Nordisk stiller sig generelt meget kritisk overfor opgørelser ud fra en DDD-betragtning, da man her ved ikke anerkender, at der er effektforskelle mellem basalinsulinerne, hvilket klart er tilfældet som vist i ovenstående afsnit. Der er derudover mange andre faktorer, man bør være opmærksom på, når man sammenligner omkostninger mellem de forskellige basalinsuliner. Det er Novo Nordisk holdning, at dette bør ske ud fra en samlet omkostning ved insulinbehandlingen, og at dette ikke bør gøres alene ud fra pakkeprisen.

Nedenstående punkter er ifølge Novo Nordisk relevante faktorer at inddrage såfremt man forsøger at sammenligne udgifter mellem Tresiba® og insulin glargin:

- **Lavere insulindosis med Tresiba® overfor insulin glargin U100 og Toujeo®:**
  - I det kun 24 uger korte kliniske studie (BRIGHT) så man, at der blandt insulinnaive type 2-diabetikere som startede med enten Tresiba® eller Toujeo®, var der behov for en 29% højere insulindosis med Toujeo® (50,5 enheder) sammenlignet med Tresiba® (39,2 enheder) for at opnå samme glukosesænkende effekt.<sup>35</sup>
  - Ud fra de nuværende insulinpriser (juni 2019, Tabel 1), så svarer det til, at Tresiba® i gennemsnit på baggrund af BRIGHT-studiet ville have kostet 14,8 kroner for 39,2 enheder, mens Toujeo® i gennemsnit ville koste 15,1 kroner (50,5 enheder), og dermed være en dyrere behandling end Tresiba® til opstartsbehandling af insulinnaive patienter. Det illustrerer samtidig, hvorfor Novo Nordisk finder det problematisk, at basalinsuliner konsekvent bliver sammenlignet ud fra en standard-definition om, at samtlige produkter anvender 40 insulinenheder for at opnå samme glukosesænkende effekt.
  - Sammenlignet med insulin glargin U100 reducerer Tresiba® insulindosen med 10% i en meta-analyse blandt insulin-naive type 2 diabetes patienter, der starter på basalinsulin.<sup>36</sup> Blandt type 2 diabetespatienter med en længere diabetesvarighed og risiko for hypoglykæmi blev insulindosen reduceret med 4%<sup>22</sup>, mens Tresiba® i en meta-analyse har vist at reducere basalinsulin med 13% og bolusinsulin med 12% hos patienter med type 1 diabetes.<sup>36</sup>
- **Patienter med behov for 2x daglig injektion på insulin glargin U100:**
  - Tresiba® har en flad og stabil blodsukkersænkende effekt på mere end 42 timer og mere end 2 gange længere halveringstid sammenlignet med insulin glargin U100<sup>19</sup>.
  - Som følge af den lavere halveringstid med insulin glargin U100 medfører det, at nogen patienter med type 1- og type 2-diabetes ikke opnår fuld dækning i løbet af 24 timer, og dermed har behov for to daglige injektioner. Studier har vist dette at være tilfældet i op til 36% af tilfældene i type 1-diabetes, mens det er op mod 10% af patienterne i type 2-diabetes.<sup>37,38</sup> Dosering 2 gange dagligt kan potentielt påvirke den glykæmiske kontrol, da adhærens falder med kompleksitet af insulinbehandlingen. Derudover vil der være øgede udgifter i form af øget forbrug af nåle og i nogle tilfælde også et øget forbrug af teststrimler og lancetter.
- **Tresiba® reducerer klinisk relevant hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin både til patienter med type 1 og type 2 diabetes**
  - Sammenlignet med insulin glargin U100 har Tresiba® demonstreret en konsekvent signifikant reduktion af klinisk relevant natlig hypoglykæmi på tværs af type 1 og type 2 diabetes<sup>21-23, 39,40,41</sup> i det kliniske studieprogram, mens Tresiba® også har reduceret alvorlig hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin U100 i 4 kliniske studier inden for både type 1 og type 2 diabetes.<sup>21-23,39</sup>

- **Forekomst af hypoglykæmi hos insulin-behandlede diabetespatienter i Danmark**
  - Selvrapporteret hypoglykæmi er generelt underrapporteret, hvilket til dels skyldes, at patienter frygter at miste deres kørekort hvis deres læge får kendskab til det.<sup>42</sup>
  - Vi ved derudover, at hypoglykæmi-incidensen i kliniske studier er lavere end i klinisk praksis hvilket afspejler, at man i studierne bl.a. inkluderer stærkt selekterede patienter<sup>43</sup>. Opgørelser i Danmark<sup>44</sup> fra Diabetesforeningen viser, at patienter med type 1- og type 2-diabetes i insulinbehandling i praksis har hhv. 99,0 og 23,2 episoder per patient med hypoglykæmi om året, mens de samme patienter yderligere har hhv. 2,9 og 0,6 episoder af alvorlig hypoglykæmi om året.
- **Hypoglykæmi påvirker patienters adfærd og øger ressourceforbruget**
  - Blodsukkermålinger: I gennemsnit resulterer ét tilfælde af hypoglykæmi i 2,1 og 2,8 ekstra målinger per patient med type 1 og type 2 diabetes i Danmark.<sup>45</sup>
  - Kontakt med sundhedsvæsenet: Hypoglykæmi leder til, at nogle patienter bliver bekymrede og tager kontakt til egen læge eller specialist<sup>46</sup>, og en specialist i endokrinologi takseres til 2.367 kroner pr. kontakt.<sup>46</sup>
  - For ressourceforbrug relateret til alvorlig hypoglykæmi, gælder det at:
    - Op mod 29% af alle alvorlige episoder resulterer i en akutlæge eller ambulance tilkaldes, ca. 12% af tilfældene bliver patienten behandlet ambulant og i 7% af tilfældene bliver patienten indlagt på hospital i mere end 24 timer.<sup>47</sup>
    - Gennemsnitsliggetiden på hospitalet i Danmark for episoder af alvorlig hypoglykæmi ligger på 2,6 dage (median 1 dag).<sup>34</sup>
    - Udgifter til ambulance eller akutlæge koster i gennemsnit 7.534 kroner per udrykning<sup>48</sup>, en hospitalsindlæggelse koster ca. 4.768 kroner per dag<sup>34</sup>, og ca. 50% af alle udrykninger med ambulance eller akutbil kan ikke håndteres af sundhedspersonalet på stedet, og resulterer i, at patienten bliver bragt til hospitalet.<sup>49</sup>

### Opsummering:

Novo Nordisk har i de ovenstående delafsnit fremført følgende argumenter:

- 1) Der er fortsat mange udfordringer indenfor insulinbehandling, og mange patienter som initierer basal-insulinbehandling når ikke deres behandlingsmål pga. den øgede risiko for hypoglykæmi.
- 2) Blandt patienter med receptudskrift på en basalinsulin, viser estimer, at ca. halvdelen af alle patienter i basal-insulinbehandling (48%) har type 1-diabetes, som dermed udgør en betragtelig andel af det samlede antal recepter på basalinsulin. Der vil forventeligt blive stadig flere patienter med type 2-diabetes, som vil blive intensiveret senere med insulin, som følge af øgede behandlingsmuligheder og kombinationsbehandlinger, hvorfor en højere andel af patienter, der bliver initieret med insulin forventeligt vil have en højere risiko for hypoglykæmi end tidligere.
- 3) Nye kliniske resultater for Tresiba® viser sammenlignet med både insulin glargin U100 (SWITCH-1, SWITCH-2, DEVOTE) og Toujeo® (CONCLUDE-studiet), at Tresiba® konsekvent reducerer risikoen for klinisk relevant hypoglykæmi indenfor type 1- og type 2-diabetes. Disse resultater er drevet af forskelle genereret i vedligeholdelsesperioden, modsat Toujeo® hvor der kun ses en initial forskel under titreringsfasen.

- 4) Ved sammenligning af basalinsulin bør man derfor tilstræbe at anvende internationale hypoglykæmi-ekspertgruppes konsensusguideline, som vælger at definere klinisk relevant hypoglykæmi, som målinger  $<3,0$  mmol/L, ligesom man bør følge EMA guidance om at man bør sikre en tilpas lang studievarighed ( $> 16$  uger vedligeholdelsesperiode).
- 5) Forbrugs- og prisudviklingen indenfor basalinsulinerne er siden 2014 hovedsageligt drevet af øget diabetesprævalens og kun i mindre grad af den fortsatte opgradering af type 1- og type 2-diabetikere fra human insulin til analog insulin.

På baggrund af ovenstående mener Novo Nordisk ikke, at det bidrager til at give et retvisende billede af prisforskellene mellem basalinsulinerne, hvis en sammenligning alene baseres ud fra pakkepris. Der bør tages udgangspunkt i den samlede behandlingspris, og på baggrund heraf, stiller NNDK spørgsmålstegn ved, om der reelt er væsentlige udgiftsforskelle mellem de nuværende basalinsuliner, når man indregner disse forskelle.

Med afsæt i dette samt de kliniske retningslinjer for basal-insulinbehandling, mener Novo Nordisk således, at det fortsat bør være gældende fremadrettet, at Insulatard®, Levemir® og Tresiba® bevarer deres nuværende generelle tilskud indenfor basalinsulin-segmentet.

## GLP1

Glukagonlignende peptid-1 receptoragonister (GLP-1) er en relativ ny type lægemidler til behandling af patienter med type 2-diabetes, som kort sagt bindes til og aktiverer GLP-1 receptoren, og derved hjælper med at regulere blodsukker, appetit og det kardiovaskulære system (bl.a. gavnlige effekt på plasmalipider, nyrer, systolisk blodtryk og inflammation).<sup>50</sup>

Både danske og internationale guidelines anbefaler i dag en multifaktoriel behandling af patienter med type 2-diabetes, som foruden livstilsændringer også sigter efter at reducere kendte risikofaktorer, såsom hyperglykæmi, dyslipidæmi, forhøjet blodtryk og evt. anti-trombotisk behandling. I samme guidelines er GLP-1-receptor agonister rykket ind som et muligt 2.valg efter metforminbehandling på lige fod med sulfonylurinstoffer (SU), dipeptidyl peptidase-4-hæmmere (DPP-4), natrium glukose co-transporter-2-inhibitorer (SGLT-2) glitazoner (TZD) og insulin, mens GLP-1 og SGLT-2 nu er rekommanderet som det foretrukne valg efter metformin hos patienter med etableret hjertekarsygdom. Dette er ligeledes illustreret i nedenstående Tabel 2 fra DES/DSAM<sup>17</sup>, som viser de forskellige kliniske karakteristika ved hver lægemiddelttype.

Tabel 2 - Algoritme for 2. valg af farmakologisk behandling af type 2 diabetes

Overvej en SGLT-2-hæmmer* eller GLP-1-receptor agonisten liraglutid ved klinisk hjertekarsygdom						
	DPP4-hæmmer	Sulfonylurinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basal insulin	Pioglitazon
Effekt på HbA1c	++	+++	+++	++++	++++	+++
Effekt på CVD	Neutral	Neutral	Forebygger	Forebygger	Neutral	Mulig forebyggelse
Vægt	Neutral	Stigning	Fald	Fald	Stigning	Stigning
Hypoglykæmi	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko
Øvrige væsentlige ulemper			Genital infektion dehydratio	Gastrointest. bivirkninger		Ødem, hjertesvigt, fraktur
Pris	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Variabel	Moderat

\*Ud fra den foreliggende evidens maj 2018, bør empagliflozin foretrækkes

Som det fremgår af tabellen, er den kliniske vurdering, at behandling med SU, DPP-4, SGLT-2 og TZD ikke er forbundet med lige så stor effekt på reduktion af forhøjet blodsukker som en GLP-1 eller insulin-baseret terapi.

Det gælder derudover, at insulinbehandling er forbundet med vægtstigning og risiko for hypoglykæmi, mens GLP-1 modsat giver et vægttab og ingen øget risiko for hypoglykæmi. GLP-1 har således positioneret sig i den nuværende diabetesbehandling, som det mest effektive non-insulinlægemiddel til reduktion af HbA<sub>1c</sub>.

Derudover har GLP-1 vist gavnlige pleiotropiske effekter indenfor bl.a. reduktion af systolisk blodtryk, kolesterol (LDL), nyreskade, og vægt, hvilket understøtter, at GLP-1-behandling rækker udover HbA<sub>1c</sub>-kontrol alene og udgør en særdeles relevant behandlingsmulighed indenfor den nuværende standardbehandling af diabetes, der i høj grad sigter efter at behandle ud fra en multifaktoriel tilgang.

Novo Nordisk markedsfører i dag to langtidsvirkende GLP-1-produkter på det danske marked, liraglutid (Victoza®), som gives som subkutan injektion en gang daglig og semaglutid (Ozempic®), som gives i en ugentlig subkutan injektion. Både Victoza® og Ozempic® har generelt klausuleret tilskud i Danmark og indiceret til behandling af type 2-diabetes.

#### *GLP-1 (A10BJ)*

##### *Glucagon-lignende peptid-1 receptor (GLP-1) analoger*

- *Liraglutid (Victoza®) – A10BJ02*
- *Semaglutid (Ozempic®) – A10BJ06*

Under den sidste revurdering af tilskudsstatus for diabetesklassen i 2013 valgte Medicintilskuds-nævnet at indstille, at GLP-1 fik ændret tilskudsstatus fra generelt til generelt klausuleret tilskud. Det skete blandt andet fordi, at det på daværende tidspunkt endnu var uafklaret, hvorvidt GLP-1 havde gavnlige effekter på hårde endepunkter, såsom reduktion af kardiovaskulære komplikationer og mortalitet.

Siden er der kommet ny evidens, og i de følgende delafsnit vil nye data for Victoza® og Ozempic® kort præsenteres, mens Novo Nordisk henviser Medicintilskuds-nævnet til det tidligere vedlagte medicinske dossier for Victoza® tilbage i 2012.

### **Nuværende udfordringer ved behandling af type 2-diabetes**

Både internationale og nationale kliniske retningslinjer anbefaler en tidlig og intensiv behandling af glukose for patienter med type 2-diabetes, mens der også findes dansk evidens fra Steno-2-studiet for, at intensiv multifaktoriel behandling af risikofaktorer (HbA<sub>1c</sub>, forhøjet blodtryk, dyslipidæmi og rygning) hos patienter med mikroalbuminuri over 8 år er forbundet med nedsat risiko for udvikling af mikro- og makrovaskulære komplikationer. Endvidere sås der efter 21 års opfølgning i Steno2-studiet, at patienter i interventionsarmen opnåede 8 ekstra leveår samt 8 ekstra leveår fri for kardiovaskulære komplikationer (mediant) sammenlignet med daværende standardbehandling.<sup>51</sup>

Behandlingsmålene i Danmark tilstræber derfor at give patienter en multifaktoriel behandling, hvor målene for god glykæmisk kontrol er individualiseret ud fra patientens diabetesstatus. Generelt tilstræbes det, at patienter med svingende blodsukker, risiko for hypoglykæmi, lang diabetesvarighed og hjertekarsygdom bør opnå et glykæmisk niveau < 58 mmol/mol (< 7,5%), mens majoriteten af patienter bør ligge < 53 mmol/mol (<7,0%).<sup>17</sup>

Til trods for klare guidelines, er der fortsat mange patienter med type 2-diabetes, som ikke opnår de individuelt fastsatte behandlingsmål. Dette understøttes blandt andet af de to seneste offentliggjorte 2018-årsrapporter fra Steno Diabetes Center Copenhagen (SDCC) og Steno Diabetes Center Nordjylland

(SDCN) samt den nationale årsrapport fra Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD) for 2018, som det fremgår af Tabel 3<sup>4-6</sup>. Blandt voksne type 2-diabetikere i DVDD har 57% et HbA<sub>1c</sub> der ligger højere end det definerede behandlingsmål ( $\leq 59$  mmol/mol), mens hele 22% af patienterne har HbA<sub>1c</sub>  $\geq 75$  mmol/mol.

Tabel 3 – Andel type 2-diabetikere i sekundærsektoren, der når behandlingsmål for HbA<sub>1c</sub> (2018)

Type 2-diabetes (voksne)	SDCN <sup>5</sup>	SDCC <sup>4</sup>	DVDD <sup>6*</sup>
Andel patienter med HbA <sub>1c</sub> <59 mmol/mol (< 7,5%)	40,0%	55,6%	43,3%
Andel patienter med HbA <sub>1c</sub> $\geq 59$ mmol/mol ( $\geq 7,5\%$ )	60,0%	44,4%	56,7%
Andel patienter med HbA <sub>1c</sub> $\geq 75$ mmol/mol ( $\geq 9,0\%$ )	17,6%	12,3%	21,8%

\* DVDD-data inkluderer også  $\leq 59$ mmol/mol i modsætning til SDCN og SDCC

Fælles for alle tre rapporter er, at de kun dækker over patienter, som går til kontrol hos en diabetesspecialist i sekundærsektoren, og som typisk vil være patienter med længere diabetesvarighed. Der savnes således en statusopgørelse over hvor mange patienter i almen praksis, der opnår de nationale behandlingsmålet for HbA<sub>1c</sub>, da adgang til DAMD har været lukket siden 2014.

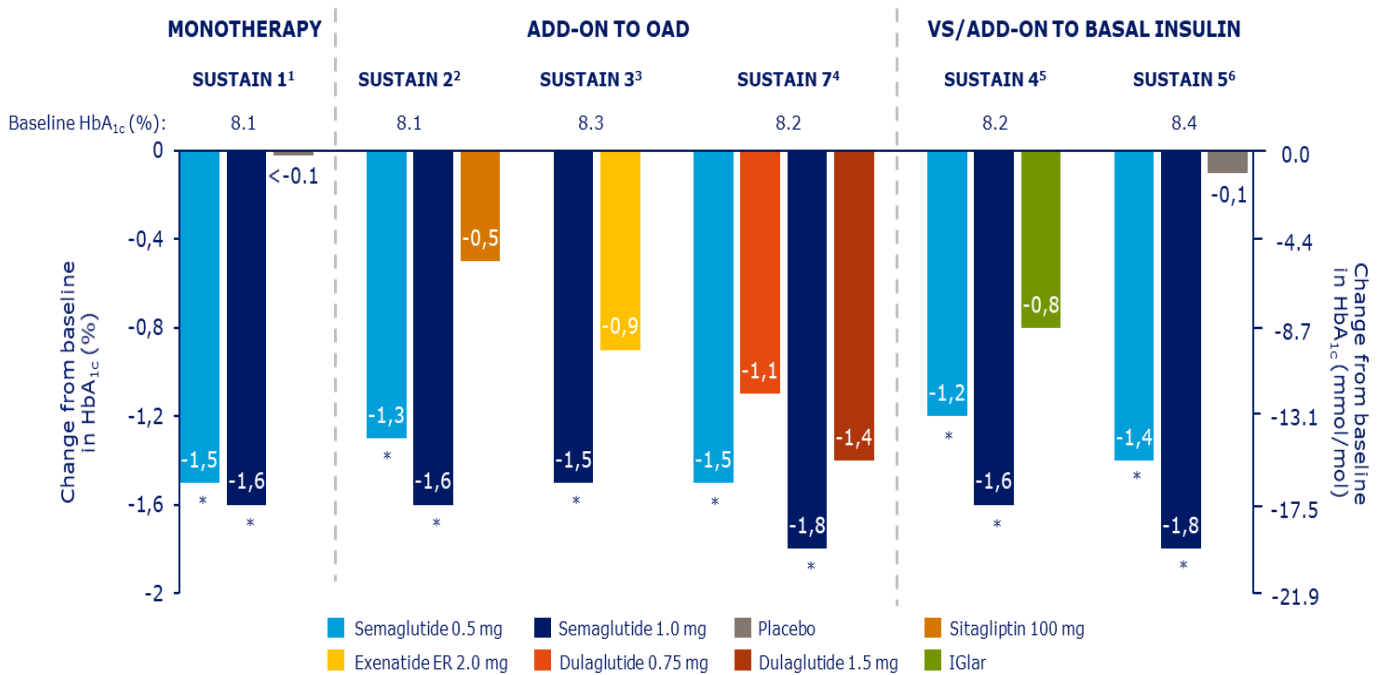
Der er dog få opgørelser som er offentliggjort, eksempelvis tal fra 2015 over nyligt diagnosticerede type 2-diabetikere i det danske DD2-studie, hvor 53% af patienterne var tilknyttet almen praksis, og som viste, at 28% havde et HbA<sub>1c</sub> > 53 mmol/mol (7,0%)<sup>18</sup>. Derudover er der vist i det danske EMPATI-studie<sup>7</sup> fra 2016, som opgjorde status for diabetesbehandlingen i primærsektoren, 24% med et HbA<sub>1c</sub>  $\geq 58$ mmol/mol ( $\geq 7,5\%$ ), mens 21,4% af patienterne havde etableret hjertekarsygdom. Til trods for, at næsten en 1/4 af patienterne havde hjertekarsygdom og HbA<sub>1c</sub> uden for kontrol, var det på daværende tidspunkt kun 5,4% af patienterne, som havde indløst en recept på en GLP-1 i primærsektoren i EMPATI-studiet.

Samlet set understøtter det, at der fortsat er et stort udækket behov i diabetesbehandlingen, og at det er essentielt, at behandlere fortsat har adgang til at udskrive effektive og rationelle farmakologiske behandlinger via det offentlige tilskudssystem, som vurderes at give det bedste behandlingsresultat for patienten.

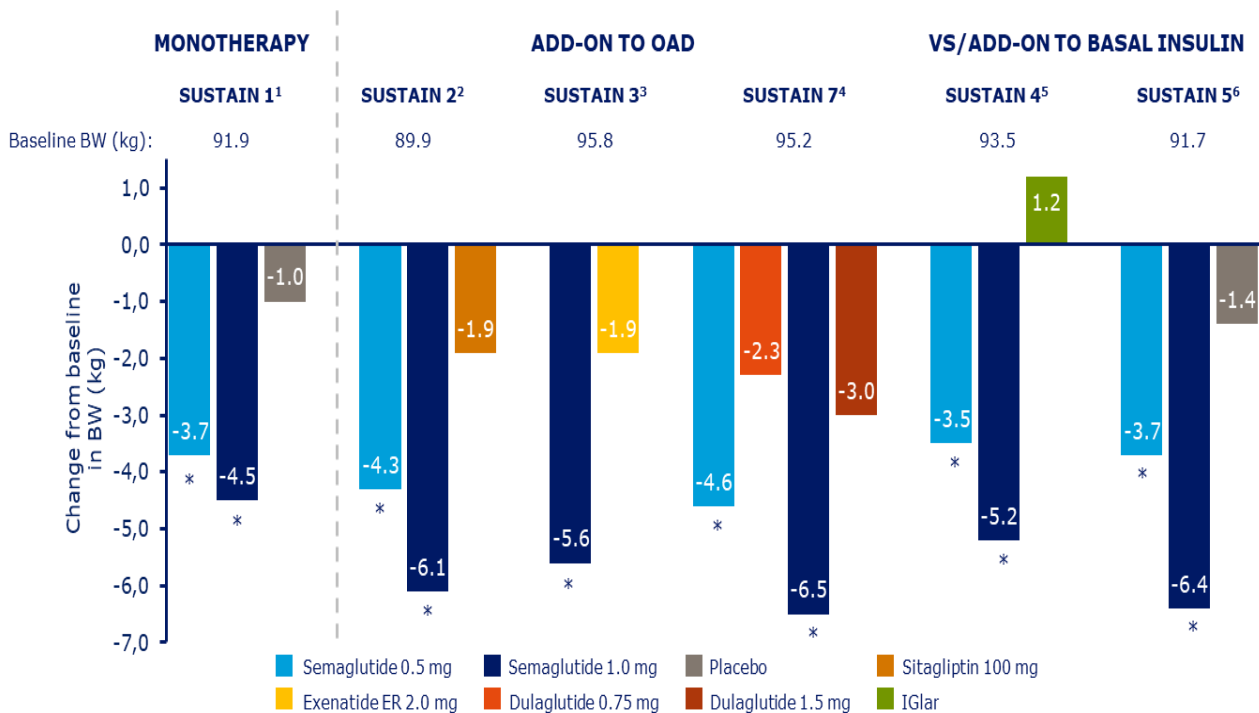
### Effektdata for Ozempic®

I det kliniske fase 3a-b studieprogram for Ozempic® kaldet SUSTAIN<sup>52,53,54,55,56,57</sup>, har Ozempic® konsekvent, sammenlignet med alle komparatorer, i patienter med type 2-diabetes demonstreret:

- Signifikant større reduktioner af HbA<sub>1c</sub>,
- Signifikant større vægttab
- Signifikant flere patienter, som opnår det klinisk-relevant behandlingsmål (< 53 mmol/mol, ingen hypoglykæmi og ingen vægtøgning)
- Mere specifikt indenfor GLP-1-klassen har Ozempic® demonstreret signifikant bedre HbA<sub>1c</sub>, vægttab og opnåelse af klinisk relevant behandlingsmål sammenlignet med de nuværende 2 ugentlige GLP-1'ere dulaglutid (Trulicity®, SUSTAIN 7) og exenatid (Bydureon®, SUSTAIN 3), som det fremgår af Figur 3, 4 og 5

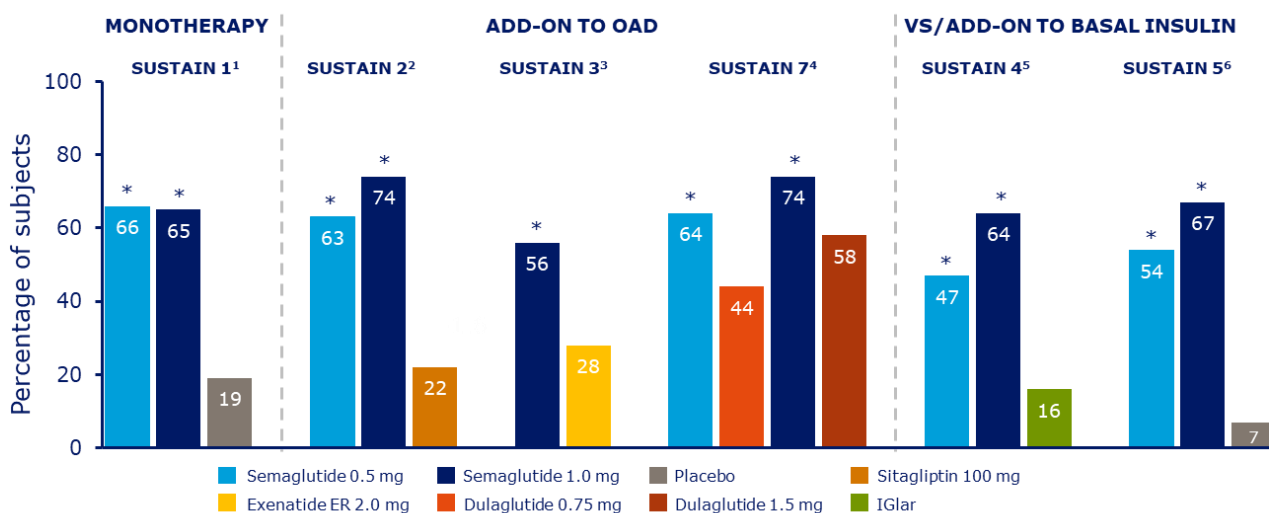
Figur 3 – Ændring i HbA<sub>1c</sub> fra baseline (SUSTAIN 1-5 & 7)


Figur 4 – Ændring i kropsvægt fra baseline (SUSTAIN 1-5 &amp; 7)





Figur 5 – Andel (%), som opnår HbA<sub>1c</sub> <53mmol/mol, ingen hypoglykæmi & vægtøgning (SUSTAIN 1-5 & 7)



- Ozempic® viste i SUSTAIN 7-studiet en reduktion på 19,4 mmol/mol (1,8%) sammenlignet med 14,9 mmol/mol (1,4%) Trulicity®, og som var statistisk signifikant (forskul 4,5 mmol/mol (0,4%),  $p < 0,0001$ ).
- Derudover var der et klinisk relevant vægttab på 6,5kg med Ozempic® sammenlignet med 3,0 kg på Trulicity®, mens patienter havde mere end 2 gange større sandsynlighed (OR 2,15,  $p = 0,0001$ ) for at opnå det klinisk relevante behandlingsmål om ” HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol uden hypoglykæmi eller vægtøgning”, som henholdsvis 74% og 58% nåede med Ozempic® og Trulicity® efter 40 ugers behandling.

Der gælder derudover, at det er vist i en indirekte netværksmetaanalyse, at Ozempic® 1mg er forbundet med statistisk signifikante reduktioner af HbA<sub>1c</sub> og vægt sammenlignet med alle resterende GLP-1 produkter, inklusiv Victoza® 1,2mg og 1,8mg.<sup>58</sup>

Efterfølgende præsenterede data fra det netop præsenterede SUSTAIN 10-studie, der randomiserede patienter med type 2-diabetes til enten Ozempic® 1 mg eller Victoza® 1,2mg – har bekræftet resultaterne fra den indirekte metaanalyse. Efter 30 ugers behandling med Ozempic® faldt HbA<sub>1c</sub> med 18,8 mmol/mol vs. 11,3 mmol/mol ved Victoza® 1,2 mg (forskul 7,5 mmol/mol (0,7%),  $p < 0,0001$ ), mens forskellen i vægt var 3,8kg i favør til Ozempic® (5,8kg vs. 1,9kg med Victoza® 1,2mg).<sup>59</sup> Den fulde publikation af SUSTAIN-10-studiet er endnu ikke publiceret i tidsskrift, og er således indtil videre kun præsenteret som abstract og poster på en nyligt afholdt diabeteskonference.

IRF har i sin præparatanmeldelse af Ozempic® rekkommanderet Ozempic® som 1. valg indenfor GLP-1-klassen, og til majoriteten af patienter med behov for tillæg af en GLP-1<sup>60</sup>.

### **Kardiovaskulære behandlingsfordele ved Ozempic®/Victoza®**

Den kardiovaskulære sikkerhed ved både Ozempic® og Victoza® er undersøgt i to multinationale randomiserede kliniske kardiovaskulære outcome-studier (CVOT), kaldet SUSTAIN 6<sup>61</sup> og LEADER<sup>62</sup>, som henholdsvis undersøgte den kardiovaskulære sikkerhed hos 3.297 og 9.340 type 2-diabetikere med høj risiko for hjertekarsygdom. I studierne fandt man, at:

#### *Ozempic® (SUSTAIN 6)*

- Ozempic® + standardbehandling var forbundet med en 26% signifikant reduktion af det primære sammensatte endepunkt (MACE) sammenlignet med placebo + standardbehandling indenfor 2 år ( $p=0,0167$ ), mens der var en 39% signifikant reduktion af ikke-fatal apopleksi ( $p=0,0438$ ) og 35% reduktion af patienter med behov for revaskularisering ( $p=0,0027$ ).
- Ozempic® reducerede ligeledes progression af nyreskade (diabetes nefropati) med 36% (HR 0,64 [0,46; 0,88] 95% CI;  $p=0,0054$ ), mens man fandt en øget risiko for øjensygdom (HR 1,76 [1,11; 2,78] 95% CI;  $p=0,02$ ) hos en lille gruppe patienter (46 (2,8%) Ozempic® vs. 26 (1,6%) placebo), som efterfølgende analyser har vist var relateret til patienter med eksisterende øjensygdomme ved baseline, og som oplevede et hurtigt og stort fald i HbA<sub>1c</sub> med Ozempic®.<sup>63</sup> Det er velkendt for tidligere studier, at et hurtigt og stort fald i HbA<sub>1c</sub> kan medføre forbigående forværring af øjensygdom<sup>64,65</sup>, hvorfor det også er inkluderet som advarsel i indlæggssedlerne for samtlige insulin.<sup>66</sup>
- Generelt var behandling med Ozempic® veltoleret og der blev ikke observeret nogen uventede bivirkninger.

#### *Victoza® (LEADER)*

- Victoza® 1,8mg + standardbehandling var forbundet med en 13% signifikant reduktion af det primære sammensatte endepunkt (MACE) sammenlignet med placebo + standardbehandling indenfor 3,8 års behandling ( $p=0,01$ ), mens der var en 22% signifikant reduktion af både kardiovaskulær død ( $p=0,007$ ) samt progression af nyreskade (diabetisk nefropati) med 22% (HR 0,78 [0,67; 0,92] 95% CI;  $p=0,003$ ).

I begge studier var der således signifikante reduktioner af MACE ved behandling med Ozempic® og Victoza® efter 2 til 3,8 års behandling, og number needed to treat (NNT) for at forhindre en kardiovaskulær hændelse ligger henholdsvis på 44 og 63 patienter med Ozempic® og Victoza®.<sup>17</sup>

Der er nu rapporteret kardiovaskulære sikkerhedsdata for samtlige GLP-1-produkter, og hvor der nu foreligger evidens for, at de human-baserede langtidsvirkende GLP-1'ere (liraglutid, semaglutid, dulaglutid og albiglutid (ikke markedsført længere)) alle har vist signifikante reduktioner af MACE vs. placebo, mens det samme ikke kan hævdes for lixisenatid (ELIXA) eller exenatid (EXSCEL), der kun viste kardiovaskulær sikkerhed.<sup>50</sup>

Det er værd at bemærke, at der indenfor de forskellige studier er anvendt forskellige definitioner af patienter med etableret hjertekarsygdom, hvorfor man skal være påpasselig med at foretage direkte sammenligninger mellem studiepopulationerne.<sup>a</sup>

Eksempelvis er der i det nyligt publicerede REWIND-studie<sup>67</sup> fremhævet, at 31% af patienterne havde etableret hjertekarsygdom, mens det i LEADER og SUSTAIN-6-studierne var henholdsvis 81% og 83%. Efterfølgende post-hoc analyser fra Novo Nordisk viser, at såfremt man anvendte de samme kriterier for definition af etableret hjertekarsygdom, som anvendt i REWIND-studiet, så ville der i stedet for at være 81% og 83% patienter med hjertekarsygdom inkluderet i LEADER og SUSTAIN-6 i stedet være 56% og 60% patienter respektivt med hjertekarsygdom.

### **Sundhedsøkonomi og rationel brug af Ozempic®**

Hvorvidt Ozempic® er en omkostningseffektiv behandling sammenlignet med de nuværende tilgængelige GLP-1'ere på det danske marked, er blevet undersøgt i en netop publiceret dansk sundhedsøkonomisk analyse (cost-utility analysis) for patienter med type 2-diabetes<sup>68</sup>. Analysen tager afsæt i en klinisk tilgang, hvor patienter bliver modelleret til at få deres anti-diabetesbehandling intensiveret i takt med patientens HbA<sub>1c</sub> progredierer og overstiger de anbefalede behandlingsmål for HbA<sub>1c</sub>.

- Patienter fik intensiveret deres diabetesbehandling over tid med først basalinsulin og dernæst med tillæg af bolusinsulin i takt med at patienterne kom ud af kontrol på GLP-1-behandling i kombination med OAD (defineret ud fra nuværende DES/DSAM guideline, til at være når patienternes HbA<sub>1c</sub> stiger > 5 mmol/mol (0,5%) over det fastsatte individuelle behandlingsmål).
- De individuelle behandlings mål var i studiet fastsat til 53 mmol/mol og senere hen 58 mmol/mol, hvilket vil sige, at patienterne blev intensiveret med basalinsulin når de oversteg 58 mmol/mol (7,5%), og dernæst bolusinsulin når de oversteg 64 mmol/mol (8,0%).

Effekt og enhedsomkostninger blev sammenlignet mellem Ozempic® og alle andre GLP-1'ere ud fra de publicerede kliniske studier, SUSTAIN 3<sup>53</sup>, SUSTAIN 7<sup>57</sup> samt en indirekte netværksmetaanalyse<sup>58</sup>, der sammenligner effektforskelle mellem Ozempic® og de resterende GLP-1'ere, liraglutid (Victoza®), exenatid ER (Bydureon®) og lixisenatid (Lyxumia®).<sup>58,b</sup>

Analysen er foretaget ud fra en dansk setting, over en livslang tidshorisont (op til 50 år) og ud fra et samfundsperspektiv, hvor kun direkte omkostninger er medtaget og tilbagediskonteret med 4% jf. nuværende vejledning for sundhedsøkonomiske analyser<sup>69</sup>.

Som det fremgår af nedenstående Tabel 4, så viste den sundhedsøkonomiske analyse, at:

---

<sup>a</sup> Eksempelvis er hjertekarsygdom i REWIND-studiet defineret som: "A history of MI, A history of ischaemic stroke, A history of coronary, carotid or peripheral artery revascularization, mens det er LEADER/SUSTAIN 6-studiet er defineret som: "coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, moderate/severe renal impairment, chronic heart failure NYHA class II-III.

<sup>b</sup> Kun medtaget i netværksmetaanalysen for at Ozempic® 0,5mg kunne sammenlignes med Bydureon®, da Ozempic® 0,5mg ikke indgår i SUSTAIN 3-studiet vs. Bydureon (det er kun Ozempic® 1mg).

- Begge doser af Ozempic® (0,5mg og 1mg) var forbundet med højere kvalitetsjusterede leveår (QALY), henholdsvis [0,33-0,59 QALY] og [0,11-0,39 QALY] for Ozempic® 1mg og 0,5mg sammenlignet med alle andre GLP-1'ere. Forskellene var drevet af en øget effektforskkel i HbA<sub>1c</sub> og vægt primært, og som resulterede over tid i, at patienter i behandling med Ozempic® udskød tiden til samt fik færre diabetes-relaterede komplikationer, hvilket drev forbedringerne i QALY.
- Ozempic® viste også lavere omkostninger over tid i alle tilfælde for 1mg-dosen, mens 0,5mg-dosen resulterede i lavere omkostninger i alle tilfælde undtagen sammenlignet med Victoza® 1,2mg og Bydureon®. De lavere omkostninger med Ozempic® var drevet af færre udgifter til komplikationer, men også som følge af lavere samlede medicinudgifter i de fleste tilfælde.
- Som følge af Ozempic®'s signifikant bedre effekt på HbA<sub>1c</sub> resulterede i, at der gik længere tid før end patienter havde behov for at få tillagt henholdsvis basal- og efterfølgende bolusinsulin sammenlignet med andre GLP-1'ere. Tid til intensivering med basalinsulin blev således udskudt ml. 3-6 år med Ozempic® 1 mg og 1-4 år med Ozempic® 0,5 mg vs. de andre GLP-1'ere.

Tabel 4 – Oversigt over kost-effektiviteten ml. Ozempic® og Victoza®, Trulicity®, Bydureon® og Lyxumia®

Studie (evidens)	Cost-utility analyse (CUA)	Diskonteret kvalitetsjusterede leveår (QALY)	Diskonterede direkte omkostninger	Omkostninger per QALY	
				Ozempic® 1mg vs.	Ozempic 0,5mg vs.
SUSTAIN 7 <sup>57</sup>	Semaglutid (Ozempic® 1mg)	9,41	402.073	-	-
	Semaglutid (Ozempic® 0,5 mg)	9,19	415.200	-	-
	Dulaglutid (Trulicity®)	9,08	415.489	Ozempic® dominant	Ozempic® dominant
SUSTAIN 3 <sup>53</sup>	Semaglutid (Ozempic® 1mg)	9,46	461.487	Ozempic® dominant*	-
	Exenatid ER (Bydureon®)	8,98	479.575		
Indirekte netværk <sup>58</sup> -metaanalyse	Semaglutid (Ozempic® 1mg)	9,14	416.147	-	-
	Semaglutid (Ozempic® 0,5 mg)	8,94	431.248	-	-
	Exenatid ER (Bydureon®)	8,75	428.031	Ozempic® dominant*	17.024
	Liraglutid (Victoza® 1,2mg)	8,73	429.730	Ozempic® dominant*	7.390
	Liraglutid (Victoza® 1,8mg)	8,80	462.218	Ozempic® dominant*	Ozempic® dominant*
	Lixisenatid (Lyxumia®)	8,55	448.210	Ozempic® dominant*	Ozempic® dominant*

\* Dominant angiver, at et produkt er forbundet med større effekt og færre samlede omkostninger end komparator

Følsomheden ved ovenstående analyser er derudover testet for Ozempic® i en lang række deterministiske samt probabilistisk sensitivitetanalyser, der bekræfter, at behandling med Ozempic® er en meget omkostningseffektiv behandling (højere QALY i alle tilfælde og færre omkostninger i majoriteten af analyserne) sammenlignet med alle andre GLP-1'ere i Danmark.

### Opsummering

Ud fra ovenstående gennemgang, nuværende internationale & nationale guidelines samt nuværende store kliniske erfaringer med GLP-1-behandling i Danmark, herunder Victoza® og Ozempic® er det Novo Nordisk klare overbevisning, at de repræsenterer en rationel behandlingsmulighed, og at begge præparater har fundet deres plads i diabetesbehandlingen og fortsat bør bevare deres nuværende generelt klausulerede tilskudsstatus, som tillægsbehandling til patienter med type 2-diabetes, der ikke opnår ”tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig”.

### Konklusion

Novo Nordisk mener med afsæt i ovenstående argumentation, at den nuværende tilskudsstatus indenfor insulin og GLP-1 bør fastholdes for samtlige produkter, som Novo Nordisk i dag markedsfører på det danske marked (dvs. Ozempic®, Victoza®, Tresiba®, Xultophy®, Levemir®, Insulatard®, Fiasp®, NovoRapid®, Actrapid®, NovoMix® og Mixtard®). Det er essentielt, at behandlingen i høj grad bliver individualiseret ud fra den enkelte patients behov, fænotype og livssituation, og at behandlere fortsat har bred adgang til de mest effektive lægemidler, så de kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient.

Med venlig hilsen



Mads Veggerby Lausten  
General Manager Danmark & Island  
Novo Nordisk Scandinavia AB

## Bilag 1 - udvikling af insulin- og GLP-1-forbrug i Danmark

### Diabetes i Danmark

I 2013 var det fortsat udgangspunktet, at der levede omkring 320.000 danskere med diabetes, hvoraf 10% var type 1-diabetes. Sidenhen, er der kommet nyere og mere akkurate opgørelse over antallet af diabetikere. Tal fra det offentlige Register for Udvalgte Kroniske Sygdomme (RUKS) har på baggrund af data fra landspatient- og lægemiddelstatistikregistret estimeret antallet af diabetespatienter til 260.750 i 2017.

På den nationale diabeteskonference i november 2018 blev dette tal opjusteret ved også at samkøre RUKS med data fra diabetesregistret, således at det samlede antal diabetikere anno 2017 var 295.184, heraf 29.456 med type 1-diabetes<sup>9</sup>. De seneste opdaterede tal er præsenteret i nedenstående Tabel 1.

Tabel 1 – Prævalens af type 1- og type 2-diabetes i Danmark

År	T1DM	T2DM	Alle	% T1DM
1996	23 312	75 292	98 604	24%
2003	25 867	127 932	153 799	17%
2010	27 321	201 181	228 502	12%
2017	29 456	265 728	295 184	10%

Udviklingen indenfor type 2-diabetes især har været medvirkende til, at anti-diabetika udgør den største udgiftsgruppe i primærsektoren, dels som følge af en øget prævalens pga. tidligere opsporing, men også i takt med, at stadig flere patienter kommer i behandling med nye og mere effektive lægemidler indenfor A10B-klassen, og patienter lever længere med deres diabetes end tidligere.

Siden sidste revurdering er der kommet en række nye insulin- og kombinationspræparater til det danske marked, primært inde for basal- og bolus-insulinområdet hvor insulin glargin U100 (Lantus®) nu efter patentudløb er kommet i to biosimilære versioner (Abasaglar® og Semglee®), mens insulin glargin også er kommet i en opkoncentreret U300-version, kaldet Toujeo®. Indenfor bolusinsulin-området er der kommet en ny hurtigtvirkende insulin aspart-formulering (Fiasp®), som optages endnu hurtigere end NovoRapid®, mens der også er kommet to nye kombinationer af basalinsulin og GLP-1, insulin degludec/liraglutid (Xultophy®) og insulin glargin/lixisenatid (Suliqua®).

I nedenstående delafsnit, vil Novo Nordisk belyse hvordan forbrugs- og prisudviklingen har været indenfor insulin og GLP-1 receptor agonister (GLP-1), som Novo Nordisk markedsfører i dag.

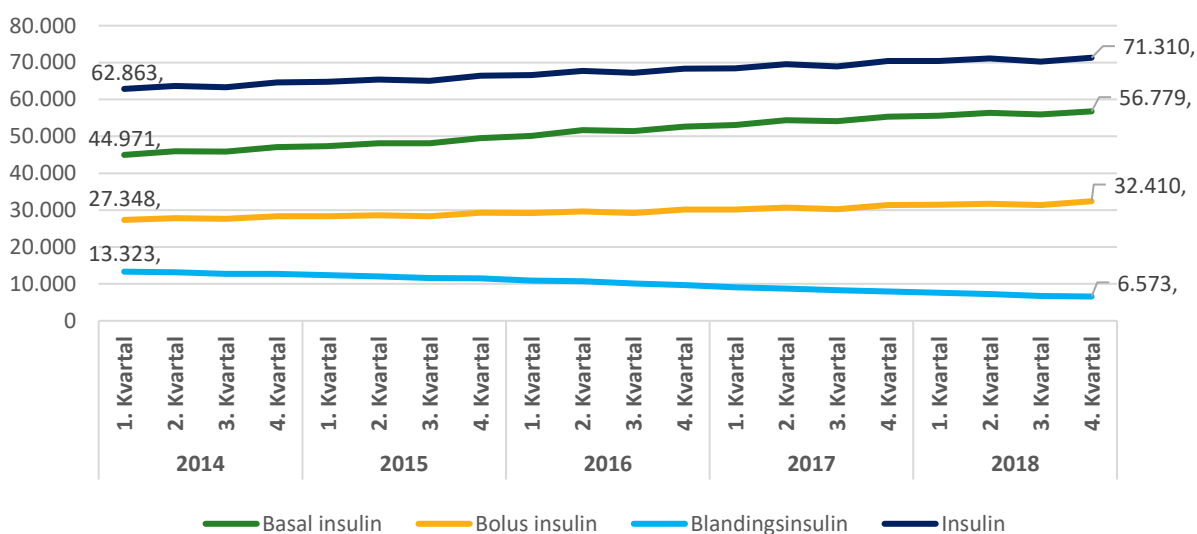
### Forbrugsudvikling og generelle mønstre

#### Insulin

Insulin anvendes af alle type 1-diabetikere, mens en del patienter med type 2-diabetes vil blive sat i insulinbehandling over tid i takt med deres betacellefunktion forringes. I takt med at diabetes bliver diagnosticeret stadigvæk tidligere i dag i Danmark, og at patienter lever længere med deres diabetes vil det resultere i, at en stadig større andel patienter med type 2-diabetes vil komme i insulinbehandling.

Indenfor de tre insulinsegmenter, basalinsulin (A10AC og A10AE), blandingsinsulin (A10AD) og bolusinsulin (A10AB) er der siden 2013 sket en udvikling over mod, at stadig færre patienter kommer i behandling med blandingsinsulin som vist i nedenstående Figur 1. Tilsvarende ses samme tendens fra sidste revurdering hvor stadig færre patienter er i behandling med NPH-insulin, mens flere patienter kommer i behandling med basal-insulinanaloger (Tabel 2). Som følge af denne dynamik er det relevant at inddrage hele insulinområdet, når man ser på forbrugsudviklingen.

Figur 1 – Antal insulinbehandlede diabetespatienter i perioden 2014-2018 (kvartal)



Kilde: esundhed.dk - Apotekernes salg af lægemidler (A10A)

Hvor Figur 1 viser den kvartalsvise patientudvikling indenfor hvert insulinsegment, så opsummerer Tabel 2 nedenfor den årlige patientudvikling. Siden 2014 er antallet af nye insulinpatienter vokset med 7.155 (11%) til og med 2018. Det dækker dog over en større fluktuation indenfor de underliggende insulinsegmenter, hvor eks. antallet af patienter med en recept på blandingsinsulin er tæt på halveret, mens antallet af basal- og bolus-insulinbrugere er steget hhv. 22% (10.185) og 14% (3.939) i samme periode.

Tabel 2 – Antal insulinbehandlede diabetespatienter i perioden 2014-2018 (årligt)

	2014	2015	2016	2017	2018	Ændring siden 2014	
	Personer					%	Absolut
<b>Total insulin</b>	63.627	65.411	67.458	69.363	70.781	<b>11%</b>	<b>7.155</b>
<b>Basalinsulin</b>	45.970	48.267	51.454	54.219	56.156	<b>22%</b>	<b>10.185</b>
<i>Insulinanalog</i>	30.489	33.747	38.622	43.662	47.551	56%	17.062
<i>Human insulin</i>	15.481	14.520	12.833	10.557	8.605	-44%	-6.876
<b>Bolusinsulin</b>	27.795	28.642	29.549	30.615	31.734	<b>14%</b>	<b>3.939</b>
<b>Blandingsinsulin</b>	12.988	11.883	10.350	8.526	7.034	<b>-46%</b>	<b>-5.954</b>

Kilde: esundhed.dk - Apotekernes salg af lægemidler, antal patienter som har indløst recept på A10A

Det er værd at bemærke, at hvis man lægger antallet af patienter sammen som har indløst recept indenfor de tre insulinsegmenter, resulterer det i samlet 8.170 ekstra patienter siden 2014, til trods for, at der kun er kommet 7.155 nye (insulin-naive) patienter til i insulinbehandling. Hovedårsagen til denne diskrepans skyldes, at der i samme periode er eksisterende patienter i basal-insulinbehandling, som har fået tillagt bolusinsulin. Disse patienter vil derfor allerede figurere som værende i insulinbehandling, men de vil tælle som en ekstra patient indenfor bolus-insulinsegmentet.

### Basalinsulin

Indtil videre har tidligere opgørelser indenfor insulinområdet været fokuseret på at opgøre forbruget for alle diabetikere, og uden at forholde sig til fordelingen af type 1- og type 2-diabetikere, eller særlige grupper, såsom børn/unge, ældre, hypoglykæmi unawareness, svær komorbiditet og patienter med særlige erhverv/sociale forhold.

Novo Nordisk har med afsæt i Tabel 1 og Tabel 2 estimeret fordelingen af type 1- og type 2-diabetespatienter i basal-insulinbehandling, som vist i nedenstående Tabel 3.

Tabel 3 – Antal type 1- og type 2-diabetespatienter i basal-insulinbehandling<sup>9,70</sup>

	<b>T1DM</b>	<b>Samlet</b>		<b>T2DM</b>	<b>Samlet</b>
<b>Samlet</b>	29 456	%		265 728	100%
<b>Basal-Bolus</b>	25 921	88%	<b>Hele landet</b>	27 139	10%
<b>Pumpe (CSII)</b>	3 535	12% <sup>70</sup>	<b>Basal-only (T2BOT)</b>	1 159	0,4%
			<b>BOT/BB-fordeling (%)</b>	96%/4%	

Kilde: esundhed.dk - Apotekernes salg af lægemidler, antal patienter som har indløst recept på A10A

- Ved at anvende de seneste opgjorte tal for antallet af diabetespatienter i Danmark fra Tabel 1, er der 29.456 patienter med type 1-diabetes i 2017, hvoraf det er estimeret fra en dansk opgørelse, at ca. 12% af patienter med type 1-diabetes er i pumpebehandling udelukkende med bolusinsulin. De resterende 88% af patienterne er derfor estimeret at være i basal-bolus behandling, svarende til 25.921 patienter. Som det fremgår af Tabel 2, var der samlet 54.219 patienter i basal-insulinbehandling i 2017, hvorfor den resterende andel (28.298) antages at være patienter med type 2-diabetes.
- Indenfor type 2-diabetes findes der både patienter, som udelukkende har basalinsulin som eneste insulin (basal only), eller som også får tillagt bolusinsulin oveni (basal-bolus). Her kan man estimere andelen af type 2-diabetikere i behandling med basal-bolus, ved at tage det samlede antal patienter i bolus-insulinbehandling (30.615) jf. Tabel 2, og så fratække antallet af type 1-diabetikere, hvor alle patienter vurderes at være i bolus-insulinbehandling (29.456), hvilket resulterer i 1.159 patienter med type 2-diabetes i basal-bolus behandling.
- Der var samlet 28.298 type 2-diabetikere i basal-insulinbehandling, hvoraf vi nu ved, at 1.159 af disse er i basal-bolus-regime (4%), hvorfor de resterende 27.139 patienter (96%) må være i basal-only behandling. Det fulde overblik af patienter i basal-insulinbehandling er vist i nedenstående Tabel 4.



Tabel 4 - Samlet fordeling af patienter i basal-insulinbehandling anno 2017

	<b>T1BB</b>	<b>T2BOT</b>	<b>T2BB</b>	<b>Total</b>
<b>Basalinsulin</b>	25 921	27 139	1 159	54 219
<b>%</b>	48%	50%	2%	100%

*T1BB = Type 1-diabetes basal-bolus regime ; T2BOT = Type 2-diabetes basalinsulin ; T2BB = Type 2-diabetes basal-bolus regime*

På baggrund af ovenstående Tabel 4 gælder der altså, at knap halvdelen af alle patienter i basal-insulinbehandling i 2017 var type 1-diabetikere (48%). Såfremt udviklingen indenfor type 2-diabetes fortsætter med at vokse kraftigt, vil andelen af type 2-diabetikere over tid udgøre en større andel af den samlede insulinbehandlede population.

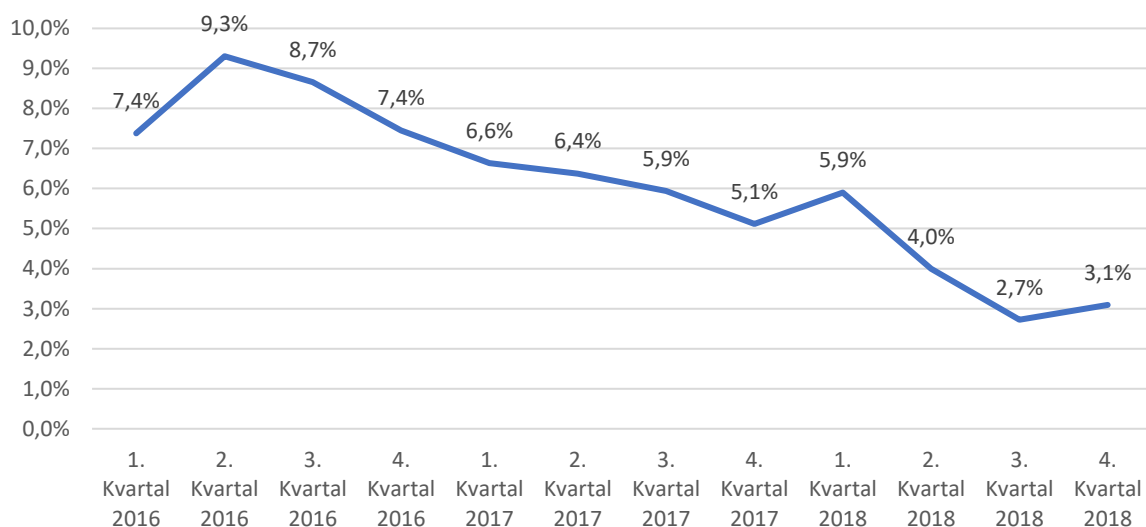
Derudover er det tidligere rapporteret, at patienter med type 2-diabetes generelt først intensiveres med basalinsulin ganske sent inde i deres diabetesforløb (median 12 år jf. DES/DSAMs type 2-diabetes guideline, 2018), hvoraf mange patienter allerede vil have en del komplikationer som følge af deres diabetes. I et dansk registerstudie af Thomsen et al. 2016, fandt man, at patienter i Region Midt- og Nordjylland, som indledte basal-insulinbehandling havde en median HbA<sub>1c</sub> på 76 mmol/mol (9,1%), og at hhv. 48% og 27% af disse patienter allerede havde manifesteret mikro- og makrovaskulær sygdom<sup>71</sup>.

Novo Nordisk oplever at der i takt med et øget antal behandlingsalternativer indenfor A10B-klassen ses en klar tendens over mod, at patienter bliver intensiveret stadig senere med insulin. Derudover er der med ankomsten af nyere og mere effektive lægemidler, såsom Ozempic®, der i kliniske studier har demonstreret kliniske reduktioner af det gennemsnitlige blodsukker på op til 19,4 mmol/mol (1,8%) og vægttab på 6,5 kg, intet der tyder på, at denne udvikling kommer til at ændres fremadrettet.<sup>57</sup>

En anden afledt effekt af behandling med Ozempic® er, at der er evidens for, at patienter, som får tillagt Ozempic® oven i eksisterende insulinbehandling kraftigt reducerer deres insulindosis og forbrug efterfølgende<sup>56</sup>, hvilket dermed resulterer i et lavere samlet insulinforbrug og dertilhørende udgifter til insulin.

Dette er også afspejlet i nedenstående Figur 2, når man ser på den generelle volumenudvikling, der har været indenfor basalinsulinmarkedet i Danmark siden 2016, og hvor der begyndte at ske et øget forbrug af både SGLT-2 og GLP-1 i takt med ny evidens og guidelines rekommanderede brugen af GLP-1 og SGLT-2 til beskyttelse af kardiovaskulære hændelser blandt patienter med etableret hjertekarsygdom eller høj risiko herfor. Da insulinbehandlede patienter ofte vil falde i denne kategori er denne kombinationsbehandling blevet mere almindelig over tid. Som beskrevet i de nationale guidelines for type 2 diabetes øger det ligeledes sandsynligheden for at svært-regulerbare patienter opnår bedre glykæmisk kontrol, mens man samtidig reducerer risikoen for hypoglykæmi<sup>17</sup>.

Figur 2 - Gennemsnitlig markedsudvikling indenfor basalinsulinmarkedet



Kvartalsvis volumeudvikling sammenlignet med samme periode sidste år indenfor basalinsulinmarkedet

## GLP-1

Glukagon-Like Peptide-1 receptor agonister (GLP-1) har været tilgængelig på det danske marked siden 2007, da Eli Lilly først bragte exenatid BID (Byetta®) på markedet. Sidenhen fulgte Novo Nordisk (2009), Eli Lilly (2011) og Sanofi (2013) trop med liraglutid (Victoza®), exenatid LAR (Bydureon®) og lixisenatid (Lyxumia®), og alle fire produkter havde generelt tilskud indtil revurderingen i 2012-13, hvor GLP-1 fik ændret tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til:

*”Patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller hvor supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.”*

På daværende tidspunkt var det vurderingen, at der i 2012 var ca. 18.000 patienter, som havde indløst recept på en GLP-1. Siden da er der kommet nye produkter til indenfor GLP-1-klassen, herunder dulaglutid (Trulicity®) og semaglutid (Ozempic®). De seneste tal fra Sundhedsdatastyrelsen viser, at det samlede antal patienter med en recept på en GLP-1 i Q4-2018 lå på 26.556 patienter.

Siden GLP-1 fik ændret tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud, har der siden 2014 været en tilvækst af nye patienter i GLP-1-behandling på ca. 10,3% årligt. Dette tal skal holdes op mod, at der over perioden fra 2010 til og med 2017 nu er diagnosticeret næsten 65.000 nye patienter med type 2-diabetes jf. Tabel 1, hvilket svarer til ca. 4,1% nye type 2-diabetespatienter om året. Den danske type 2-diabetes

guideline fra DES/DSAM<sup>17</sup> har ligeledes ud fra en klinisk vurdering sidestillet GLP-1 på lige fod med de øvrige anti-diabetika efter metformin, mens der for patienter med klinisk hjertekarsygdom nu gælder, at GLP-1 eller SGLT-2-hæmmere bør være det foretrukne førstevalg efter metformin<sup>4</sup>.

Den sidste gruppe af patienter med hjertekarsygdom er i flere separate danske studier blandt nydiagnosticerede type 2-diabetes patienter fundet til at være i omegnen af 21-22% af alle patienter<sup>7,18</sup>. Til sammenligning, så vil andelen af patienter som i dag er i GLP-1 behandling i Q4-2018 (26.556) udgøre ca. 10% af alle type 2-diabetikere, hvis der er 265.728 type 2-diabetes patienter i 2017 (Tabel 1).

Der er siden lancering af Ozempic® i august 2018 sket ændringer i dynamikken i GLP-1 segmentet. IRF har i september 2018 lavet en præparatanmeldelse af Ozempic®, som rekommanderede Ozempic® som den foretrukne GLP-1 til patienter uden hjertekarsygdom og diabetisk retinopati<sup>60</sup>. Siden lancering har Ozempic® gradvis opnået en større andel indenfor GLP-1 markedet med 5.638 patienter i Q4-2018. Disse patienter er til dels kommet fra Victoza® (skift), mens det eksisterende inflow af nye patienter, der intensive-res med GLP-1, nu altovervejende bliver igangsat på Ozempic® i stedet for Victoza®.

## Udgifter og prisudvikling indenfor diabetesområdet

### Udgifter til medicintilskud

På baggrund af data fra Sundhedsdatastyrelsen er de regionale diabetesudgifter til medicintilskud opgjort i 2018 til 953 millioner kroner (Tabel 5). Siden 2014 er de regionale udgifter til medicintilskud dermed steget med 51 millioner indenfor A10A (insulin), mens A10B (midler til sænkning af blodsukker, ekskl. insuliner) er steget med 207 millioner i samme periode (258 millioner i alt).

Tabel 5 – Regionale udgifter til medicintilskud indenfor diabetes (2014-2018), millioner kroner

Regionalt medicintilskud (mDKK)	2014	2015	2016	2017	2018
A10A, insuliner og analoger	355	361	382	391	406
A10B	341	385	447	489	548
<b>Total</b>	<b>696</b>	<b>746</b>	<b>829</b>	<b>881</b>	<b>953</b>

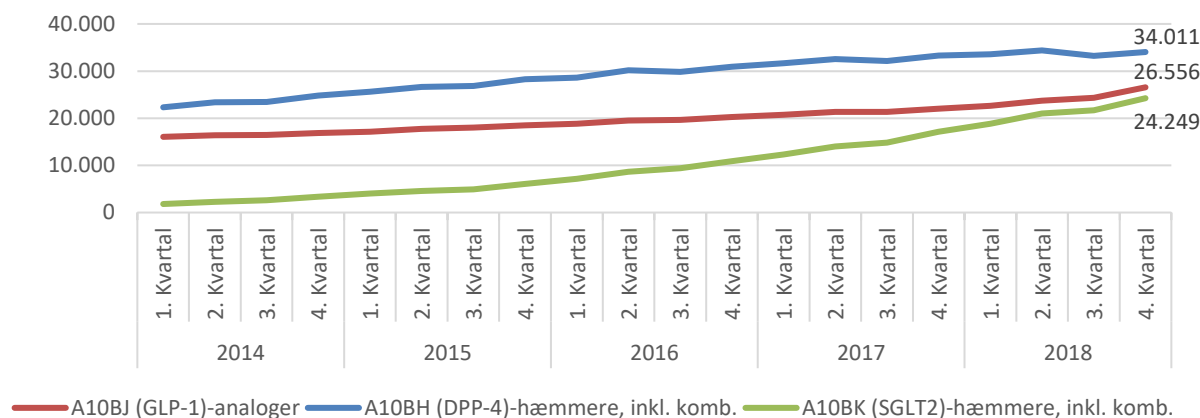
Kilde: Sundhedsdatastyrelsen (esundhed.dk), Apotekernes salg af lægemidler

Udgifterne skal dog holdes op mod, at der i 2017 (jf. Tabel 1) er kommet sammenlagt 66.682 flere diabetikere til i Danmark over en 7-årig periode (vs. 2010). Ligeledes skal medicinudgifterne holdes op mod de samlede samfundsøkonomiske udgifter til diabetesbehandling, hvilket er opgjort i *Diabetes Impact*-studiet til at udgøre ca. 32 milliarder kroner om året<sup>3</sup>. Heraf fandt Sortsø og kolleger, at 19 milliarder var direkte (henførbare) omkostninger til selve diabetesbehandlingen (udgifter til almen praksis, sekundærsektoren, pleje, medicin og hjælpemidler), hvilket understøtter at medicin isoleret set kun udgør en meget lille andel af de samlede omkostninger.

## A10B – midler til sænkning af blodsukker, ekskl. insuliner

Indenfor A10B-klassen skyldes det øgede regionale tilskud en blanding af øget diabetesprævalens, samt et øget forbrug af de moderne ”non-insulin anti-diabetika” (MNIADs), som illustreret i Figur 3. MNIADs dækker over DPP-IV- (A10BH/A10BD), SGLT-2-hæmmere (A10BK/A10BD) samt GLP-1-analoger (A10BJ).

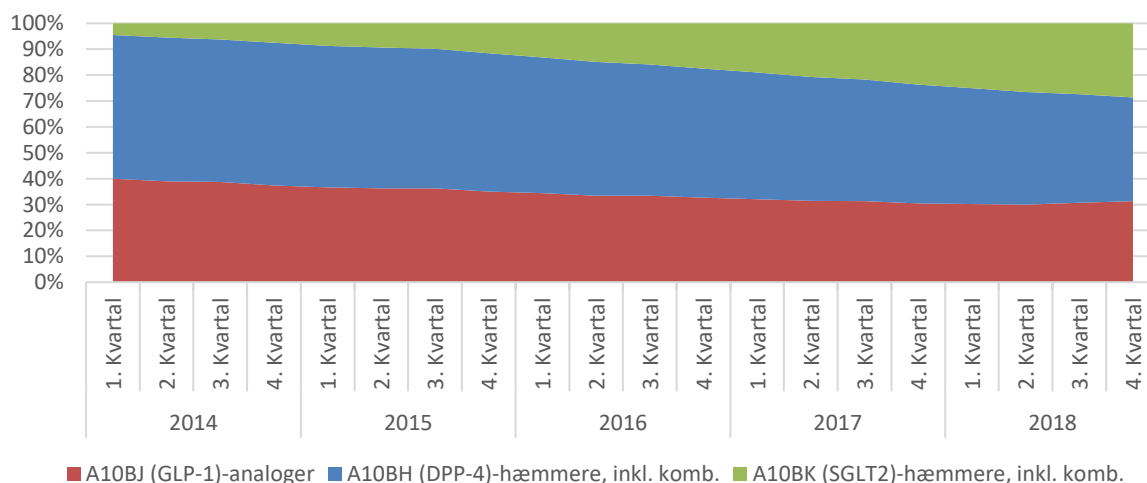
Figur 3 - Antal patienter i behandling med DPP-IV, SGLT-2 og GLP-1 (2014-2018)



Kilde: Sundhedsdatastyrelsen (esundhed.dk), Apotekernes salg af lægemidler

Som det fremgår af Figur 3, er der sket en øget udvikling indenfor alle tre segmenter, om end udviklingen har været størst indenfor SGLT-2-hæmmerne. Dette er også illustreret i Figur 4, når man ser på fordelingen i anvendelsen af MNIADs over de sidste 4 år, hvor SGLT-2-hæmmerne udgjorde 29% af MNIAD-markedet i Q4-2018, mens det kun var 4% i Q1-2014, hvor kun dapagliflozin (Forxiga®) var på markedet på daværende tidspunkt. Fordelingen af patienter på en DPP-IV-hæmmer er faldet fra 56% i Q1-2014 til 40% i Q4-2018, mens GLP-1 i samme periode er gået fra en andel på 40% i Q1-2014 til 31% i Q4-2018.

Figur 4 - Fordeling af patienter i behandling med DPP-IV, SGLT-2 og GLP-1 (2014-2018)



Kilde: Sundhedsdatastyrelsen (esundhed.dk), Apotekernes salg af lægemidler

### A10A – Insuliner og analoger

Indenfor insulinområdet er der som tidligere nævnt (jf. Tabel 2) kommet 7.155 nye patienter i insulinbehandling i 2018 sammenholdt med 2014, mens de regionale udgifter i samme periode er steget med 50,7 millioner kroner, fra 355 til 406 millioner kroner.

Regionerne udbetalte tilbage i 2014, hvad der svarer til 5.577 kroner per patient i insulinbehandling, hvilket er udregnet på baggrund af det regionale tilskud til insulin og antallet af patienter, som angivet i Tabel 6. Under antagelse om, at de regionale udgifter per patient fortsat er på 2014-niveau er der i nedenstående Tabel 6 vist, at Regionerne forventeligt ville have haft øgede udgifter til medicintilskud på ca. 40 millioner kroner til de 7.155 ekstra patienter i insulinbehandling i 2018, hvis prisudviklingen havde været på 2014-niveau.

Tabel 6 – Estimat over udvikling i regionalt medicintilskud, som følge af øget prævalens

<b>Patienter i insulinbehandling</b>	<b>Medicinudgift (millioner kr.)</b>	<b>Patienter (årligt)</b>	<b>Årligt tilskud per patient (kr.)</b>
Regionalt medicintilskud i 2014	355	63.627	5.577
Estimerede regionale udgifter til medicintilskud for 7.155 ekstra patienter (til 5.577 kr. per patient)	39,9		
Faktisk stigning i regionale medicintilskudsudgifter til insulinbehandling fra 2014 til 2018	50,7		
<b>Andel (%), som kan relateres til øget prævalens</b>	<b>79%</b>		

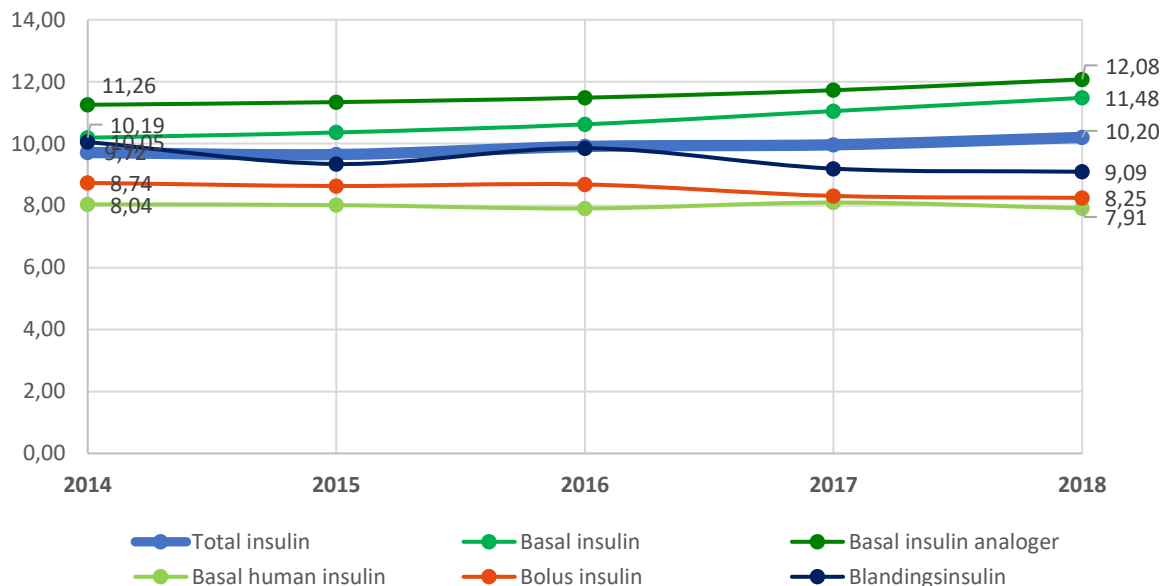
Kilde: Sundhedsdatastyrelsen (esundhed.dk), Apotekernes salg af lægemidler

Det svarer til, at 79% af den samlede udgiftsstigning indenfor insulinområdet kan relateres direkte til den øget prævalens, mens de resterende udgifter kommer fra det fortsat øgede antal patienter, der kommer i behandling med insulinanaloger fremfor human insulin (jf. tidligere Tabel 2), således at fordelingen af patienter i human insulinbehandling er gået fra 34% i 2014 til 15% i 2018.

I forhold til udviklingen i det regionale tilskudsniveau, så lå det i 2018 på 5.730 kroner per patient (406 millioner fratrukket 70.781 patienter i insulinbehandling), hvilket svarer til en 2,7% stigning sammenholdt med tilskudsniveauet fra 2014.

En anden måde at vise den generelle prisudvikling indenfor insulinerne er ud fra de regionale tilskudspriser (AUP) per defineret døgndosis (DDD), som vist i Figur 5. Der ses en svagt stigende prisudvikling indenfor basalinsulin, mens udviklingen indenfor bolus- og blandingsinsulin har været svagt nedadgående siden 2014.

Figur 5 - Regionale medicinudgifter i DDD indenfor insulin (A10A)



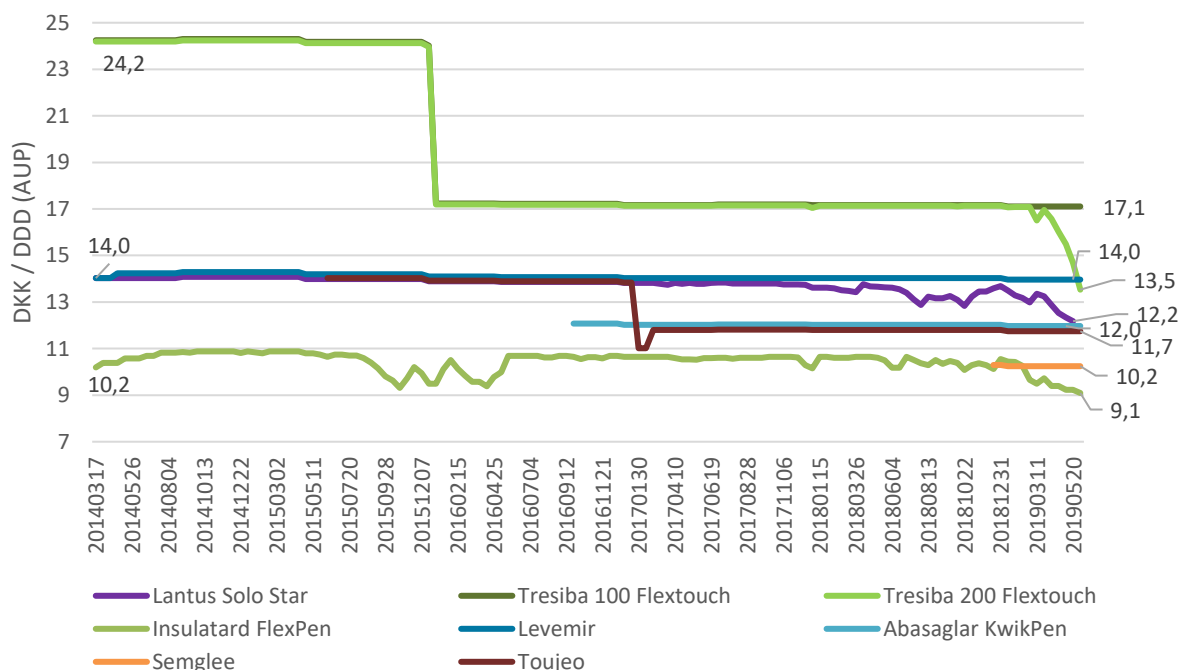
Kilde: Sundhedsdatastyrelsen (esundhed.dk), Apotekernes salg af lægemidler, Regionalt tilskud og Mængdesalg (DDD)

For Regionerne har det betydet, at hvor de i 2014 betalte 10,2 kroner/DDD for al basalinsulin i gennemsnit, er niveauet steget i 2018 til 11,5 kroner/DDD. Det svarer til en absolut stigning på 1,3 kroner per DDD over 4 år, eller en årlig stigning på 3,0% siden 2014.

Ser man dog på den samlede prisudvikling indenfor hele insulinområdet, så er den regionale tilskudspris per DDD til insulin kun steget 5% fra 2014 til 2018, således at Regionerne nu betaler 10,2 kroner/DDD i 2018 i stedet for 9,7 kroner/DDD.

En anden forklaring på hvorfor det regionale tilskud ikke er steget mere per patient kan forklares ud fra den generelle prisudvikling, som er sket inden for basal-insulinanaloger. Hvor der i 2014 har været mere tydelige prisforskelle mellem human insulin, moderne insulinanaloger (insulin glargin og Levemir®) og insulin degludec (Tresiba®) – så er der nu stadig mindre og mindre prisforskel mellem produkterne i 2019. Dette er illustreret i nedenstående Figur 6, som viser udviklingen i medicinpriser for de respektive basalinsuliner siden 2014.

Figur 6 - Prisudvikling (AUP/DDD) i basalinsulinsegmentet (siden 2014)



Kilde: Sundhedsdatastyrelsen (esundhed.dk), Lægemedler, Medicinpriser til og med takstperiode 03.06.2019

Ser vi på priserne fra den senest tilgængelige takstperiode (3. juni 2019 – 16. juni 2019) for de mest anvendte basalinsuliner, så fremgår det af prisoversigten i Tabel 7, at prisen for NPH (Insulatard® FlexPen) fortsat er lavest, mens prisspændet for basalinsulinanaloger ligger ml. (10,5-15,1 kroner per DDD).

Tabel 7 – Prisoversigt over de mest anvendte basalinsuliner (AUP)

Produkt	Pakkepris*(AUP)	Enhed (IE)	Pris/IE (DKK, AUP)	Pris/DDD (40IE, AUP)	Gennemsnit
Tresiba® 100 FlexTouch	652	1.500	0,43	17,37	15,1
Tresiba® 200 FlexTouch	619	1.800	0,34	13,76	
Tresiba® 100 Penfill	531	1.500	0,35	14,16	
Toujeo® (3-pen)	406	1.350	0,30	13,37-14,45 <sup>^</sup>	13,3-14,3 <sup>^</sup>
Toujeo® (5-pen)	666	2.250	0,30	13,14-14,21 <sup>^</sup>	
Lantus® SoloStar	469	1.500	0,31	12,51	
Abasaglar® KwikPen	458	1.500	0,31	12,22	
Levemir® FlexPen	534	1.500	0,36	14,23	
Semglee®	394	1.500	0,26	10,51	
Insulatard® FlexPen	351	1.500	0,23	9,36	

 Prisperiode: 03.06.2019 – 17.06.2019, [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)

\* Laveste pris (AUP) angivet for hvert produkt, da det er denne del, som det offentlige tilskud baseres ud fra

 ^Mellem 11%- 20% højere insulindosis er påkrævet for Toujeo® til patienter med type 1- og type 2-diabetes efter 52 måneder sammenlignet med insulin glargin U100 for at opnå bioækvivalens, jf. EDITION 4 og EDITION 3, mens den laveste dosisforskel (11%) sås i EDITION 2-studiet<sup>27-29</sup>

Novo Nordisk stiller sig generelt meget kritisk overfor opgørelser ud fra en DDD-betragtning, da man her ved ikke anerkender, at der er effektforskelle mellem basalinsulinerne, til trods for, at de moderne insuliner i gentagne kliniske studier og systematiske reviews og meta-analyser har vist signifikant reduktioner af hypoglykæmi overfor NPH insulin<sup>20</sup>. Tilsvarende, har Tresiba® dokumenteret signifikante risikoreduktioner af klinisk relevant hypoglykæmi sammenlignet med både insulin glargin U100<sup>21-23,39-41</sup> og Toujeo®<sup>24</sup>.

I ovenstående Tabel 7 skal der tages højde for, at insulin glargin U300 (Toujeo®) ikke er bioækvivalent med de andre basalinsuliner, og at der derfor skal anvendes en højere insulindosis for at opnå samme sænkning af blodsukkeret. Tilsvarende viser flere studier og meta-analyser for Tresiba®, at der sammenholdt med insulin glargin U100 er behov for en mindre samlet insulindosis indenfor flere forskellige patientgrupper.<sup>21,22,36</sup>

I det kun 24 uger korte kliniske studie (BRIGHT) var der blandt insulinnaive type 2-diabetikere, som startede behandling med enten Tresiba® eller Toujeo® behov for en 29% højere insulindosis med Toujeo® (50,5 enheder) sammenlignet med Tresiba® (39,2 enheder) for at opnå samme glukosesænkende effekt. Ud fra de nuværende enhedspriser (Tabel 7), så svarer det til, at Tresiba® i gennemsnit på baggrund af BRIGHT-studiet ville have kostet 14,8 kroner for 39,2 enheder insulin, mens Toujeo® i gennemsnit ville koste 15,1 kroner (50,5 enheder insulin), og dermed være en dyrere behandling end Tresiba® til opstartsbehandling af insulinnaive patienter.

En opgørelse i DDD tager heller ikke højde for eksempelvis udgifter relateret til ekstra nåleforbrug, teststrimler og lancetter til de patienter, som har behov for opsplnitning af deres basalinsulindosis to gange daglig, eller som følge af forskelle i titreringsalgoritmer, mens udgifter til indlæggelser som følge af hypoglykæmi heller ikke er indregnet.

Samlet set understøtter det, at opgørelser af basalinsuliner ud fra en DDD-betragtning altid skal tages med store forbehold.

## Opsummering

Samlet set, er det Novo Nordisk vurdering, at ovenstående gennemgang af forbrugs- og prisudviklingen indenfor diabetesområdet belyser, at:

- De regionale udgifter til medicintilskud indenfor diabetes er drevet hovedsagligt af en øget diabetesprævalens, især indenfor type 2-diabetes, som er medvirkende til at drive et øget forbrug af A10B-klassen, og særligt de nyere MNIADs, DPP-IV, SGLT-2 og GLP-1
- Samlet set er ca. 10% af alle patienter med type 2-diabetes i behandling med en GLP-1, mens henved 21-22% af patienter, som diagnosticeres med type 2-diabetes har etableret hjertekar-sygdom.
- Indenfor basalinsulinområdet er der i 2018 56.156 patienter, som har hentet en recept, hvilket er en stigning på 10.185 patienter siden 2014. Samlet set er der kommet 7.155 nye patienter i insulinbehandling, og som forklarer hvorfor udgifter til insulinbehandling er steget med 51 millioner kroner fra 2014 til 2018.
- Det er estimeret på baggrund af data fra 2017, at 48% af patienterne i basal-insulinbehandling er type 1-diabetes, mens de resterende 52% er type 2-diabetes.



- Siden 2014 er andelen af patienter i behandling med human basalinsulin faldet fra 34% til 15% i 2018, mens analoginsulin tilsvarende er steget fra 66% til 85%.
- Til trods herfor, er de regionale tilskudsudgifter per DDD for patienter i basal-insulinbehandling kun steget med 3% årligt fra 2014 til 2018, mens det for hele insulinområdet er vækstet 1,2% årligt. Ser man dog på den samlede prisudvikling indenfor hele insulinområdet, så er den regionale tilskudspris per DDD til insulin kun steget 5% fra 2014 til 2018, således at Regionerne nu betaler 10,2 kroner/DDD i 2018 i stedet for 9,7 kroner/DDD.
- Der ses derudover en generel tendens med faldende markedsvækst indenfor basalinsulinområdet fremover, som følge af, at patienter får initieret insulinbehandling stadig senere og senere i takt med udbredelsen af GLP-1. Derudover vil patienter som initieres på GLP-1 og som samtidig er i behandling med insulin opleve en markant reduktion af deres initiale insulindosis, hvilket yderligere bidrager til at reducere væksten i basalinsulinsegmentet fremover.
- Prismæssigt er der kun marginale prisforskelle mellem insulinanalogerne, når de opgøres ud fra en forsimplet tilgang om pris per DDD jf. seneste prisoversigt fra juni 2019 + BRIGHT-analyse (side 12).

## Bilag 2 – Fiasp®<sup>72</sup>

Novo Nordisk har udviklet en hurtigtvirkende insulin aspart-formulering, kaldet Fiasp®, og som er indiceret til behandling af voksne patienter med type 1- og type 2-diabetes. Fiasp® er et måltidsinsulin til subkutan administration lige inden måltidets start, og med mulighed for at tage Fiasp® senest 20 minutter efter måltidets start.

Fiasp® fik bevilget generelt tilskud i Danmark i februar 2017, med afsæt i det kliniske fase 3a studieprogram, kaldet Onset samt som følge af, at prisen stod i et rimeligt behandlingsmæssigt forhold sammenlignet med insulin aspart (NovoRapid®).

Virkningen ved Fiasp® indtræder hurtigere end med NovoRapid®, mens virkningsvarigheden er kortere end ved NovoRapid®<sup>72</sup>. Det resulterer i, at især post-prandiale glukosestigninger (der måles 1-2 timer efter måltid) bliver reduceret hurtigere med Fiasp® sammenlignet med NovoRapid®. I et sammenligningsstudie indenfor type 1-diabetes (Onset 1), har Fiasp® demonstreret signifikant reduktion af HbA<sub>1c</sub> (-1,62 mmol/mol), samt signifikant lavere stigninger i post-prandial glukose (PPG) både 1 og 2 timer efter måltidet sammenlignet med NovoRapid®, og når de begge blev givet i forbindelse med måltidet.<sup>73</sup>

Indenfor patienter med type 2-diabetes har Fiasp® demonstreret samme HbA<sub>1c</sub>-sænkning som NovoRapid®, og med signifikant lavere PPG-stigning 1 time efter måltidet.<sup>74</sup>

Høje koncentrationer af måltidsrelaterede hyperglykæmier (PPG-stigninger) har hos patienter med type 2-diabetes vist sig at være associeret med direkte øget risiko for diabetes-relaterede senkomplikationer, deriblandt kardiovaskulære komplikationer, retinopati og nedsat kognitiv funktion<sup>75</sup>. Det er derfor essentielt, at patienter formår at kontrollere deres PPG-stigninger, for derved bedre at kunne regulere glukose mere optimalt samt nå de individuelle behandlingsmål for HbA<sub>1c</sub>.<sup>76</sup>

Alt i alt repræsenterer Fiasp® dermed et klinisk relevant behandlingsalternativ til patienter med type 1- og type 2-diabetes. Novo Nordisk indstiller på baggrund heraf til, at Fiasp® fortsat bør bevare samme generelle tilskudsstatus fremadrettet.

## Bilag 3 – Xultophy®<sup>78</sup>

Xultophy® er et kombinationslægemiddel bestående af insulin degludec (Tresiba®) i kombination med liraglutid (Victoza®). Xultophy® er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes for opnåelse af glykæmisk kontrol i kombination med orale anti-diabetika (OAD), når OAD alene eller i kombination med en GLP-1 receptorantagonist eller basal insulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

Xultophy® fik bevilget generelt klausuleret tilskud i januar 2017 på baggrund af, at Xultophy® var prissat til samme niveau, som den frie kombination af Tresiba® og Victoza®, og som begge har henholdsvis generelt og generelt klausuleret tilskud. Klausuleringen af Xultophy® gælder for:

Patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten:

- basal insulin i kombination med metformin eller
- en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika

Hver pen med Xultophy® er inddelt i såkaldte dosistrin fra 1 til 50, i forholdet 1 enhed Tresiba® : 0,036 mg Victoza®. Den maksimale dosis med Xultophy® er derfor 50 dosistrin svarende til 50 insulinenheder Tresiba® og 1,8mg Victoza®.

Med Xultophy® udføres behandlingen med én daglig injektion i en fast ratio af de to komponenter fremfor to eller flere injektioner dagligt med en fri kombination af basal insulin og GLP-1. Xultophy® kan således være medvirkende til at lette behandlingen og øge komplians hos patienter med type 2-diabetes, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol ved behandling med basalinsulin eller GLP-1 analoger i kombination med metformin og/eller andre OAD.

Xultophy® demonstrerede i det kliniske studieprogram (DUAL-programmet) bl.a. en signifikant større effekt på HbA<sub>1c</sub> overfor monokomponenterne (basal insulin eller GLP-1), og har ligeledes vist sammenlignet med et basal-bolus-insulinregime, at resultere i samme effekt på HbA<sub>1c</sub>, (fra 66 mmol/mol til 50 mmol/mol efter 26 uger) ved 40 dosistrin, men med signifikant mindre risiko for hypoglykæmi (89% reduktion), signifikant større forskel i vægt (-3,6 kg) og et mindre samlet insulinforbrug (45 insulinenheder mindre) henover perioden.<sup>77,78</sup>

Xultophy® er derudover blevet sammenlignet i en indirekte netværks-metaanalyse med et andet kombinationspræparat af basalinsulin og GLP-1, kaldet Suliqua®, der består af insulin glargin U100 (Lantus®) og lixisenatid (Lyxumia®). I studiet fandt man, at Xultophy® resulterede i signifikant større ændring i HbA<sub>1c</sub> (0,44%-p forskel) sammenlignet med Suliqua® og tilsvarende større vægttab (-1,4 kg) ved samme insulin-dosis.<sup>79</sup>

Alt i alt repræsenterer Xultophy® dermed et klinisk relevant behandlingsalternativ til patienter med type 2-diabetes, som ikke længere er i kontrol med enten basalinsulin eller GLP-1 i kombination med metformin og/eller OAD. Novo Nordisk indstiller på baggrund heraf til, at Xultophy® fortsat bør bevare samme tilskudsstatus fremadrettet.

## Referenceliste

- <sup>1</sup> Den nationale Diabeteshandlingsplan. Sundheds- og Ældreministeriet. November 2017. www.sum.dk
- <sup>2</sup> Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen, marts 2018
- <sup>3</sup> Sortsø et al. 2016. Societal costs of diabetes mellitus in Denmark. *Diabet Med.* 2016 Jul; 33(7): 877–885.
- <sup>4</sup> Steno Diabetes Center Copenhagen. Årsberetning 2018
- <sup>5</sup> Steno Diabetes Center Nordjylland. Årsberetning 2018
- <sup>6</sup> Dansk Diabetes Database. National Årsrapport 2017/2018, 29. august 2018
- <sup>7</sup> Rungby et al. 2017. *Cardiovascular Endocrinology* 2017, 6:145–151
- <sup>8</sup> Gæde et al. 2019. *Diabetologia*, January 2019, Volume 62, Issue 1, pp 147–155, doi:10.1007/s00125-018-4739-3
- <sup>9</sup> <https://www.sdcc.dk/livet-med-diabetes/om-diabetes/Sider/Diabetes-i-tal.aspx>
- <sup>10</sup> DCCT. *Nathan et al. N Engl J Med* 2005;353:2643–53;
- <sup>11</sup> Holman et al. *N Engl J Med* 2008;359:1565–76
- <sup>12</sup> Wodschow et al. 2018. Betydning af hyper- og hypoglykæmi for kognition og udvikling af demens hos patienter med type 2-diabetes. *Ugeskrift for Læger*, 2018; 180:V08180566
- <sup>13</sup> Pieber et al. *Diabetologia* 2018;61:58–65, doi:10.1007/s00125-017-4422-0
- <sup>14</sup> Davies et al. 2019. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(1): 157–163, doi.org/10.2337/dc18-1144
- <sup>15</sup> Fidler et al. 2011. *J Med Econ* 2011; 14:646–55
- <sup>16</sup> Bloomfield et al. 2012. Predictors and Consequences of Severe Hypoglycemia in Adults with Diabetes - A Systematic Review of the Evidence. Department of Veterans Affairs; 2012 Apr. VA Evidence-based Synthesis Program Reports.
- <sup>17</sup> Snorgaard et al. 2018. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes, 2018 revision, DES/DSAM/FYAM
- <sup>18</sup> Christensen DH, et al. *BMJ Open* 2018;8:e017273. doi:10.1136/bmjopen-2017-017273
- <sup>19</sup> Haahr, H & Heise, T. *Clin Pharmacokinet* (2014) 53:787–800. DOI 10.1007/s40262-014-0165-y
- <sup>20</sup> Den nationale rekommandationsliste. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. IRF, 2019, v.1.1
- <sup>21</sup> Lane et al. 2017. *JAMA*. 2017;318(1):33-44. doi:10.1001/jama.2017.7115
- <sup>22</sup> Wysham et al. 2017. *JAMA*. 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117
- <sup>23</sup> Marso et al. 2017. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732, DOI: 10.1056/NEJMoa1615692
- <sup>24</sup> Novo Nordisk Company Announcement, Q1-2019: [https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/quarterly\\_financial\\_reports/2019/20190503\\_Financial%20statement%20Q1%202019.pdf](https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/quarterly_financial_reports/2019/20190503_Financial%20statement%20Q1%202019.pdf)
- <sup>25</sup> International Hypoglycaemia Study Group, *Diabetes Care* 2016 Nov; dc162215. doi:10.2337/dc16-2215
- <sup>26</sup> EDITION 1, ext: Riddle et al. 2015. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Sep;17(9):835-42. doi: 10.1111/dom.12472
- <sup>27</sup> EDITION 2, ext: Yki-Järvinen et al. 2015. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1142-9. doi: 10.1111/dom.12532
- <sup>28</sup> EDITION 3, ext: Bolli et al. 2017. *Diabetes & Metabolism*, Vol 43, Issue 4, Sep 2017, Pages 351-358, doi :10.1016/j.diabet.2017.04.007
- <sup>29</sup> EDITION 4, ext : Home et al. 2018. *Diabetes Obes Metab.*2018;20:121–128
- <sup>30</sup> EDITION 1-3, ext : Ritzel et al. 2018. *Diabetes Obes Metab.*2018;20:541–548.
- <sup>31</sup> Freemantle et al. 2015. *BMJ Open* 2016;6:e009421. doi:10.1136/bmjopen-2015-009421
- <sup>32</sup> EDITION 1-3 : Ritzel et al. 2015. *Diabetes Obes Metab.*2015;17(9):859–867
- <sup>33</sup> Zinman et al. 2013. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct;1(2):123-31. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70013-5
- <sup>34</sup> Lyngsie et al. 2016. *J Comp Eff Res.* 2016 May;5(3):239-47. doi: 10.2217/ce.15.68
- <sup>35</sup> Rosenstock et al. 2018. *Diabetes Care.* 2018 Oct;41(10):2147–2154. doi: 10.2337/dc18-0559
- <sup>36</sup> Vora et al. 2014. *Diabetes Ther*, doi:10.1007/s13300-014-0076-9
- <sup>37</sup> Garg et al. 2004. *Diabetes Research and Clinical Practice* 66 (2004) 49–56
- <sup>38</sup> Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jul;30(5):395-404
- <sup>39</sup> Rodbard et al. *Diabet. Med.* 30, 1298–1304 (2013)
- <sup>40</sup> Bode et al. *Diabet. Med.* 30, 1293–1297 (2013)
- <sup>41</sup> Hollander et al. doi:10.1111/dom.12411
- <sup>42</sup> Pedersen-bjergaard et al. 2015. *Diabetes Care* 2015 Jan; 38(1): 29-33. Doi:10.2337/dc14-1417
- <sup>43</sup> Pedersen-Bjergaard & Thorsteinsson. *Curr Diab Rep* (2017) 17: 131, doi:10.1007/s11892-017-0965-1
- <sup>44</sup> Dømggaard et al. 2015. *Postgrad Med*, 2015; 127(005): 438–445, doi: 10.1080/00325481.2015.1045815
- <sup>45</sup> Jensen & Pedersen-Bjergaard. *Diabetes Manag.* (2015) 5(2), 67–78. doi:10.2217/DMT.14.54
- <sup>46</sup> <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2019> Sammedagspakke, 48SP01, Besøg hos endokrinolog
- <sup>47</sup> Heller SR et al. *Diabet Med.* 2016;33(4):471–477
- <sup>48</sup> <https://dbrs.dk/skjern/Akutbiler-koster-99-mio-aarligt-hver-udrykning-7534-kroner/artikel/215699>
- <sup>49</sup> Hatting & Mikkelsen. *Dan Med J*, 2015;62(4):A5044

- 
- <sup>50</sup> Andersen et al. 2019. Ugeskr Læger 2019;181:V10180725
- <sup>51</sup> Gæde & Øllgaard et al. 2016. Diabetologia (2016) 59:2298–2307, doi:10.1007/s00125-016-4065-6
- <sup>52</sup> SUSTAIN 1, Sorli C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251–60
- <sup>53</sup> SUSTAIN 2, Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341–54
- <sup>54</sup> SUSTAIN 3, Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258–66
- <sup>55</sup> SUSTAIN 4, Aroda VR et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–66
- <sup>56</sup> SUSTAIN 5, Rodbard HW et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291–301
- <sup>57</sup> SUSTAIN 7, Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275–86
- <sup>58</sup> Witkowski et al. 2018. *Diabetes Therapy*, doi:10.1007/s13300-018-0424-2
- <sup>59</sup> Capehorn et al. 2019. Efficacy and safety of semaglutide 1.0mg once weekly vs liraglutide 1.2mg once daily as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Presented at the Diabetes UK Professional Conference, 6–8 March 2019, Liverpool, UK.
- <sup>60</sup> IRF præparatanmeldelse af Ozempic®. <https://sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/anmeldelser-af-nye-laegemidler/præparatanmeldelser/ozempic-semaglutid>
- <sup>61</sup> Marso et al. 2016. *N Engl J Med* 2016; 375:1834–1844, DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
- <sup>62</sup> Marso et al. 2016. *N Engl J Med* 2016; 375:311–322, DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
- <sup>63</sup> Vilsbøll et al. 2018. *Diabetes Obes Metab.*2018;20:889–897. doi: 10.1111/dom.13172
- <sup>64</sup> UKPDS 33, *Lancet* 1998;352(9131):837–853
- <sup>65</sup> Nathan et al. 1993. *N Engl J Med.*1993;329(14):977–986.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_en.pdf)
- <sup>66</sup> Gerstein et al. 2019. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- <sup>68</sup> Gæde et al. 2019. *Diabetes Therapy*, May 16, 2019, doi:10.1007/s13300-019-0630-6
- <sup>69</sup> Vejledning om udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler. VEJ nr 9153 af 09/03/2018
- <sup>70</sup> <https://jyllands-posten.dk/livsstil/familiesundhed/sundhed/ECE7863923/Diabetikere-med-pumpe-har-markant-mindre-risiko-for-at-d%C3%B8/>
- <sup>71</sup> Thomsen et al. 2016. *Diabet. Med.* 34, 213–222 (2017). DOI: 10.1111/dme.13168
- <sup>72</sup> Fiasp® produktresume. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Fiasp-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Fiasp-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>73</sup> Russel-Jones et al. 2017, Onset 1. *Diabetes Care.* 2017 Jul;40(7):943–950. doi: 10.2337/dc16-1771
- <sup>74</sup> Pieber et al. 2018. *Diabetes Obes Metab.*2019;1–8. doi:10.1111/dom.13767
- <sup>75</sup> Madsbad S.2016. *Journal of Diabetes and its Complications* 2016; 30(2):374–385.
- <sup>76</sup> Monnier, et al. 2000. *European Journal of Clinical Investigation* 2000; 30(Suppl. 2):3–11.
- <sup>77</sup> Billings et al. 2018. DUAL VII, *Diabetes Care*, doi:10.2337/dc17-1114
- <sup>78</sup> Xultophy® produktresume. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>79</sup> Evans et al. 2017. *Journal of Medical Economics*, 2017 doi:10.1080/13696998.2017.1409228

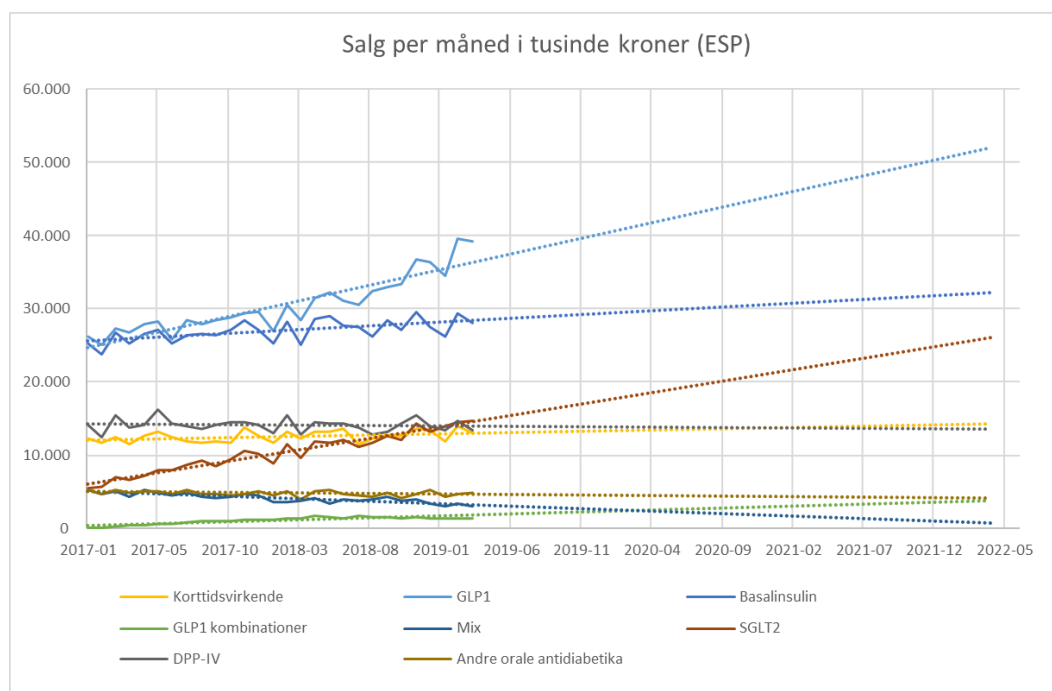
## Hørings svar vedrørende Lantus Glargin U100 fra Sanofi

Lægemedelstyrelsen har den 16. marts 2019 oplyst, at man i 2019 påbegynder revurderingen af tilskudsstatus for A10 lægemidler (diabeteslægemidler). På den baggrund har Lægemedelstyrelsen anmodet om at modtage eventuelle synspunkter, der kan være relevante for *Medicintilskudsnævnets* arbejde med revurderingen. I den forbindelse vil Sanofi gerne fremkomme med følgende betragtninger omkring forbrug og prisniveauer i forhold til Lantus (insulin *glargin 100*).

### Forbrug og udvikling på diabetesmarkedet

Overordnet kommer revurderingen af tilskud til diabetes på et tidspunkt, hvor de ældre behandlingsmuligheder enten er stagnerende eller faldende. Nye lægemidler som GLP-1 receptor agonister og SGLT-2 hæmmere er til gengæld i vækst og det har ændret dynamikken i lægernes forbrug. Forbruget af antidiabetika er vist i figur 1 for perioden 2017 til maj 2019. Udviklingstrend er ligeledes illustreret 3 år frem.

De to største områder udgøres af GLP-1 og basalinsulin. De 2 grupper med største vækst udgøres af GLP-1 og SGLT-2 hæmmere. Der er fortsat en vækst i forbruget af basalinsulin, men denne er væsentlig mere moderate end for de to øvrige grupper. Væksten for hurtigtvirkende insulin er ligeledes svagt stigende.

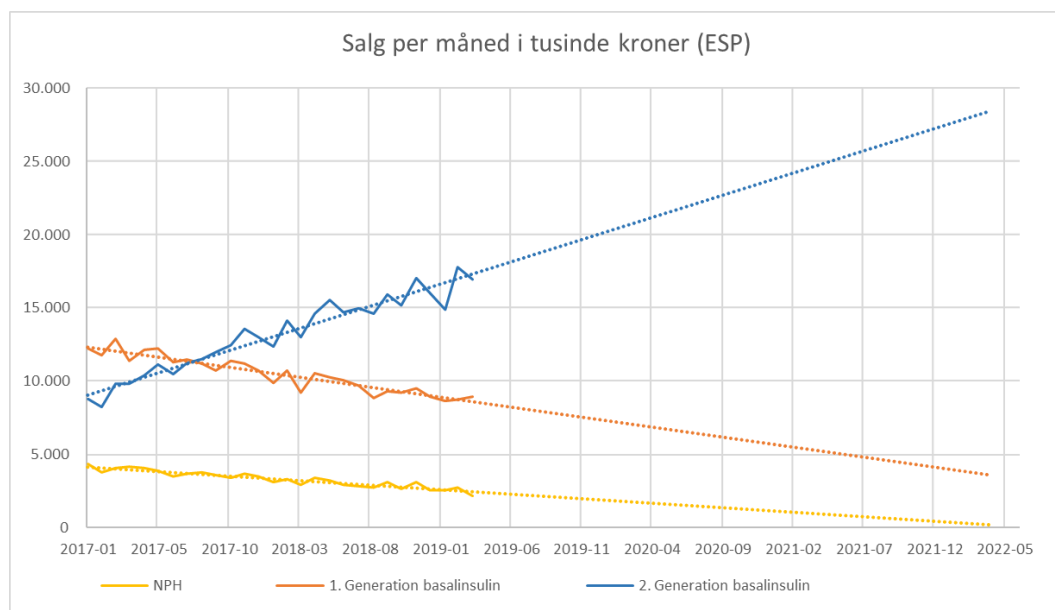


Figur 1. Månedlig salg af antidiabetika opgjort til *ekspeditionens samlede pris* (stiplede linjer angiver trend)

Fremskrives nuværende udvikling med 3 år vil størstedelen af omkostninger ligge på GLP-1 behandlingen. Basalinsulin og SGLT-2 hæmmere vil ligeledes udgøre en væsentlig del, men mindre i forhold til GLP-1 gruppen. Det skal bemærkes at prisen per DDD er væsentligt højere for GLP-1 sammenlignet med både

basalinsulin og SGLT-2 hæmmere<sup>1</sup>. Det skal ligeledes bemærkes at væksten inden for diabetes skal ses i lyset af en generel vækst i antallet af patienter på 3%.<sup>2</sup>

Udviklingen inden for basalinsulin-gruppen (figur 2) viser tydeligt at den nye generation af basalinsulin (Toujeo insulin *glargin 300* og Tresiba) er foretrukket af behandlere og derfor udviser en højere vækst. 1. generations basalinsulin (*glargin 100* og *detemir*) samt NPH vil på langt sigt have en mindre andel af markedet.



Figur 2. Månedlig salg af basalinsulin opgjort til ekspeditionens samlede pris (stiplede linjer angiver trend)

### Acceptabel prisdifference indenfor 1. generation basalinsulin

Indenfor 1. generation basalinsulin varierer prisen mellem Lantus og Semglee. Denne prisforskel er på linje med den prisforskel, der har været accepteret gennem mange år inden for hurtigtvirkende analog insulin<sup>3</sup>.

IRF har fornylig udsendt en skrivelse om en potentiel besparelse på ca. 22 millioner kr.<sup>4</sup> ved at bruge det billigste insulin *glargin 100* produkt. Udregningen baseres på priserne fra originaludbyderen, uden hensyntagen til prisen fra parallelimportørerne. Medicintilskudsnettet bedes derfor bemærke i vurderingen, at tæt på 90% af Lantus salget i år stammer fra parallelimportører, hvor prisen er 5-10% lavere. Prisen for parallelimportører er ikke brugt i IRF beregninger. I bilag 1 vises udviklingen af

<sup>1</sup> [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) 7.6.2019

<sup>2</sup> [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk). A10A gruppen, antal patienter, primær sektor (væksten beregnet ud fra total antal patienter fra 2016 (80.396) til 2017(82.815).

<sup>3</sup> [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) 7.6.2019 (prisen mellem Apidra og NovoRapid FlexTouch set i forhold til forskellen mellem Lantus og Semglee)

<sup>4</sup> Sundhedsstyrelsen 7.6.2019. <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2019/IRF-Udgifterne-til-insulin-er-hoeje-men-der-er- penge-at-spare>

parallelimportørernes andel af det samlede Lantus salg, samt prisvariation for Lantus for forskellige udbydere.

IRFs beregninger baseres ligeledes på forbruget for 2017. Tages udgangspunkt i forbruget for 2018 vil den potentielle besparelse være væsentlig mindre grundet mindre forbrug. En potentiel besparelse på langt sigt vil være minimal grundet det faldende forbrug. Forbruget af Lantus var i årets første 5 måneder 10% lavere end tilsvarende periode sidste år 10%<sup>5</sup>.

### Risiko ved skift af insulinprodukt for den enkelte patient

Medicinforbrug udgør generelt en lille andel af de samlede udgifter ved diabetes<sup>6</sup>. Hvis tilskudsstatus ændres for produkter kan det føre til at et stort antal patienter må skifte behandling. Behandlingsskift inden for insulin er forbundet med en vis risiko, derfor udgør insulin ét af de behandlingsområder som er udpeget af Styrelsen for Patientsikkerhed som værende risikosituationslægemidler<sup>7</sup>. Området er bl.a. valgt på grund af en høj forekomst af utilsigtede hændelser, hvor insulin er givet i forkert dosis eller penne er blevet forvekslede<sup>8</sup>. Et skifte af et stort antal patienter vil derfor være u hensigtsmæssigt. Forbruget bør i højere grad været styret af nationale og regionale rekommandationslister, der kan agere mere dynamisk end en revurderingsproces.

### Flere udbydere sikrer konkurrence og forsyningsikkerhed

Hvis revurderinger leder til store krav om prisreduktion ned til et niveau, der ligger under de gennemsnitlige europæiske priser, kan det betyde at flere udbydere må trække sig fra det danske markedet. Dette vil overlade markedet til få udbydere. En fejl i produktionen kan skabe leveringsproblemer hos en enkelt udbyder<sup>9</sup>. Er der kun få udbydere, vil det kunne skabe en kritisk situation i Danmark. Flere udbydere vil give en bedre garanti for forsyningsikkerhed.

Få udbydere vil ligeledes føre til mindre konkurrence, der kan bevirke højere priser og dermed dårligere priskonkurrence på lang sigt.

---

<sup>5</sup> IMS data

	Jan-Maj 2018	Jan-maj 2019	Vækst
Lantus salg (E)	96.549.000	86.709.000	-10,2%

<sup>6</sup> Diabetesforeningen <https://diabetes.dk/presse/diabetes-i-tal/diabetes-og-oekonomi.aspx> (1.6.2019)

<sup>7</sup> Styrelsen for Patientsikkerhed. Syv risikosituationslægemidler, der kræver din særlige opmærksomhed med forslag til sikkerhedsforanstaltninger <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/risikosituationslaegemidler/laeringsmateriale/~media/46476517346E49F7A165D70B9520C489.ashx> (3. Juni 2019)

<sup>8</sup> Styrelsen for Patientsikkerhed. Risikosituationslægemidler Cases baseret på utilsigtede hændelser rapporteret til Dansk Patientsikkerhedsdatabase <https://stps.dk/da/sundhedsprofessionelle-og-myndigheder/laering/risikosituationslaegemidler/laeringsmateriale/~media/0917CF43F9204658B5526B9FE687E21A.ashx> (3. Juni 2019)

<sup>9</sup> Apidra leveringsproblemer 2011. [https://www.diabetes.org.uk/about\\_us/news\\_landing\\_page/sanofi-warns-of-disruption-to-supply-of-apidra](https://www.diabetes.org.uk/about_us/news_landing_page/sanofi-warns-of-disruption-to-supply-of-apidra)



## Sammenfatning

Generelt har et rimeligt prisspænd været accepteret i Danmark, hvilket har givet behandlere og patienter mulighed for at vælge mellem et bredt produktsortiment. En revurdering der fjerner tilskuddet vil føre til at:

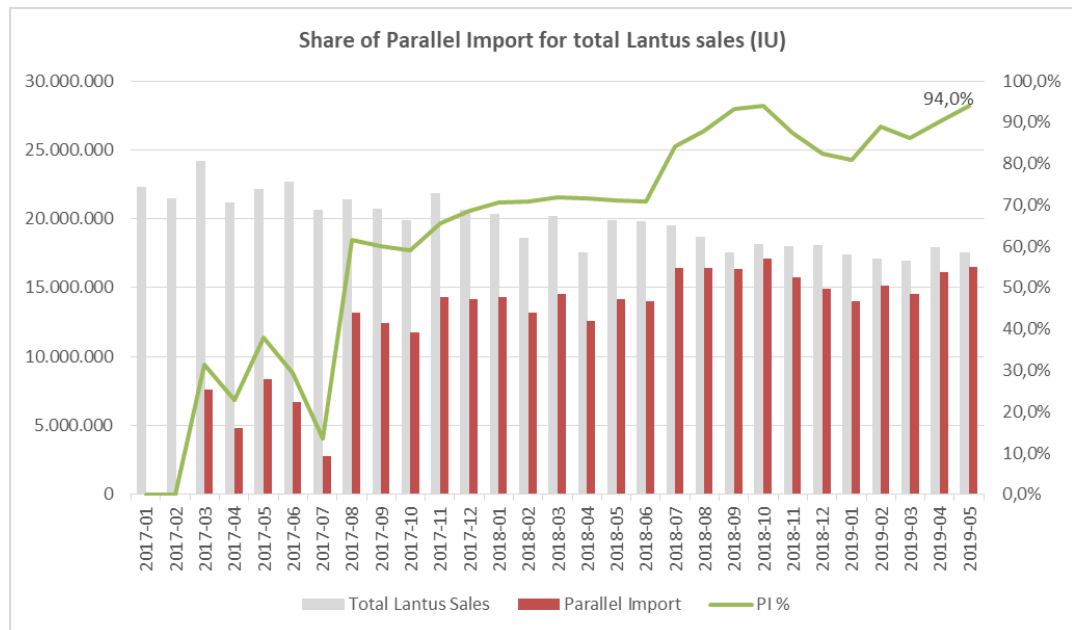
- **Et stort antal patienter skal skifte behandling, hvilket fører til unødigt stor risiko for utilsigtede hændelser**
- **Risiko for færre udbydere af insulinprodukter i Danmark, hvilket potentielt giver en dårligere forsyningssikkerhed, samt ringere konkurrenceudsættelse på markedet for insulin.**

Sanofi mener at prisspændet mellem Lantus og Semglee er på niveau med hvad der ved tidligere revurderingen har været accepteret. Samtidig er de mulige besparelser ved en ændring i Lantus tilskudsstatus væsentlig lavere end de IRF har beregnet:

- **Den reelle pris for Lantus mindre end anvendt af IRF på grund af en stor andel af parallelimport**
- **Beregningen baseres på forbrugsdata fra 2017 som ikke er retvisende, eftersom salget af Lantus er faldende**

**Bilag 1A**

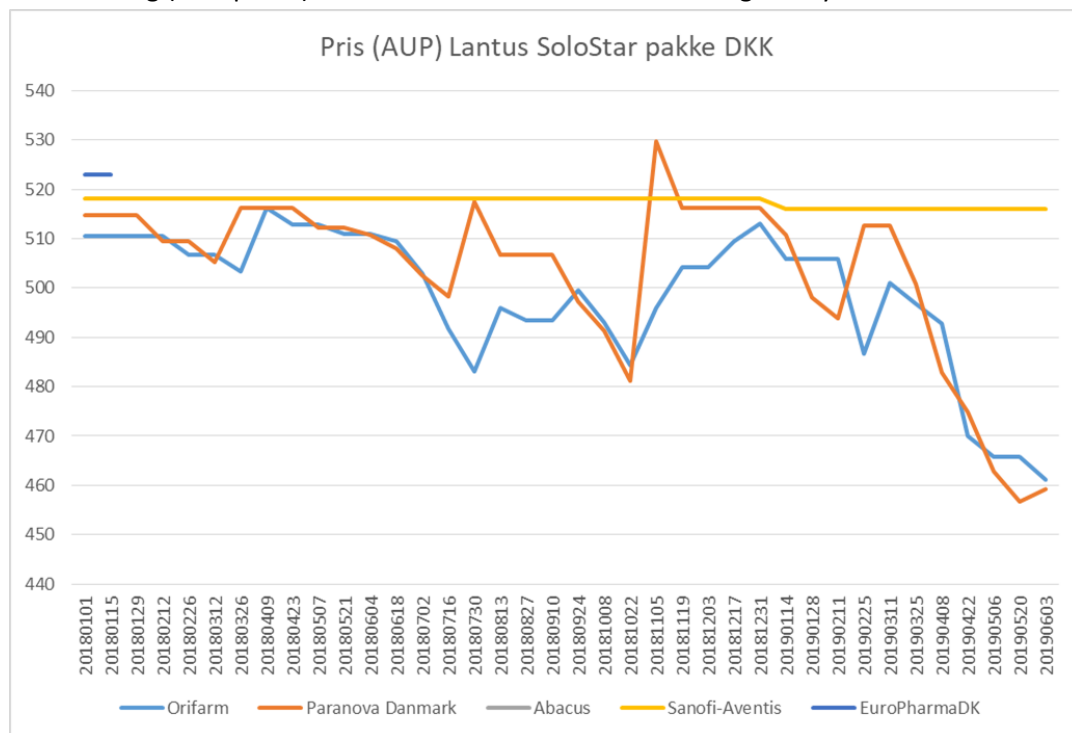
Andel af salg (insulin-enheder) fra Sanofi Danmark og parallelimportører



Kilde: IMS data

**Bilag 1B**

Prisudvikling (AUP priser) for Lantus SoloStar mellem forskellige udbydere



Kilde: <https://www.esundhed.dk/Emner/Laegemidler/Medicinpriser> (6.6.2019)



## **Document in regards to the Hearing Process of A10 Pharmaceuticals – Toujeo, insulin glargin U300**

**Reassessment of reimbursement status for medicinal products for diabetes (ATC group A10)**

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Clinical evidence for Toujeo .....</b>	<b>1</b>
2.1	Comparison of first- and second-generation insulin analogues .....	1
2.2	Comparison of second-generation insulin analogues.....	3
2.3	Titration.....	5
2.4	Dosing .....	7
2.5	Elderly people .....	7
2.6	Cardiovascular safety .....	9
<b>3</b>	<b>Summary of clinical evidence .....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>References.....</b>	<b>11</b>

# 1 Introduction

In this reimbursement reassessment document, clinical evidence is provided on the efficacy and safety of Toujeo (insulin glargine U300), a second-generation insulin analogue. The focus is on efficacy, in terms of glycaemic control, and safety, in terms of hypoglycaemia risk and also cardiovascular outcomes. The efficacy and safety of Toujeo in elderly people, who have an increased risk of hypoglycaemia, is also presented.

## 2 Clinical evidence for Toujeo

### 2.1 Comparison of first- and second-generation insulin analogues

#### Summary

In the below, the second-generation basal insulin analogue Toujeo is compared with the first-generation basal insulin analogue Lantus (insulin glargine U100) with respect to glycaemic control and risk of hypoglycaemia in both type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM). Overall, Toujeo provides a lower sustained glycaemic control over 12 months compared with Lantus. Toujeo is associated with a significantly lower hypoglycaemia risk at night and at any time of the day compared with Lantus, as recognised by the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) in the consensus report on management of hyperglycaemia in T2DM, 2018 [1]. Toujeo has a longer duration of action than Lantus, extending blood glucose control well beyond 24 hours.

#### Consensus Report

The ADA and EASD recommend the use of a sulphonylurea or basal insulin medication with a lower risk of hypoglycaemia if target HbA1c levels are not achieved with first- or second-line therapies. Those basal insulin therapies with a lower risk include Toujeo, which is recognised as having a lower risk than Lantus [1].

#### Pharmacokinetic and pharmacodynamic study

The pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of Toujeo compared with Lantus were evaluated under steady-state conditions in 30 adults with T1DM [2]. This randomised, double-blind, crossover study applied a euglycemic clamp technique over a period of 36 hours. Participants received once-daily subcutaneous administrations of either 0.4 (cohort 1) or 0.6 units/kg (cohort 2) of Toujeo for 8 days in one treatment period and 0.4 units/kg Lantus for 8 days in the other treatment period.

Results: Under steady-state conditions, the insulin concentration and glucose infusion rate profiles of Toujeo were more constant and more evenly distributed over 24 hours compared with those of Lantus, and lasted longer, as supported by the later time (~3 hours) to 50% of the area under the serum insulin and glucose infusion rate time curves from time zero to 36 hours after dosing. Tight blood glucose control ( $\leq 105$  mg/dL) was maintained for approximately 5 hours longer with Toujeo compared with Lantus.

Conclusion: The potential advantages of Toujeo were supported by the PK and PD profiles observed in this steady-state study. Toujeo provided more even steady-state PK and PD profiles

and a longer duration of action than Lantus, extending blood glucose control well beyond 24 hours.

### **EDITION clinical trials**

The efficacy and safety of Toujeo as compared with Lantus were compared in a meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 clinical trials in adults with T2DM [3]. Each of the trials was a multicentre, randomised, open-label, 2-arm, parallel-group, treat-to-target phase 3a trial including a 6-month treatment period and a 6-month extension period, during which participants continued to receive their previously assigned basal insulin (Toujeo or Lantus).

Results: Reductions in glycated haemoglobin (HbA1c) were better sustained over 12 months with Toujeo than with Lantus (least squares [LS] mean difference in change from baseline: -0.10 % [95% confidence interval (CI) -0.18 to -0.02] or -1.09 mmol/mol [-2.01 to -0.20];  $P = 0.0174$ ). The risk of confirmed ( $\leq 3.9$  mmol/L) or severe hypoglycaemia was 15% lower with Toujeo than with Lantus at night (relative risk 0.85 [0.77 to 0.92]) and 6% lower at any time of the day (relative risk 0.94 [0.90 to 0.98]). Rates of hypoglycaemia were 18% lower with Toujeo compared with Lantus at night (rate ratio 0.82 [0.67 to 0.99]), but comparable at any time of day. HbA1c  $< 7.0$  % without nocturnal hypoglycaemia was achieved by 24% more participants with Toujeo than with Lantus (relative risk 1.24 [1.03 to 1.50]). Severe hypoglycaemia was rare and comparable between treatment groups.

Conclusion: In a broad population of people with T2DM over 12 months, use of Toujeo provided more sustained glycaemic control and significantly lower hypoglycaemia risk at night and at any time of day compared with Lantus.

### **Systematic review and meta-analysis of Toujeo versus Lantus**

The effect of Toujeo versus Lantus on nocturnal hypoglycaemia and glycaemic control was evaluated in adults with T1DM and T2DM in a systematic review and meta-analysis [4]. Included in the evaluation were randomised clinical trials that compared Toujeo with Lantus and reported the rate ratio or number of events of nocturnal hypoglycaemia and HbA1c levels as percentage or mmol/mol. The main outcome was the incidence rate ratio of nocturnal hypoglycaemia events.

Results: Compared with Lantus, the use of Toujeo reduced confirmed nocturnal hypoglycaemia (rate ratio 0.81 [0.69 to 0.95]) and clinically significant nocturnal hypoglycaemia (rate ratio 0.75 [0.63 to 0.91]). A small decrease in HbA1c levels in favour of Toujeo was observed in the pooled sample (effect size -0.08 [-0.14 to -0.01]).

Conclusion: The evidence from nine clinical trials in 3977 adults indicated that Toujeo compared with Lantus reduced the incidence of nocturnal hypoglycaemia with a slight improvement in glycaemic control in both T1DM and T2DM.

### **Continuous glucose monitoring data**

#### ***Comparison of Toujeo versus Lantus in adults with T1DM: CGM profiles and variability***

This trial compared glucose control in adults with T1DM receiving Toujeo or Lantus in the morning or evening, in combination with mealtime insulin [5]. In this 16-week, exploratory, open-label, parallel-group, two-period crossover trial, 59 adults with T1DM were randomised (1:1:1:1) to once-daily Toujeo or Lantus given in the morning or evening (with crossover in the injection schedule). The primary efficacy outcome was the mean percentage of time in the target glucose range (80–140 mg/dL), as measured using CGM, during the last 2 weeks of each 8-week period.

Additional outcomes included other CGM glycaemic control parameters and hypoglycaemia (self-monitored plasma glucose [SMPG]).

**Results:** The percentage of time within the target glucose range was comparable between the Toujeo and Lantus groups. There was a significantly lower increase in CGM-based glucose during the last 4 hours of the 24-hour injection interval for Toujeo compared with Lantus (LS mean difference -14.7 mg/dL [-26.9 to -2.5];  $P = 0.0192$ ). Mean 24-hour glucose curves for the Toujeo group were smoother (lower glycaemic excursions), irrespective of morning or evening injection. Nocturnal confirmed hypoglycaemia ( $<54$  mg/dL [ $<3$  mmol/L] by SMPG) and severe hypoglycaemia rates were lower for Toujeo recipients than for Lantus recipients (4.0 vs. 9.0 events per participant-year; rate ratio 0.45 [0.24 to 0.82]).

**Conclusion:** With Toujeo compared to Lantus, a lower increase in CGM-based glucose levels in the last 4 hours of the 24-hour injection interval was observed, as well as smoother average 24-hour glucose profiles irrespective of injection time and reduced nocturnal hypoglycaemia.

### ***Efficacy and safety of Toujeo versus Lantus in adults with T1DM***

The efficacy and safety of Toujeo versus Lantus were compared in a multicentre, randomised, controlled phase 4 trial in adults with T1DM [6]. A total of 638 patients were randomised 1:1 to self-perform morning Toujeo or Lantus injections daily for 16 weeks. The primary outcome was percentage of time that blood glucose remained in the target range (70-180 mg/dL) during week 15/16, measured by blinded continuous glucose monitoring (CGM). Secondary outcomes included the incidence and rate of nocturnal symptomatic hypoglycaemia ( $\leq 70$  mg/dL), glycaemic variability parameters and safety assessments. Exploratory analyses were performed in patients with HbA1c  $<7.5\%$  at week 16 after a CGM consensus statement emphasizing the importance of analysing CGM data across HbA1c subgroups was published [7].

**Results:** No differences between Toujeo and Lantus were observed in the time kept within target blood glucose range, in glycaemic variability, or in the incidence or rates of nocturnal symptomatic hypoglycaemia. In exploratory analyses of patients with HbA1c  $<7.5\%$  at week 16, Toujeo recipients had greater improvement in the time within the target blood glucose range over 24 hours, during the day and at night compared with Lantus recipients ( $P < 0.05$ ), with small increases in overall hypoglycaemia.

**Conclusion:** Time within target blood glucose range and glycaemic variability were similar for Toujeo and Lantus recipients at the end of the trial in the population of relatively well-controlled patients with T1DM. In patients with end-of-trial HbA1c  $<7.5\%$ , exploratory analyses suggested that Toujeo provided improvements in the time within target blood glucose range compared with Lantus. At higher HbA1c levels, the probability of detecting differences in the time within range between the two therapies becomes negligible, as much less time is spent within the range.

## **2.2 Comparison of second-generation insulin analogues**

### **Summary**

In the below, Toujeo is compared with Tresiba with respect to glycaemic control and risk of hypoglycaemia in both T1DM and T2DM. Overall, Toujeo and Tresiba provide similar improvements in glycaemic control with a comparable hypoglycaemia risk, except in the titration period, where Toujeo was found to have a lower incidence and rate of hypoglycaemia as

compared to Tresiba. Toujeo also provides a lower within-day variability in the glucose infusion rate and more evenly distributed PK profiles compared with Tresiba.

### **Pharmacokinetic and pharmacodynamic study**

The steady-state PK and PD profiles of Toujeo and Tresiba in adults with T1DM were compared in this single-centre, randomised, double-blind, crossover, euglycaemic clamp study, which included two parallel cohorts with fixed once-daily morning dose regimens [8]. For both insulin analogues, participants received 0.4 (n = 24) or 0.6 U/kg/day (n = 24), before breakfast, for 8 days prior to the clamp. The primary outcome was within-day variability (fluctuation) of the smoothed glucose infusion rate over 24 hours.

Results: Toujeo provided 20% lower variability in the steady-state glucose infusion rate profiles than Tresiba over 24 hours at a dose of 0.4 U/kg/day (treatment ratio 0.80 [0.66 to 0.96], P = 0.047). At the dose of 0.6 U/kg/day the difference between Toujeo and Tresiba was not statistically significant. Both insulins provided exposure and activity until 30 hours (the end of the clamp procedure).

Conclusion: Toujeo provides less fluctuating steady-state PD profiles (i.e. lower within-day variability) and more evenly distributed PK profiles compared with Tresiba in a once-daily morning dosing regimen of 0.4 U/kg/day.

### **Meta-analyses of either Tresiba or Toujeo vs. Lantus in type 2 diabetes**

Glycaemic control and hypoglycaemia incidence were compared between Tresiba, Toujeo and Lantus in these meta-analyses of phase 3a clinical trials (BEGIN and EDITION) conducted in adults with T2DM [9]. The evaluated outcomes were HbA1c, fasting plasma glucose, average 24-hour self-measured plasma glucose (SMPG), pre-breakfast SMPG and hypoglycaemia incidence and rate.

Results: In the BEGIN clinical trials, despite a greater reduction in fasting plasma glucose with Tresiba than with Lantus, HbA1c reduction was greater with Lantus (mean difference [95% CI] in HbA1c change: 0.09 [0.01 to 0.18] %). In the EDITION clinical trials, there were no differences in fasting plasma glucose or HbA1c reduction between Toujeo and Lantus after 6 months of treatment. The risk of nocturnal confirmed (<3.1 mmol/L [ $<56$  mg/dL]) or severe hypoglycaemia, but not anytime (24-hour) events, was lower with Tresiba than Lantus (relative risk 0.79 [0.66 to 0.94]), whereas Toujeo was associated with reduced risk of nocturnal (relative risk 0.75 [0.61 to 0.92]) and anytime (24-hour) (relative risk 0.81 [0.69 to 0.94]) confirmed (<3.0 mmol/L [ $<54$  mg/dL]) or severe hypoglycaemia as compared with Lantus.

Conclusion: The meta-analyses suggest that despite greater reductions in fasting plasma glucose, Tresiba was associated with lower HbA1c reduction compared with Lantus, with a hypoglycaemia benefit only evident at night. In contrast, Toujeo showed similar HbA1c reduction to Lantus, accompanied by lower risk of hypoglycaemia both at night and at any time of the day. Toujeo and Tresiba appear more similar than dissimilar.

### **Randomised, controlled head-to-head trials**

To date, one head-to-head randomised, controlled trial of Toujeo versus Tresiba (insulin degludec U100) has been conducted [10] and one is currently ongoing. The BRIGHT trial is the first head-to-head trial investigating the clinical efficacy and safety of these two second-generation, longer-acting basal insulin analogues in an insulin-naïve T2DM population.

### ***Randomised head-to-head BRIGHT trial***

Toujeo was compared with Tresiba in a head-to-head randomised controlled trial [10]. BRIGHT was a multicentre, open-label, active-controlled, two-arm, parallel-group, 24-week, noninferiority trial in insulin-naïve adults with uncontrolled T2DM. Participants were randomised 1:1 to evening dosing with Toujeo (466 subjects) or Tresiba (463 subjects), titrated to fasting SMPG of 80-100 mg/dL (4.4-5.6 mmol/L). The primary outcome was HbA1c change from baseline to week 24. Safety outcomes included incidence and event rates of hypoglycaemia.

Results: At week 24, HbA1c improved similarly from baseline values of 8.7% (72 mmol/mol) in the Toujeo group and 8.6% (70 mmol/mol) in the Tresiba group to 7.0% (53 mmol/mol). This was a LS mean difference of -0.05% (-0.15 to 0.05) (-0.6 mmol/mol [-1.7 to 0.6]), demonstrating noninferiority of Toujeo to Tresiba ( $P < 0.0001$ ). Hypoglycaemia incidence and event rates over 24 weeks were comparable with both insulin analogues, whereas during the active titration period (0-12 weeks) the incidence and rate of anytime (24-hours) confirmed hypoglycaemia ( $\leq 70$  and  $< 54$  mg/dL [ $\leq 3.9$  and  $< 3.0$  mmol/L]) were lower with Toujeo. Both insulin analogues were properly titrated and exhibited no specific safety concerns.

Conclusion: Toujeo and Tresiba provided similar glycaemic control improvements with relatively low hypoglycaemia risk. Hypoglycaemia incidence and rates were comparable with both insulin analogues during the full trial period, but lower in favour of Toujeo during the titration period.

### ***Ongoing trial (NCT03078478)***

The ongoing head-to-head trial (NCT03078478) between Toujeo and Tresiba has the primary objective of comparing the risk of hypoglycaemia between the two treatments in advanced T2DM, with a planned treatment period of 52 weeks (16 weeks titration + 36 weeks maintenance). During trial conduct, safety concerns related to the glycaemic data collection system led to a post-initiation protocol amendment to ensure patient safety and an extension of the total treatment period up to 88 weeks [11]. The original glycaemic data collection system (MyGlucoHealth blood glucose meter + electronic diary) was discontinued because of safety concerns and replaced with an Abbott blood glucose meter and paper diary to collect self-measured blood glucose and hypoglycaemic episodes. The primary endpoint of number of severe or blood-glucose confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes will be evaluated with the same analysis duration and statistical methods as the original protocol. The above information should be taken into account when interpreting the results, which are expected in the second half of 2019.

## **2.3 Titration**

### **Summary**

Many patients delay starting insulin treatment, often experiencing several years of poor glycaemic control before they do so, and there is often a lack of aggressiveness in initial titration practices in order to reach target HbA1c levels [12]. Barriers to effective titration need to be overcome. A lower risk of hypoglycaemia during the titration period with Toujeo compared to Lantus has been described in a meta-analysis of the EDITION trials and with Toujeo compared to Tresiba in the randomised head-to-head BRIGHT trial. The lower hypoglycaemia risk during titration with Toujeo could afford a smoother start to therapy and lead to improved confidence in increasing the dose for both physicians and people with diabetes, allowing optimum doses to be reached sooner. Furthermore, results of the Take Control trial show that Toujeo, with its prolonged, more stable and reproducible PK/PD profile, appears well suited to self-managed titration.



### **Meta-analysis of the EDITION trials**

The efficacy and safety of Toujeo as compared with Lantus were evaluated in people with T2DM in a meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 randomised, controlled, open-label, parallel-group, multicentre phase 3a trials over 6 months [13]. Prespecified safety and tolerability outcomes included HbA1c and hypoglycaemia incidence and rate.

**Results:** Mean change in HbA1c was comparable for Toujeo and Lantus (each -1.02 [standard error 0.03%]; LS mean difference 0.00% [95% CI -0.08 to 0.07]). Annualized rates of confirmed ( $\leq 3.9$  mmol/L) or severe hypoglycaemia were lower with Toujeo than with Lantus during the night (31% difference in rate ratio over 6 months) and at any time (24 hours, 14% difference). When analysed by study period, the reduction in the annualised hypoglycaemia rate with Toujeo versus Lantus was apparent during the first 8 weeks of treatment, when most of the insulin dose increase took place, as well as during the maintenance period (week 9 to month 6): relative reductions of 23% in the first 8 weeks and 9% in the maintenance period for hypoglycaemia at any time of day and 42% in the first 8 weeks compared with 25% in the maintenance period for nocturnal hypoglycaemia. Consistent reductions were observed in percentage of participants with  $\geq 1$  hypoglycaemic event. Severe hypoglycaemia at any time (24 hours) was rare in both treatment groups (Toujeo: 2.3%; Lantus: 2.6%).

**Conclusion:** Toujeo provided comparable glycaemic control to Lantus in a large population with a broad clinical spectrum of T2DM, with consistently less hypoglycaemia at any time of day and less nocturnal hypoglycaemia, also in the first 8 weeks of treatment during dose titration.

### **Randomised head-to-head BRIGHT trial**

As presented previously (see section 2.2), the BRIGHT trial was a head-to-head randomised controlled 24-week trial in insulin-naïve adults with uncontrolled T2DM that compared Toujeo with Tresiba [10]. Hypoglycaemia event rate results during the titration period are presented here.

**Results:** The overall incidence and event rates of hypoglycaemia over the full 24-week period were comparable with both insulin analogues. During the active titration period (0-12 weeks) the incidence and event rate for confirmed hypoglycaemia at any time (24 hours) were both lower with Toujeo compared to Tresiba. The event rate for confirmed hypoglycaemia  $\leq 70$  mg/dL ( $\leq 3.9$  mmol/L) was 8.08 vs. 10.47 for Toujeo vs. Tresiba (relative risk [95% CI] 0.77 [0.62 to 0.96];  $P = 0.023$ ). The event rate for confirmed hypoglycaemia  $< 54$  mg/dL ( $< 3.0$  mmol/L) was 0.49 vs. 0.86 for Toujeo vs. Tresiba (relative risk 0.57 [0.34 to 0.97];  $P = 0.038$ ). In addition, the event rate for confirmed nocturnal (0:00 to 05:59 hours) hypoglycaemia  $\leq 70$  mg/dL ( $\leq 3.9$  mmol/L) was lower for Toujeo vs. Tresiba: 1.42 vs. 2.20 (relative risk 0.65 [0.43 to 0.98];  $P = 0.040$ ), whereas the hypoglycaemia incidence was not statistically significantly different between treatments. The incidence and event rate for confirmed nocturnal hypoglycaemia  $< 54$  mg/dL ( $< 3.0$  mmol/L) was comparable with both insulin analogues.

**Conclusion:** Toujeo and Tresiba exhibited overall relatively low hypoglycaemia risk. The hypoglycaemia incidence and event rates were comparable with both insulin analogues during the full 24-week trial period, but lower in favour of Toujeo during the 12-week titration period.

### **Take Control trial**

Take Control was a 24-week, multinational, open-label, controlled, two-arm, parallel-group trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of Toujeo in

participants with uncontrolled T2DM [14]. The primary outcome was non-inferiority of HbA1c change from baseline to week 24. Secondary outcomes included SMPG target achievement without hypoglycaemia and hypoglycaemia incidence.

**Results:** At week 24, LS mean HbA1c reduction was 0.97% (10.6 mmol/mol) and 0.84% (9.2 mmol/mol) in the self- and physician-managed groups, respectively, with an LS mean difference of -0.13% [-0.2619 to -0.0004] (-1.4 mmol/mol [-2.863 to -0.004]), demonstrating non-inferiority ( $P < 0.0001$ ) and superiority ( $P = 0.0247$ ) of self- versus physician-managed titration. Significantly more of the self- than physician-managed group achieved SMPG target without hypoglycaemia (67% vs. 58%;  $P = 0.0187$ ). Overall, hypoglycaemia incidence was similar in each treatment group. No safety concerns were reported. The results of the Take Control trial show that Toujeo, a second-generation basal insulin analogue, with its prolonged, more stable and reproducible PK/PD profile [2], appears well suited to self-managed titration.

**Conclusion:** Self-managed titration of Toujeo was superior to physician-managed titration in terms of HbA1c reduction, accompanied by a similar hypoglycaemia frequency.

## 2.4 Dosing

In patients with T1DM, Toujeo is to be used once-daily with meal-time insulin and requires individual dose adjustments. In patients with T2DM, the recommended daily starting dose is 0.2 U/kg followed by individual dose adjustments.

Lantus and Toujeo are not bioequivalent and are not directly interchangeable. Lantus has a similar dosing profile to that of Tresiba, as shown in the DEVOTE trial [15], whereas the Toujeo dose tends to be higher than that of Tresiba. In the BRIGHT trial in adults with T2DM, the mean Toujeo starting dose was higher by 0.07 U/kg than the dose of Tresiba, as per label instructions (0.2 U/kg for Toujeo and 10 U for Tresiba), and remained higher throughout the trial. At week 24, the Toujeo dose was higher by 0.11 U/kg than the Tresiba dose, an increase in the mean dose difference by 0.04 U/kg compared with baseline. This difference was to be expected, given the similar doses observed between Lantus and Tresiba in the DEVOTE trial [15] and the higher doses of Toujeo versus Lantus in the EDITION trials [3]. The daily basal insulin dose increased in both treatment groups in the EDITION trials during the 12-month treatment period, but to a greater extent with Toujeo than Lantus: The mean basal insulin dose at 12 months was 14% higher with Toujeo than Lantus. The greater dose of Toujeo is needed to compensate for its lower bioavailability after subcutaneous injection owing to the longer residence time of its microprecipitates in the subcutaneous space and subsequent local degradation by tissue proteases. In conclusion, the mean increase in dose expected between Lantus and Toujeo and included in the Summary of Product Characteristics for Toujeo is 10-18% [16]. The difference in dosing between Toujeo and Tresiba based on the only available head-to-head data is 29%.

## 2.5 Elderly people

### Summary

Toujeo is the only second-generation insulin analogue that has been evaluated in a randomised controlled trial in elderly people (SENIOR), who have an increased risk of hypoglycaemia. Comparable reductions in HbA1c combined with a similarly low or lower risk of hypoglycaemia have been observed with Toujeo as compared with Lantus in people aged  $\geq 65$  years. This is

particularly important as older adults are at increased risk of hypoglycaemia and its potential adverse consequences, and this subgroup is growing [17]. The results of the randomised controlled SENIOR trial are supported by a meta-analysis of the EDITION trials as well as a real-world evidence study.

### **The SENIOR trial**

The efficacy and safety of Toujeo as compared with Lantus were evaluated in older people ( $\geq 65$  years old) with T2DM in a randomised, controlled, open-label, parallel-group, multicentre phase 3b trial (SENIOR) [18]. The trial was designed to enrol  $\sim 20\%$  of participants aged  $\geq 75$  years. Participants were randomised 1:1 to Toujeo or Lantus and titrated to a fasting SMPG target of 5.0-7.2 mmol/L (90-130 mg/dL). The primary efficacy outcome was change in HbA1c from baseline to week 26.

Results: In total, 1,014 participants were randomised (mean age: 71 years). Comparable reductions in HbA1c were observed from baseline to week 26 for Toujeo (-0.89%) and Lantus (-0.91%) in the overall population (LS mean difference: 0.02% [-0.092 to 0.129]) and for participants aged  $\geq 75$  years (-0.11% [-0.330 to 0.106]). Incidence and rates of confirmed ( $\leq 3.9$  mmol/L [ $\leq 70$  mg/dL]) or severe hypoglycaemia events were low and similar between both treatment groups, with lower rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Toujeo. The lower risk of hypoglycaemia with Toujeo versus Lantus was more apparent in the subgroup aged  $\geq 75$  years versus the overall population. Significantly lower annualised rates of documented symptomatic ( $\leq 3.9$  mmol/L [ $\leq 70$  mg/dL]) hypoglycaemia were observed (Toujeo: 1.12; Lantus: 2.71; rate ratio: 0.45 [0.25 to 0.83]).

Conclusion: Efficacy and safety of Toujeo was demonstrated in older people ( $\geq 65$  years of age) with T2DM, with comparable reductions in HbA1c and similarly low or lower risk of documented symptomatic hypoglycaemia versus Lantus. A significant benefit in hypoglycaemia reduction was seen in participants aged  $\geq 75$  years.

### **Meta-analysis of EDITION clinical trials by age**

The treatment effects of Toujeo as compared with Lantus were evaluated in people with T2DM  $\geq 65$  years and  $< 65$  years in a meta-analysis of the EDITION trials [19]. Participants were titrated to a fasting SMPG target of 4.4-5.6 mmol/L (80-100 mg/dL). Glycaemic efficacy and hypoglycaemia were examined over 6 months of treatment.

Results: Of 2496 participants randomised, 662 were  $\geq 65$  years (Toujeo, n = 329; Lantus, n = 333). Glycaemic control was comparable for Toujeo and Lantus in participants  $\geq 65$  years (LS mean [95% CI] difference in HbA1c change from baseline to month 6: 0.00 [-0.14 to 0.15]%; 0.00 [-1.53 to 1.64] mmol/mol) and  $< 65$  years (0.00 [-0.09 to 0.08]%; 0.00 [-0.98 to 0.87] mmol/mol). Fewer participants receiving Toujeo versus Lantus experienced nocturnal confirmed ( $\leq 3.9$  mmol/L [ $\leq 70$  mg/dL]) or severe hypoglycaemia (relative risk:  $\geq 65$  years: 0.70 [0.57 to 0.85];  $< 65$  years: 0.77 [0.68 to 0.87]). Annualised rates of nocturnal confirmed or severe hypoglycaemia were lower with Toujeo than with Lantus for both age groups.

Conclusion: Toujeo was associated with a reduced risk of nocturnal hypoglycaemia versus Lantus, accompanied by comparable glycaemic improvement, for people aged  $\geq 65$  and  $< 65$  years with T2DM.

### **Real-world evidence study of Toujeo in older patients**

The treatment effects of Toujeo as compared with Levemir/Lantus were evaluated in older people ( $\geq 65$  years) with T2DM in a retrospective observational cohort study (TS Bailey et al; article in press). Patients switched from basal insulin to either second-generation Toujeo or a first-generation insulin analogue (Levemir or Lantus). The outcomes evaluated included HbA1c, achievement of HbA1c  $< 7\%$  and  $< 8\%$ , and hypoglycaemia incidence and event rates, and healthcare resource utilisation.

**Results:** 1176 older adults ( $\geq 65$  years) who switched to Toujeo were propensity score matched to 1176 who switched to Levemir/Lantus. Following basal insulin switching, HbA1c reductions were similar between Toujeo and Levemir/Lantus ( $-0.48 \pm 1.49\%$  and  $-0.38 \pm 1.59\%$ ,  $P = 0.11$ ), as was HbA1c goal attainment ( $< 7\%$ : 19.3% vs. 21.3%,  $P = 0.29$ ;  $< 8\%$ : 50.9% vs. 51.8%,  $P = 0.77$ ). Toujeo was associated with less hypoglycaemia (incidence: adjusted hazard ratio = 0.72 [0.58 to 0.91],  $P = 0.006$ ; event rate: adjusted rate ratio = 0.63 [0.53 to 0.75],  $P < 0.001$ ) and inpatient/emergency department-associated hypoglycaemia (adjusted hazard ratio = 0.58 [0.37 to 0.90],  $P = 0.016$ ; adjusted rate ratio = 0.43 [0.31 to 0.60],  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Among older adults, switching to Toujeo vs. Levemir/Lantus resulted in similar improvements in glycaemic control, but less hypoglycaemia.

## **2.6 Cardiovascular safety**

### **Summary**

The cardiovascular (CV) safety of the glargine molecule has been evaluated in a long-term efficacy and safety outcomes trial comparing insulin glargine with standard care. No evidence of an adverse effect on CV outcomes was observed.

### ***Long-term efficacy and safety outcomes trial of glargine versus standard care***

The long-term efficacy and safety outcomes of the glargine molecule (with a target fasting blood glucose level of  $\leq 95$  mg/dL [5.3 mmol/L]) compared with standard care were evaluated in the ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) trial [20]. The ORIGIN trial was a multicentre, randomised, 2x2 factorial design trial conducted in 12,537 participants at high CV risk with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance (12% of participants) or T2DM (treated with  $\leq 1$  oral antidiabetic agent) (88% of participants). The first coprimary efficacy outcome was the time to the first occurrence of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, and the second coprimary efficacy outcome was the time to the first occurrence of any of the first coprimary events, or revascularisation procedure (coronary, carotid, or peripheral), or hospitalisation for heart failure.

Insulin glargine U100 did not alter the relative risk for CV disease and CV mortality when compared to standard care. There were no differences between insulin glargine and standard care with respect to the two coprimary outcomes, any component endpoint comprising these outcomes, all-cause mortality, or the composite microvascular outcome.

## **3 Summary of clinical evidence**

Second-generation basal insulin analogue Toujeo provides more sustained glycaemic control compared with first-generation basal insulin analogue Lantus, extending blood glucose control

well beyond 24 hours, with a lower risk of hypoglycaemia at night and at any time of the day. Second-generation Toujeo and Tresiba demonstrate similar improvements in glycaemic control with a comparable hypoglycaemia risk overall. In the titration period, Toujeo exhibits a lower incidence and rate of hypoglycaemia compared to Tresiba and is well suited to self-managed titration. A greater dose of Toujeo compared to Lantus and Tresiba is needed to compensate for its lower bioavailability after subcutaneous injection, which has been taken into account in Toujeo's price. Toujeo is the only second-generation insulin analogue that has been evaluated in a randomised controlled trial in elderly people, demonstrating comparable reductions in HbA1c combined with a similarly low or lower risk of hypoglycaemia compared with Lantus and a significant benefit in hypoglycaemia reduction in participants aged  $\geq 75$  years. The insulin glargine molecule has not been associated with any adverse effects on CV outcomes.

**Concluding remark**

The data mentioned in this document clearly demonstrate the clinical value of Toujeo vs. Lantus, and the similarity between Toujeo and Tresiba. Based on these data, we believe the current price level for Toujeo is reasonable for maintaining full reimbursement.

## 4 References

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
2. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glyceic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care*. 2015;38(4):637-43.
3. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Jarvinen H. 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, Obesity & Metabolism*. 2018;20(3):541-8.
4. Diez-Fernandez A, Cavero-Redondo I, Moreno-Fernandez J, Pozuelo-Carrascosa DP, Garrido-Miguel M, Martinez-Vizcaino V. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glyceic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2019;56(3):355-64.
5. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, Ahmann AJ. Comparison of insulin glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care*. 2017;40(4):554-60.
6. Pettus J, Gill J, Paranjape S, Stewart J, Malla S, Edelman S, Bergenstal RM, Bode B. 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, Obesity & Metabolism*. 2019; doi: 10.1111/dom.13751.
7. Calhoun P, Johnson TW, J., Walker TC, Price DA. Associations between A1C and continuous glucose monitoring-derived glyceic parameters. *Diabetes*. 2018;67.
8. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, Schmider W, Maroccia M, Nassr N, Klein O, Bolli GB, Dahmen R. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2018;44(1):15-21.
9. Roussel R, Ritzel R, Boelle-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 300U/mL vs glargine 100U/mL in T2DM. *Diabetes & Metabolism*. 2018;44(5):402-9.
10. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frias JP, Roussel R, Bolli GB. 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;41(10):2147-54.
11. Philis-Tsimikas A, Stratton I, Norgard Troelsen L, Anker Bak B, Leiter LA. Efficacy and safety of degludec compared to glargine 300 Units/mL in insulin-experienced patients with type 2 diabetes: trial protocol amendment (NCT03078478). *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;13(3):498-506.
12. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, Cali A, Stella P, Carita P, Khunti K. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2017;19(8):1155-64.
13. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Jarvinen H. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2015;17(9):859-67.
14. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, Dimitriadis G, Frandsen HA, Popescu L, Schultes B, Strojek K, Bonnemaire M, Roborel de Climens A, Davies M. Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2019; doi: 10.1111/dom.13697.
15. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(8):723-32.
16. EMA. Summary of Product Characteristics for Toujeo. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_en.pdf). Accessed 03 June 2019.
17. Munshi MN, Segal AR, Suhl E, Staum E, Desrochers L, Sternthal A, Giusti J, McCartney R, Lee Y, Bonsignore P, Weinger K. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glyceic control. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(4):362-4.

18. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL versus 100 Units/mL in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR study. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1672-80.
19. Yale JF, Aroda VR, Charbonnel B, Sinclair AJ, Trescoli C, Cahn A, Bigot G, Merino-Trigo A, Brulle-Wohlhueter C, Bolli GB, Ritzel R. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. Article in press.
20. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):319-28.