

Sendt til virksomheder, der markedsfører lægemidler omfattet af revurderingen.

03. februar 2021

Sagsnummer: 2019034718

## Partshøring over forslag om indstilling til Lægemedelstyrelsen

### Revurdering af tilskudsstatus for insulin

Vi er i gang med at revurdere tilskudsstatus for insulin godkendt til markedsføring i Danmark. Lægemedelstyrelsen har via meddelelser på styrelsens hjemmeside orienteret om revurderingen.<sup>1</sup>

Vi har den 1. februar 2021 færdiggjort et forslag til fremtidig tilskudsstatus for disse lægemidler. Forslaget fremgår nedenfor.

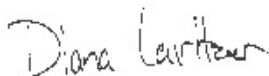
Jeres virksomhed har et eller flere lægemidler, som er omfattet af vores forslag. Dette/disse er:


Vi skal opfordre jer til at gøre jer bekendt med vores forslag og de heri angivne referencer. Hvis I har bemærkninger, bedes I sende dem til os, så vi har dem senest den **14. marts 2021**. Bemærkningerne kan sendes til [medicintilskudsnaevnet@dkma.dk](mailto:medicintilskudsnaevnet@dkma.dk).

Vi gør opmærksom på, at jeres høringssvar i overensstemmelse med Lægemedelstyrelsens vejledning af 9. marts 2018 nr. 9154 vil blive offentliggjort på Lægemedelstyrelsens hjemmeside.

Jeres høringssvar vil indgå i det videre arbejde med indstillingen. Når vi er færdige med vores indstilling vil vi i forbindelse med udarbejdelse af den endelige indstilling også udarbejde et høringsnotat, hvor vi kommenterer på de fremsatte synspunkter i forbindelse med den tidligere høring samt denne i det omfang de fortsat er relevante. Indstillingen bliver herefter sendt til Lægemedelstyrelsen og offentliggjort på Lægemedelstyrelsens hjemmeside.

Med venlig hilsen



Diana Ina Lauritzen

Medicintilskudsnetts sekretariat  
T(dir.) +45 93 51 86 14  
[dila@dkma.dk](mailto:dila@dkma.dk)

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

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

## 2. høringsversion

### Revurdering af tilskudsstatus for insulin

#### Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for insulin.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe A10A, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 25. januar 2021.

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

**Bilag A** er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

**Bilag B** er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2017-2019.

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

#### Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.  
Hurtigtvirkende insulin i hætteglas med indhold af

<i>A10AB01</i>	<i>Insulin (human)</i>
<i>A10AB04</i>	<i>Insulin lispro</i>
<i>A10AB05</i>	<i>Insulin aspart</i>
<i>A10AB06</i>	<i>Insulin glulisin</i>

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.  
Hurtigtvirkende insulin i forfyldt pen og cylinderampul med indhold af

<i>A10AB05</i>	<i>Insulin aspart (Insulin aspart "Sanofi")</i>
----------------	---

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

3.  
Hurtigtvirkende insulin i forfyldt pen og cylinderampul med indhold af

<i>A10AB05</i>	<i>Insulin aspart (Fiasp Penfill og Fiasp FlexTouch)</i>
----------------	--

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

"Patienter med diabetes, der på grund af postprandiel hyperglykæmi ikke opnår tilfredsstillende blodsukkerkontrol ved behandling med anden hurtigvirkende insulinanalog".

4.  
Hurtigtvirkende insulin i cylinderampul med indhold af

A10AB05     *Insulin aspart (NovoRapid PumpCart)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

5.  
Hurtigtvirkende insulin i forfyldt pen og cylinderampul med indhold af

A10AB01     *Insulin (human)*

A10AB04     *Insulin lispro*

A10AB05     *Insulin aspart (NovoRapid FlexPen, NovoRapid Penfill, NovoRapid FlexTouch)*

A10AB06     *Insulin glulisin*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

6.  
Intermediært virkende insulin med indhold af

A10AC01     *Insulin (human)*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

"Patienter med diabetes, der allerede er velbehandlede med NPH-insulin. Patienter med steroidinduceret diabetes. Behandling af diabetes i forbindelse med graviditet"

7.  
Blandingsinsulin med indhold af

A10AD01     *Insulin (human)*

A10AD05     *Insulin aspart*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

8.  
Blandingsinsulin med indhold af

A10AD04     *Insulin lispro*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

9.  
Blandingsinsulin med indhold af

A10AD06     *Insulin degludec og insulin aspart*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

10.  
Langtidsvirkende insulinanalog med indhold af

A10AE04     *Insulin glargin (Semglee, Lantus og Lantus Solostar)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

11.

Langtidsvirkende insulinanalog med indhold af

<i>A10AE04</i>	<i>Insulin glargin (Lantus Optiset og ABASAGLAR)</i>
<i>A10AE05</i>	<i>Insulin detemir</i>

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

12.

Langtidsvirkende insulinanalog med indhold af

<i>A10AE04</i>	<i>Insulin glargin (Toujeo DoubleStar og Toujeo SoloStar)</i>
<i>A10AE06</i>	<i>Insulin degludec</i>

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

*"Patienter med type 1-diabetes eller LADA med gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog"*

13.

Kombinationer af langtidsvirkende insulinanalog og GLP-1 receptagonist med indhold af

<i>A10AE54</i>	<i>Insulin glargin og lixisenatid</i>
<i>A10AE56</i>	<i>Insulin degludec og liraglutid</i>

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til ikke generelt tilskud.

## Revurderingsforløb

Den 22. marts 2019 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside<sup>1</sup> om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet om denne revurdering af tilskudsstatus. Vi har modtaget 8 indledende bidrag, som kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside<sup>2</sup>. Vi har efterfølgende modtaget supplerende bidrag fra Sanofi A/S<sup>3</sup> og Novo Nordisk<sup>4</sup>.

Den 12. december 2019 blev vores forslag til indstilling af den 10. december 2019 sendt i partshøring hos de berørte virksomheder. Samtidig blev relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, FAS, Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet orienteret om den offentlige høring. Der var høringsfrist den 15. marts 2020 og vi modtog 18 høringssvar fra berørte virksomheder, interessenter og borgere, som kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside<sup>5</sup>. Efter høringsfristen modtog vi yderligere høringssvar fra Novo Nordisk og Sanofi A/S<sup>6</sup>.

Vi har drøftet tilskudsstatus for insulin på vores møder den 22. august 2019, 17. september 2019, 22. oktober 2019, 23. juni 2020, 18. august 2020, 22. september 2020, 17. november 2020 og 15. december 2020.

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

## Baggrundsmateriale

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

- Diabetes – Type 2. Lægehåndbogen. 2019 (1).
- Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, version 2.0. Den Nationale Rekommandationsliste. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2020 (2).
- Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Guidelines for type 2-diabetes. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab. 2018 (3).
- NBV<sup>7</sup>: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. Dansk Endokrinologisk Selskab. 2019 (4).
- NBV: Type 1 Diabetes Mellitus. Dansk Endokrinologisk Selskab. 2019 (5).
- Type 1-diabetes. Lægehåndbogen. 2016 (6).
- Type 2-diabetes - opfølgning og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin. 2019 (7).

Oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret om forbruget af insulin i den primære sundhedssektor i årene 2017-2019 indgår også i grundlaget for vores anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen (8).

## Generelt om diabetes og behandling med insulin

Diabetes er en kronisk metabolisk sygdom, som er karakteriseret ved vedvarende forhøjet blodsukker. Der findes flere typer af diabetes, og de mest almindeligt forekommende er type 1-diabetes og type 2-diabetes. Tal fra Sundhedsdatastyrelsens Register for Udvalgte Kroniske Sygdomme viser, at i 2018 havde mere end

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

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

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

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

<sup>5</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/hoeringssvar-om-fremtidig-tilskudsstatus-for-insuliner/> Af hensyn til beskyttelse af personoplysninger, er høringssvar fra borgere ikke offentliggjort.

<sup>6</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/supplerende-hoeringssvar-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-til-behandling-af-diabetes/>

<sup>7</sup> National Behandlingsvejledning (NBV)

267.000 danskere diabetes, heraf knap 26.000 personer med type 1-diabetes og ca. 241.000 personer med type 2-diabetes (9). Dertil skal lægges et antal diætbehandlede patienter, som ikke er i behandling med lægemidler, og det estimeres derfor, at der er mere end 300.000 type 2-diabetes patienter. Hertil kommer et ukendt antal personer med ikke-erkendt sygdom (4). Antallet af ny-diagnosticerede diabetespatienter er ca. 25-30.000 per år, hvoraf type 2-diabetes udgør ca. 20-25.000 tilfælde (10). Som følge af den demografiske udvikling med stigende levealder, blandt andet på baggrund af bedre behandlingsmuligheder og uhensigtsmæssig udvikling i livsstilmønstre med overvægt til følge, vurderes det, at endnu flere vil have sygdommen i fremtiden (11).

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

- Hurtigtvirkende insulin: Human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin
- Intermediært eller langtidsvirkende insulin i kombination med hurtigtvirkende insulin (blandingsinsulin): Human insulin + NPH-insulin<sup>8</sup>, insulin lispro + insulin lispro protamin, insulin aspart + insulin aspart protamin og insulin degludec + insulin aspart
- Intermediært virkende og langtidsvirkende insulin (basalinsulin): NPH-insulin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec

Insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec er alle insulinanaloger (5). Insulin degludec og insulin glargin 100E findes desuden i fast kombination med en GLP-1 receptagonist<sup>9</sup>.

## Type 1-diabetes

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

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

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

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

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

<sup>8</sup> Neutral Protamin Hagedorn (NPH)-insulin er også kaldet isophan human insulin

<sup>9</sup> Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1)

## Latent Autoimmun Diabetes in Adults (LADA)

LADA er som type 1-diabetes en autoimmun sygdom, der debuterer i voksenalderen og oftest progredierer langsommere end type 1-diabetes hos børn og unge. Mange tilfælde af LADA tolkes derfor initialt som type 2-diabetes. Patienter med LADA er typisk relativt slanke og er mere præget af betacelledysfunktion end af insulinresistens. Initialt er effekten af livsstilsråd og peroral antidiabetika oftest god, men relativt hurtigt skrider den metaboliske kontrol, og de fleste patienter får brug for insulin inden for måneder til få år (7). Insulinbehandling af LADA følger oftest samme principper som for type 1-diabetes.

## Type 2-diabetes

Patienter med type 2-diabetes er ofte genetisk disponerede, men en livsstil med manglende fysisk aktivitet, uhensigtsmæssig kost og overvægt er af helt afgørende betydning for udvikling af sygdommen (1,4). Type 2-diabetes skyldes i varierende grad såvel insulinresistens som nedsat beta-celle funktion, der resulterer i forhøjet blodsukker. Diagnosen stilles ved påvisning af forhøjet hæmoglobin A1c (HbA1c)<sup>10</sup> eller blodglukose og de klassiske symptomer er synsforstyrrelser, neuropatiske symptomer, træthed, polyuri og tørst. Diagnosen findes dog ofte tilfældigt ved screening af blodsukker hos patienter med hypertension, hjertekarsygdomme og overvægt (4).

Behandling af patienter med type 2-diabetes med insulin kan være indiceret når som helst i sygdomsforløbet, men da type 2-diabetes er en progredierende sygdom med aftagende beta-celle funktion øges behovet for insulinbehandling oftest ved længere diabetes varighed. For patienter med type 2-diabetes bør behandling med insulin generelt ikke stå alene, og insulin bør derfor kombineres med behandling med andre lægemidler. Tilskudsstatus for non-insuliner revurderes særskilt, hvorfor disse ikke omtales nærmere her. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og DES anbefaler at anvende intermediært virkende NPH-insulin eller langtidsvirkende insulinanalog til patienter med type 2-diabetes. Ved behov for intensivering kan der tillægges hurtigtvirkende insulin ved måltider eller skiftes til blandingsinsulin. Begge selskaber fraråder kombinationsbehandling med insulin og sulfonylurinstoffer grundet øget risiko for hypoglykæmi (3). Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen anfører, at opstart af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt kun bør omfatte basalinsuliner, hvorfor IRF ikke har udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulintyper til type 2-diabetikere (2).

## Steroidinduceret diabetes

Systemisk steroidbehandling med høje doser påvirker glukosemetabolismen, men også eksessiv anvendelse af højpotente steroidcremer øger risikoen for diabetesudvikling. Der er desuden en sammenhæng mellem lang tids brug af inhalationssteroid og diabetesudvikling. Mekanismen bag den diabetogene effekt af steroider er dels en øget insulinresistens (muskulatur, lever og fedtvæv) og en øget hepatisk glukoseproduktion (3,4).

Steroidinduceret diabetes kræver oftest behandling med perorale antidiabetika og/eller insulin. DES og DSAM angiver, at der ikke foreligger kontrollerede undersøgelser, der belyser effekten af forskellige behandlingsregimer, og selskabernes anbefalinger er derfor ikke evidensbaserede, men fastlagt ved konsensus og ud fra effekten af steroid på glukoseniveauet. For så vidt angår anvendelsen af insulin til patienter med steroidinduceret diabetes anfører selskaberne, at virkningsprofilen for NPH-insulin om morgenen er hensigtsmæssigt kombineret med hurtigtvirkende insulin til frokost og aften. Alternativt kan vælges en langtidsvirkende insulinanalog om morgenen kombineret med hurtigtvirkende insulin eller blandingsinsulin (f.eks. NovoMix 30 eller NovoMix 50) til frokost, suppleret med hurtigtvirkende insulin morgen og aften på baggrund af glukoseværdier (3,4).

## Graviditet og diabetes

For patienter med type 1- og 2-diabetes er det forud for en graviditet vigtigt at sikre sig, at patienterne er i behandling med lægemidler, der er sikre at anvende under graviditet. Foruden human insulin angiver DES og DSAM, med reference til European Medicines Agency (EMA), at af insulinanalogerne kan insulin aspart, insulin lispro og insulin detemir anvendes. DES og DSAM anfører endvidere, at der er erfaring med insulin glargin samt insulin degludec gennem en årrække, mens erfaringer med andre langtidsvirkende insulinanaloger under graviditet er begrænsede. DES og DSAM angiver, at i hvert enkelt tilfælde afvejes mulige fordele og ulemper ved anvendelse af insulinanaloger. I mange tilfælde bør behandlingen med den insulinanalog,

<sup>10</sup> HbA1c afspejler en patients middelplassmaglukose over en længere periode

kvinden allerede behandles med fortsætte, da omstilling til anden type insulin ofte er forbundet med betydelige svingninger i kvindens blodglukose (3,13).

For patienter med graviditetsbetinget diabetes er den primære behandling non-farmakologisk med blandt andet diæt- og motionsvejledning. Såfremt der ikke opnås tilfredsstillende resultat af den non-farmakologiske behandling anføres DES at opstart af insulinbehandling kan overvejes. DES anfører, at der kan anvendes insulin som angivet ovenfor.

## Andre former for diabetes

Foruden de ovennævnte typer af diabetes, kan diabetes også opstå sekundært til andre sygdomme som for eksempel til pankreassygdom. Behandling af sekundær diabetes til pankreassygdom afhænger af sværhedsgraden ved debut. Ved milde tilfælde kan forsøges behandling med metformin, mens der ved svære tilfælde behandles med langtidsvirkende insulin (14).

## Hypoglykæmi ved insulinbehandling

Risikoen for hypoglykæmi (lavt blodsukker) kan være en begrænsende faktor for god compliance og dermed for at opnå optimal glykæmisk kontrol. Ved type 1-diabetes og for type 2-diabetikere i behandling med insulin, er den hyppigste årsag til hypoglykæmi misforhold mellem insulin dosering, fødeindtag og fysisk aktivitet. Endvidere disponerer nedsat nyrefunktion til hypoglykæmi (15). DSAM anfører, at kun omkring 3% af patienter med type 2-diabetes vil opleve alvorlig hypoglykæmi i løbet af et år i forbindelse med insulinbehandling. Det tilsvarende tal for patienter med type 1-diabetes er 35% (16). Patienter med type 1-diabetes med alvorlig og/eller gentagne hypoglykæmi tilfælde kan i dag udstyres med en glukose sensor med alarmfunktion, hvilket kan eliminere eller reducere insulin tilfældene samt reducere tiden i hypoglykæmi (17).

Klinisk inddeles hypoglykæmi i asymptomatisk hypoglykæmi, insulinføling/symptomatisk hypoglykæmi og svær hypoglykæmi (insulintilfælde/insulinchok). Symptomerne forbundet med hypoglykæmi er bleghed, sveden, rysten, hjertebanken, sultfølelse, uro, koncentrationsbesvær, irritation, træthed, syns- og føleforstyrrelser, kramper og bevidstløshed. Ved insulinføling/symptomatisk hypoglykæmi kan blodsukkerniveauet korrigeres med indtag af hurtigt absorberbare kulhydrater i fast form, for eksempel druesukker, eller som væske, for eksempel juice. Følingssymptomerne ved hypoglykæmi kan forsvinde ved langvarig sygdom eller ved hyppige episoder, hvilket vil resultere i asymptomatisk hypoglykæmi. I tilfælde af svær hypoglykæmi skal patienten have hjælp til korrektion af blodsukkeret ved injektion af glucagon (15).

## Insulintyper

### *Hurtigtvirkende insulin*

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

De primære forskelle mellem human insulin og insulinanalogerne består i, hvor hurtigt virkningen indtræder samt i virkningsvarigheden. Virkningen af human insulin indtræder efter ca. 30 min. og varer op til 8 timer, hvorimod virkningen af insulinanalogerne indtræder efter ca. 15 min. og varer ca. 4 timer (5).

Det betyder, at human insulin skal tages lidt længere tid før et måltid end insulinanalogerne, og hvis nødvendigt kan analogerne gives lige efter et måltid (5,18). For insulin aspart er der markedsført et lægemiddel, Fiasp, der har en hurtigere indsættende virkning sammenlignet med andre lægemidler, der også indeholder insulin aspart. Virkningen indtræder 5 minutter tidligere for Fiasp end for de øvrige lægemidler (18).

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

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



## *Intermediært og langtidsvirkende insulin*

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

DES og DSAM anfører, at risikoen for især natlig hypoglykæmi er signifikant lavere ved anvendelse af langtidsvirkende insulinanaloger sammenlignet med NPH-insulin hos type 2-diabetikere. Selskaberne anfører videre, at de nyeste studier viser en lavere risiko for hypoglykæmi ved behandling med insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E. De anfører dog, at patientpopulationerne i de studier, der har undersøgt forskellen i risiko for hypoglykæmi imellem lægemidlerne, typisk har en øget risiko for hypoglykæmi, og derfor ikke udgør en repræsentativ stikprøve af type 2-diabetikere, som sættes i insulinbehandling. Pristorskelle kan derfor ligge til grund for det primære valg af insulin (3).

IRF anfører i deres Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes (2), at *"Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for alvorlig hypoglykæmi er klinisk relevant højere for isophaninsulin i forhold til øvrige basal insulin. Risikoen for natlig hypoglykæmi ved stram glykæmisk kontrol til risikopatienter synes lavere for degludec 100/200 og glargin 300 sammenlignet med isophaninsulin, detemir og glargin 100. Specialistgruppen er imidlertid usikker på, om denne forskel indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes"*. IRF rekommanderer insulin degludec, insulin glargin 100E samt insulin glargin 300E til behandling af type 2-diabetes. På grund af manglende langtidsdata, i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser, er insulin detemir kun rekommanderet i særlige tilfælde, hvor de øvrige rekommanderede insulin er egnede ligesom NPH-insulin også kun rekommanderes i særlige tilfælde grundet den øgede risiko for hypoglykæmi sammenlignet med de rekommanderede basalinsuliner (2). IRFs vurderinger er således i overensstemmelse med betragtningerne fra DES og DSAM for så vidt angår risikoen for hypoglykæmi.

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

Hos type 1-diabetikere har studier, som sammenligner insulin degludec med insulin glargin 100E, overordnet, men ikke konsekvent, vist en signifikant reduktion i forekomsten af natlig hypoglykæmi ved behandling med insulin degludec (19,20,21). Ved sammenligning af insulin glargin 300E med insulin glargin 100E har en metaanalyse (4 studier) påvist en signifikant lavere forekomst af natlig hypoglykæmi hos type 1-diabetikere i behandling med insulin glargin 300E (22). Herudover har ét klinisk studie ikke fundet forskel mellem behandlingerne (23).

Der er gennemført to head-to-head studier (BRIGHT og CONCLUDE), der sammenligner insulin glargin 300E og insulin degludec (24,25). BRIGHT-studiet sammenlignede ændringen i HbA1c fra baseline til uge 24 blandt insulin-naive type 2-diabetikere i behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec som det primære endepunkt (24). Studiets sekundære endepunkter omfattede blandt andet forekomsten af forskellige typer af hypoglykæmi i de 24 uger. BRIGHT-studiet demonstrerede non-inferioritet i forhold til ændringen i HbA1c for insulin glargin 300E *versus* insulin degludec. Yderligere fandt studiet ingen forskelle i forekomsten af natlig hypoglykæmi, alvorlig hypoglykæmi eller *overall* hypoglykæmiske tilfælde<sup>11</sup> i de 24 uger. CONCLUDE-studiet sammenlignede forekomsten af *overall* hypoglykæmiske tilfælde<sup>12</sup> i vedligeholdelsesperioden (36 uger) for de to lægemidler blandt insulinferne type 2-diabetikere som det primære endepunkt (25). Sekundære endepunkter omfattede blandt andet forskellige typer af hypoglykæmi oplevet i vedligeholdelsesperioden og i hele behandlingsperioden (52 uger). CONCLUDE-studiet fandt ingen forskel i behandlingerne for det primære endepunkt. De sekundære endepunkter blev nået, hvor risikoen for både natlig og alvorlig hypoglykæmi var signifikant lavere for insulin degludec i henholdsvis vedligeholdelsesperioden og hele behandlingsperioden. Risikoen for *overall* hypoglykæmiske tilfælde var desuden lavere for insulin degludec i hele behandlingsperioden.

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

<sup>11</sup> BRIGHT-studiet definerede *overall* hypoglykæmiske tilfælde som dokumenteret symptomatisk hypoglykæmi med konfirmeret blodglukose ( $\leq 3,9$  mmol/L eller  $< 3,0$  mmol/L)

<sup>12</sup> CONCLUDE-studiet definerede *overall* hypoglykæmiske tilfælde som alvorlige eller blodglukose-konfirmerede ( $< 3,1$  mmol/L) symptomatiske hypoglykæmiske episoder.

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

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

Doseringsforskelle mellem insulin glargin 100E og insulin degludec er belyst i flere studier, hvor patienter med type 2-diabetes i gennemsnit fik 0-10% færre enheder insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E (26, 27,28,29). Patienter med type 1-diabetes fik i gennemsnit 7-12% færre enheder insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E (20,28,30).

### *Langtidsvirkende insulinanalog kombineret med GLP-1 receptoragonist*

Der er markedsført to produkter med kombination af henholdsvis insulin glargin 100E + lixisenatid og insulin degludec + liraglutid. Lixisenatid og liraglutid er begge GLP-1 receptoragonister, der virker ved at stimulere insulinproduktionen, hæmme glukagonfrigivelsen og appetitten samt forsinke ventrikeltømningen. GLP-1 receptoragonister kan anvendes i behandlingen af type 2-diabetes og sænker HbA1c signifikant. IRF angiver, at lixisenatid medfører en statistisk signifikant ringere reduktion i HbA1c sammenlignet med de øvrige vurderede GLP-1 receptoragonister. (2). Det er dog angivet i IRF's præparatanmeldelse af kombinationen insulin glargin 100E + lixisenatid, at denne forskel i sænkning af HbA1c udviskes ved tillæg af insulin (31). DES og DSAM anfører i deres anbefalinger, at liraglutid er én af de GLP-1 receptoragonister med størst effekt på HbA1c (3). Der er lavet kardiovaskulære effektstudier for både lixisenatid og liraglutid, som viste, at der for liraglutid er en gavnlig kardiovaskulær effekt hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller høj risiko herfor. For lixisenatid er der fundet en neutral kardiovaskulær effekt. IRF rekommanderer liraglutid og lixisenatid rekommanderes i særlige tilfælde (2).

DES og DSAM anfører, at basalinsulin og GLP-1 receptoragonist kan kombineres som 3. valgs supplerende behandling, hvor behandling med enten basalinsulin eller GLP-1 receptoragonist (begge i kombination med metformin<sup>13</sup>) ikke giver tilstrækkelig effekt (3). De faste kombinationer af en langtidsvirkende insulinanalog kombineret med GLP-1 receptoragonist er ikke omtalt i de anvendte nationale anbefalinger og behandlingsvejledninger (1,2,3,4,5,6,7).

### **Overordnede synspunkter og anbefalinger**

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

Et lægemiddels tilskudsstatus skal understøtte en rationel lægemiddelbehandling. Inden for de enkelte grupper af insuliner (hurtigtvirkende insuliner, blandingsinsuliner samt gruppen af intermedieært virkende insulin og langtidsvirkende insulinanaloger) mener vi, at der ikke er behandlingsmæssige fordele for alle patienter, det er derfor mest rationelt at indlede behandlingen med det billigste lægemiddel.

Inden for gruppen af langtidsvirkende insuliner er der prisforskelle mellem de forskellige lægemidler. De billigste langtidsvirkende insuliner er Semglee og Lantus med indhold af insulin glargin 100E, som vi derfor anbefaler bevarer generelt tilskud. Ved behandling med insulin degludec og insulin glargin 300E kan der være mindre risiko for hypoglykæmi sammenlignet med insulin glargin 100E. Vi vurderer dog ikke, at det giver behandlingsmæssige fordele for alle patienter. Data viser, at der særligt for type 2-diabetikere er et uopsigt mæssigt forbrug af insulin degludec og insulin glargin 300E, hvor ca. 46% af nye patienter i behandling med basalinsulin opstarter behandling med insulin degludec eller insulin glargin 300E<sup>14</sup>, hvilket ikke er rationelt efter introduktionen af det væsentligt billigere Semglee. Vi anbefaler derfor, at tilskuddet til insulin degludec

<sup>13</sup> Metformin revurderes sammen med non-insulinerne. Metformin er anbefalet som første valg til behandling af type 2-diabetes.

<sup>14</sup> Egne beregninger baseret på tal fra Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til og med 31. december 2018) og Register over Udvalgte Kroniske Sygdomme og svære psykiske lidelser (RUKS) (opdateringsdato d. 21. september 2018).

og insulin glargin 300E klausuleres til type 1-diabetikere samt patienter med LADA, der oplever gentagne tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog.

For NPH-insulin lægger vi vægt på, at der er større risiko for hypoglykæmi sammenlignet med de langtidsvirkende insulinanaloger og vi mener derfor, at det for langt de fleste patienter ikke er rationelt at opstarte behandling med NPH-insulin. Vi lægger dog vægt på anbefalingerne fra DES og DSAM for så vidt angår patienter med steroidinduceret diabetes samt gravide diabetikere og anbefaler, at tilskuddet klausuleres til disse patientgrupper samt velbehandlede patienter der allerede er i behandling med NPH-insulin, da behandlingsprisen er på niveau med prisen for Lantus. For insulin detemir samt de øvrige produkter med insulin glargin 100E (Lantus Optiset og ABASAGLAR) anbefaler vi, at tilskuddet bortfalder med henvisning til den højere behandlingspris.

Inden for gruppen af hurtigtvirkende insuliner i penne er der i 2020 markedsført et biosimilært lægemiddel til insulin aspart - Insulin aspart "Sanofi". Insulin aspart "Sanofi" har en væsentligt lavere behandlingspris end alle de øvrige hurtigtvirkende insulinanaloger. Vi anbefaler derfor, at kun Insulin aspart "Sanofi" bevarer generelt tilskud og de øvrige mister generelt tilskud med undtagelse af Fiasp. Fiasp har en virkningsprofil, der kan være klinisk relevant for en særlig gruppe af patienter med postprandial hyperglykæmi under behandling med de øvrige analoger, og vi anbefaler at tilskuddet klausuleres til denne patientgruppe.

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

Vi er opmærksomme på, at arbejdet med at skifte patienter fra et insulinprodukt til et andet, kan medføre ekstra omkostninger til konsultationer og eventuelt instruktion i brugen af en ny pen. Vi vurderer dog, at der er tale om engangsomkostninger, og patienterne forventes at være i langvarig behandling. Vi bemærker, at IRF har udarbejdet en praktisk guide (32) til håndtering af skift mellem langtidsvirkende insuliner til de behandlende læger, som vil bidrage til et så smidigt skift som muligt.

## Begrundelser

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

### *Ad 1, 2, 3, 4 og 5 – Hurtigtvirkende insuliner*

Human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin er alle hurtigtvirkende insuliner, der er godkendt til behandling af insulinkrævende diabetes mellitus. Lægemidlerne markedsføres som opløsninger i hætteglas, forfyldt pen eller i cylinderampuller til brug i flergangspen. Kun de hurtigtvirkende insulinanaloger i hætteglas og cylinderampuller må anvendes i insulinpumpe (18).

Siden vores første forslag til indstilling af 10. december 2019, er insulin aspart blevet markedsført som biosimilært insulin aspart – Insulin aspart "Sanofi". European Medicines Agency (EMA) beskriver Insulin aspart "Sanofi" med følgende: "*Laboratory studies comparing Insulin aspart Sanofi with NovoRapid have shown that the active substance in Insulin aspart Sanofi is highly similar to that in NovoRapid in terms of structure, purity and biological activity. Studies have also shown that giving Insulin aspart Sanofi produces similar levels of the active substance in the body to giving NovoRapid.*" (33)

Behandlingsprisen for hætteglas:

Human insulin: 6,45 kr. – 6,86 kr.

Insulin lispro: 10,17 kr.

Insulin aspart: 9,12 kr. – 9,70 kr.

Insulin glulisin 9,92 kr.

Behandlingsprisen for forfyldt pen eller cylinderampul:

Human insulin: 8,76 kr. 9,06 kr.

Insulin lispro: 9,81 kr. – 10,65 kr. Den hyppigst anvendte er Humalog KwikPen med ca. 94% af forbruget og en behandlingspris på 9,81 kr.

Insulin aspart: 6,50 kr. – 13,19 kr. Insulin aspart "Sanofi", har den laveste behandlings pris på 6,50 kr. De hyppigst anvendte er NovoRapid FlexPen og NovoRapid Penfill med ca. 95% af forbruget og en behandlingspris på henholdsvis 10,36 kr. og 9,67 kr. Behandlingsprisen for NovoRapid Flex Touch er 13,19 kr. og den hyppigst anvendte formulering af Fiasp koster 10,84 kr.

Insulin glulisin: 9,43 kr. – 9,62 kr.

I 2019 indløste ca. 4.000 personer recept på human insulin, 615 personer indløste recept på insulin lispro, knap 40.000 personer indløste recept på insulin aspart og 790 personer på insulin glulisin.

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

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

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

Ud over hætteglas, er insulin aspart markedsført som cylinderampul under handelsnavnet NovoRapid PumpCart, som kun kan anvendes i insulinpumper. Behandlingsprisen for NovoRapid PumpCart er 10,67 kr. og er dermed på niveau med insulinanalogerne i hætteglas. Vi mener således, at prisen står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi anbefaler derfor, at NovoRapid PumpCart bevarer generelt tilskud.

For så vidt angår de hurtigtvirkende insuliner i forfyldt pen og cylinderampul er der forskelle i behandlingspriserne. Behandlingsprisen er lavest for insulin aspart "Sanofi". Der er som nævnt ovenfor ingen anbefalinger for valg af hurtigtvirkende insulin i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger, og vi lægger derfor afgørende vægt på behandlingspriserne (1,2,3,4,5,6,7). På denne baggrund anbefaler vi, at insulin aspart "Sanofi" i forfyldt pen og cylinderampul bevarer generelt tilskud.

Behandlingsprisen for de øvrige forfyldte penne og cylinderampuller med hurtigtvirkende human insulin og insulinanaloger er højere end for insulin aspart "Sanofi". Det er vores vurdering, at insulinanalogerne kan betragtes som klinisk ligeværdige. For hurtigtvirkende human insulin lægger vi vægt på, at virkningsprofilen adskiller sig fra de hurtigtvirkende insulinanaloger, idet det skal tages længere tid før et måltid sammenlignet med insulinanaloger. På ovenstående baggrund mener vi, at prisen for NovoRapid FlexPen, NovoRapid Penfill, NovoRapid Flex Touch og Fiasp med insulin aspart, insulin glulisin og insulin lispro i forfyldt pen og cylinderampul og human insulin ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når de stilles over for insulin aspart "Sanofi". Vi anbefaler derfor, at det generelle tilskud til human insulin, insulin lispro, insulin glulisin og insulin aspart (Novo Rapid FlexPen, NovoRapid Penfill, NovoRapid Flex Touch, Fiasp Penfill og Fiasp FlexTouch) i cylinderampul og forfyldt pen bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, human insulin, insulin aspart (Novo Rapid FlexPen, NovoRapid Penfill og NovoRapid Flex Touch), insulin glulisin og insulin

lispro i cylinderampul og forfyldt pen opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

For patienter med præprandiale glukose værdier, som er inden for behandlingsmålet, men hvor HbA1c fortsat er for højt, anfører DES, at det postprandiale blodsukker niveau bidrager til det forhøjede HbA1c. Fiasp indeholder insulin aspart i en formulering, hvor den hypoglykæmiske effekt indtræder hurtigere end ved de øvrige produkter med insulin aspart hvilket resulterer i, at stigningen i de postprandiale glukose værdier reduceres sammenlignet med øvrige produkter. For disse patienter mener vi, at den behandlingsmæssige værdi af Fiasp står i rimeligt forhold til prisen. Vi anbefaler derfor, at Fiasp får generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes, der på grund af postprandiel hyperglykæmi ikke opnår tilfredsstillende blodsukkerkontrol ved behandling med anden hurtigvirkende insulinanalog.

#### *Ad 6, 10, 11 og 12 – Intermediært virkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger*

Denne gruppe af insuliner omfatter NPH-insulin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec, som alle er godkendt til behandling af diabetes mellitus. Lægemidlerne markedsføres alle som forfyldte penne og i cylinderampul. NPH-insulin markedsføres også i hætteglas. Den primært anvendte formulering er forfyldt pen (8,18).

Insulin glargin 100E markedsføres aktuelt under handelsnavnene ABASAGLAR, Lantus, Lantus SoloStar og Semglee og har tidligere også været markedsført under handelsnavnet Lantus Optiset, Lantus Optiset er dog fortsat omfattet af revideringen. Lægemidlerne ABASAGLAR og Semglee er biosimilære lægemidler til Lantus, og lægemidlerne er ikke i samme substitutionsgruppe. EMA anfører for Semglee, at *“Extensive laboratory studies comparing Semglee with Lantus have shown that insulin glargine in Semglee is highly similar to that in Lantus in terms of chemical structure, purity and biological activity. Additional studies showed that Semglee is absorbed into the body in the same way as the reference medicine, Lantus, and could be considered to act similarly on blood glucose”* (34). EMA anfører for ABASAGLAR *“Studies were carried out to show that the way ABASAGLAR is absorbed into the body and the way it acts on blood glucose were similar to Lantus ... ABASAGLAR has been shown to have a comparable quality, safety and effectiveness to Lantus”* (35).

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

NPH-insulin: 6,45 kr. – 6,80 kr. for hætteglas, 9,00 kr. for cylinderampul og 5,81- 10,54 kr. for forfyldt pen. Insulatard Innolet har en behandlingspris på 5,81 kr. og 2% af forbruget, mens Insulatard Flexpen, der har størstedelen af forbruget (75%), har en behandlingspris på 9,07kr. og Humulin NPH KwikPen koster 10,54 kr.

Insulin glargin 100E: Semglee 8,48 kr., Lantus 13,98 kr., Lantus SoloStar 12,20 kr., ABASAGLAR 10,76 kr. I forbindelse med høringen over vores forslag til indstilling af den 10. december 2019, har Sanofi A/S tilkendegivet en prisreduktion på Lantus Solostar og Lantus ampuller til 9,69 kr. forudsat, at lægemidlerne bevarer generelt tilskud.

Insulin glargin 300E: 11,74 – 11,80 kr.

Insulin detemir: 14,18 kr.

Insulin degludec: 13,32 kr. – 17,06 kr.

For insulin glargin 300E og insulin degludec kan der sammenlignet med insulin glargin 100E være forskelle i det antal enheder, der er nødvendig for at opnå samme glykæmiske kontrol. For insulin glargin 300E er det i produktresuméet angivet, at der skal anvendes 10-18% flere enheder ved skift fra insulin glargin 100E for at opnå samme glykæmiske kontrol (18). For insulin degludec viser studier, at der anvendes 0-12% færre enheder sammenlignet med insulin glargin 100E (26,27,20,28,29,30). Dette betyder, at sammenlignet med insulin glargin 100E er kan den reelle behandlingspris for insulin glargin 300E være 10-18% højere og for insulin degludec 0-12% lavere end angivet ovenfor.

I 2019 indløste knap 10.000 personer recept på NPH-insulin, ca. 22.000 personer indløste recept på insulin glargin 100E, ca. 11.000 personer indløste recept på insulin glargin 300E, ca. 6.500 personer indløste recept på insulin detemir og ca. 26.000 personer indløste recept på insulin degludec.

Basalinsulin er en essentiel del af insulinbehandlingen af både type 1- og type 2-diabetes. Der er ingen anbefalinger for valg af basalinsulin til type 1-diabetikere i de anvendte anbefalinger og behandlingsvejledninger, men DES anfører, at særligt de nyeste langtidsvirkende insulinanaloger kan nedsætte risikoen for, især

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

IRF rekommanderer insulin degludec og insulin glargin 100E og 300E ved behandling af patienter med type 2-diabetes. IRF anfører, at *"Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for alvorlig hypoglykæmi er klinisk relevant højere for isophaninsulin i forhold til øvrige basal insuliner. Risikoen for natlig hypoglykæmi ved stram glykæmisk kontrol til risikopatienter synes lavere for degludec 100/200 og glargin 300 sammenlignet med isophaninsulin, detemir og glargin 100. Specialistgruppen er imidlertid usikker på, om denne forskel indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes"*. På grund af manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser, er insulin detemir kun rekommanderet i særlige tilfælde, hvor de øvrige rekommanderede insuliner ikke er egnede. NPH-insulin er også rekommanderet i særlige tilfælde grundet øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med de rekommanderede langtidsvirkende insuliner jævnfør ovenstående (2). Med henvisning til ovennævnte anbefalinger vurderer vi, at det er mest rationelt at starte behandling med de billigste basalinsuliner, hvilke er Semglee, Lantus og Lantus Solostar med indhold af insulin glargin 100E. På denne baggrund anbefaler vi, at Semglee, Lantus og Lantus Solostar bevarer generelt tilskud.

Ovenstående anbefaling for Lantus og Lantus Solostar gælder under den forudsætning, at prisen er sænket til det niveau, som fremgår af høringsvaret fra Sanofi A/S af den 8. september 2020, på afgørelsestidspunktet. Skulle dette ikke være tilfældet, vil nedenstående anbefalinger for Lantus Optiset og ABASAGLAR med indhold af insulin glargin 100E også gøre sig gældende for Lantus og Lantus Solostar.

For Lantus Optiset og ABASAGLAR lægger vi vægt på, at de har en væsentligt højere behandlingspris sammenlignet med Semglee, Lantus og Lantus Solostar. Med henvisning til ovennævnte vurdering fra EMA vurderer vi, at de alle har samme behandlingsmæssige værdi, og vi mener derfor ikke, at der er behandlingsmæssige fordele, der kan begrunde den højere pris. Med henvisning hertil anbefaler vi, at det generelle tilskud til Lantus Optiset og ABASAGLAR bortfalder.

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

For NPH-insulin lægger vi vægt på, at både IRF, DES og DSAM anfører, at der er større risiko for hypoglykæmi ved behandling med NPH-insulin sammenlignet med de langtidsvirkende insulinanaloger. Hertil kommer, at behandlingsprisen for NPH-insulin i forfyldt pen, som primært anvendes Insulatard FlexPen, er højere end for det billigste langtidsvirkende insulin – Semglee og på niveau med behandlingsprisen for Lantus og Lantus Solostar<sup>15</sup>. Vi vurderer derfor, at den behandlingsmæssige værdi for NPH-insulin ikke står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter.

DES og DSAM anfører, at for patienter med steroidinduceret diabetes, hvor der behov for fast insulinbehandling, har NPH-insulin en hensigtsmæssig virkningsprofil – eventuel kombineret med hurtigtvirkende insulin. Der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser for steroidinduceret diabetes og selskabernes anbefalinger bygger derfor på konsensus og ud fra effekten af steroid på glukoseniveauet. Anbefalingerne stemmer overens med vores kliniske erfaring. NPH-insulin er endvidere fremhævet af DES og DSAM som et insulin, der er sikkert at anvende under graviditet. Behandlingsprisen for NPH-insulin er som nævnt på niveau med

---

<sup>15</sup> Efter prisreduktion som angivet i høringsvaret fra Sanofi A/S af den 8. september 2020.

behandlingsprisen for Lantus og Lantus Solostar<sup>15</sup>. Det er efter vores vurdering ikke hensigtsmæssigt, at patienter der i dag er velbehandlede på NPH-insulin, og dermed ikke har hypoglykæmiske tilfælde ved denne behandling, skal skifte til behandling til et andet insulin med samme behandlingspris.

På baggrund af ovenstående anbefaler vi, at NPH-insulin ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til *patienter med diabetes, der allerede er velbehandlede med NPH-insulin, patienter med steroidinduceret diabetes samt til behandling af diabetes i forbindelse med graviditet.*

For insulin detemir lægger vi vægt på, at IRF udelukkende rekommanderer insulin detemir i særlige tilfælde grundet manglende langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser. Hertil kommer, at behandlingsprisen for insulin detemir er væsentligt højere end for den billigste langtidsvirkende insulinanalog - Semglee. Insulin detemir er af DES og DSAM fremhævet som et af de langtidsvirkende insuliner, der er sikkert at anvende under graviditet. Det samme gør sig dog gældende for blandt andet NPH-insulin, ligesom der er erfaringer for, at insulin glargin er sikkert at anvende under graviditet. Behandlingsprisen for insulin detemir er væsentligt højere end for det billigste insulin glargin 100E samt for NPH-insulin.

På denne baggrund vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi for insulin detemir ikke står i rimeligt forhold til prisen og anbefaler derfor, at det generelle tilskud til insulin detemir bortfalder.

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

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

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

Der er aktuelt lavet to head-to-head studier mellem insulin glargin 300E og insulin degludec. BRIGHT-studiet viste, at insulin glargin 300E og insulin degludec er sammenlignelige i forhold til at reducere forekomsten af natlig hypoglykæmi, alvorlig hypoglykæmi og *overall* hypoglykæmiske tilfælde i den samlede behandlingsperiode (24). Det andet head-to-head studie, CONCLUDE, fandt ingen forskel mellem de to lægemidler i forhold til det primære endepunkt, *overall* hypoglykæmiske tilfælde i vedligeholdelsesperioden hos insulinferne type 2-diabetikere. De sekundære endepunkter blev nået (25). Det er vores vurdering, at der samlet set ikke er dokumentation for væsentlige forskelle i forekomsten af hypoglykæmi mellem insulin degludec og insulin glargin 300E.

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

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

*Patienter med type 1-diabetes med tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi*

Vi lægger vægt på, at data viser, at af nye brugere af basalinsulin med type 1-diabetes, der opstartede behandling i 2018, blev 19% opstartet i behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec, det tilsvarende tal for 2019 er 28%<sup>14</sup>. Der er tale om få nye patienter hvert år med type 1-diabetes og vi vurderer derfor, at stigningen ikke er udtryk for et irrationelt forbrug, men blot fordi mindre ændringer i antallet af type 1-diabetikere resulterer i store udsving. Endvidere viser data, at ca. 8% af de personer, der i 2019 indløste recept på insulin degludec, ikke forinden havde forsøgt behandling med anden basalinsulin (NPH-insulin, insulin glargin eller insulin detemir). Tilsvarende tal for insulin glargin 300E er ca. 13%. Vi vurderer, at dette afspejler at anvendelsen af insulin glargin 300E eller insulin degludec til patienter med type 1-diabetes i høj grad er rationel. Vi vurderer derfor, at et generelt klausuleret tilskud til patienter med type 1-diabetes med tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog ikke vil være forbundet med en risiko for anvendelse som førstevalg til patienter, som ikke tidligere er forsøgt behandlet med en anden langtidsvirkende insulinanalog med en lavere behandlingspris. I denne sammenhæng er det vores vurdering, at den behandlingsmæssige værdi for insulin glargin 300E og insulin degludec også står i rimeligt forhold til prisen, når det ordineres til patienter med LADA, da patienter med LADA i praksis behandles efter principperne for type 1-diabetikere.

### *Patienter med type 2-diabetes med tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi*

Vi vurderer, at der ved et generelt klausuleret tilskud til insulin degludec og insulin glargin 300E til patienter med type 2-diabetes med gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog vil være risiko for førstevalg til patienter, som ikke tidligere er forsøgt behandlet med en billigere langtidsvirkende insulinanalog. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data viser, at af nye brugere af basalinsulin med type 2-diabetes, der opstartede behandling i 2018, blev 45% opstartet i behandling med insulin glargin 300E eller insulin degludec, det tilsvarende tal for 2019 er 46%. Endvidere viser data, at ca. 36% af de personer, der i 2019 indløste recept på insulin degludec, ikke forinden havde forsøgt behandling med anden basalinsulin (NPH-insulin, insulin glargin eller insulin detemir). Tilsvarende tal for insulin glargin 300E er ca. 40%.<sup>16</sup> Vi lægger endvidere vægt på, at alvorlig hypoglykæmi i forbindelse med insulinbehandling af type 2-diabetes er sjælden (16). Vi vurderer derfor, at de patienter, der kunne være omfattet af en tilskudsklausul, kun udgør en mindre del af den samlede patientgruppe med type 2-diabetes i behandling med basalinsulin. Dermed er den gruppe af type 2-diabetikere, der er i risiko for uberettiget at få tilskud til insulin degludec og insulin glargin 300E, betragtelig.

På baggrund af ovenstående vurdering af risiko for anvendelse som førstevalg for henholdsvis type 1- og type 2-diabetikere samt patienter med LADA, anbefaler vi, at insulin degludec og insulin glargin 300E ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til patienter med type 1-diabetes eller LADA med gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog.

Vi mener ikke, at der foreligger ganske særlige forhold for patienter med type 2-diabetes med gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog, der kan føre til et andet resultat.

### *Ad 7, 8 og 9 - Blandingsinsuliner*

Der er tale om kombinationer af hurtigtvirkende insulin og intermedært eller langtidsvirkende insulin. Der er markedsført blandinger med human insulin, insulin lispro eller insulin aspart samt insulin aspart + insulin degludec. Lægemidlerne er alle godkendt til behandling af patienter med diabetes mellitus (18).

Behandlingspris for hætteglas (kun human insulin), forfyldt pen eller cylinderampul:

Human insulin: 6,72 kr. for hætteglas, 8,97 kr. for cylinderampul og 11,13 kr. for forfyldt pen

Insulin lispro: 12,44 kr.

Insulin aspart: 6,13 kr. – 13,72 kr.

NovoMix 30 6,13 kr. for cylinderampul og 11,31 kr. for forfyldt pen

NovoMix 50 13,67 kr.

NovoMix 70 13,72 kr.

Størstedelen af forbruget udgøres af NovoMix 30 i forfyldt pen med en behandlingspris på 11,31 kr.

Insulin aspart + insulin degludec: 24,41 kr.

<sup>16</sup> Egne beregninger baseret på tal fra Lægemiddelstatistikregisteret (opdateret 6. januar 2021) og Register over Udvalgte Kroniske Sygdomme og svære psykiske lidelser (RUKS) (opdateringsdato d. 23. august 2019), Sundhedsdatastyrelsen.



I 2019 indløste 280 personer recept på human insulin. 15 personer indløste recept på blanding med insulin lispro, ca. 6.900 indløste recept på blanding med insulin aspart og 25 personer indløste recept på kombinationen insulin aspart + insulin degludec.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Ad 13 – Kombinationer af langtidsvirkende insulinanalog og GLP-1 receptoragonist*

Lægemedlerne er en kombination af en langtidsvirkende insulinanalog og en GLP-1 receptoragonist. Lægemedlerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes mellitus for at opnå forbedret glykæmisk kontrol som supplement til andre antidiabetika (18). Der findes to markedsførte kombinationer - insulin glargin 100E + lixisenatid og insulin degludec + liraglutid. Lægemedlerne har begge generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten basalinsulin i kombination med metformin eller en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika.

Den seneste registrerede behandlingsprisen for insulin glargin 100E + lixisenatid var 33,99 kr. og 45,17 kr. afhængig af anvendt styrke og for insulin degludec + liraglutid 47,09 kr. Sidst nævnte kombination markedsføres som forfyldte penne, mens insulin glargin 100E + lixisenatid aktuelt ikke er markedsført.

Behandlingsprisen for billigste basalinsulin (Semglee med indhold af insulin glargin 100E) som enkeltstof er 8,48 kr. og behandlingsprisen for insulin degludec er 13,32 – 17,06 kr. i forfyldt pen. Liraglutid koster som enkeltstof 37,46 kr. og lixisenatid 21,12 – 32,00 kr. for de doser, der svarer til den dosis man får i kombinationsslægemedlerne sammen med 40 E insulin.

I 2019 indløste 20 personer recept på insulin glargin 100E kombineret med lixisenatid og knap 1.200 person indløste recept på insulin degludec kombineret med liraglutid.

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

DES og DSAM betragter insulin glargin 100E og insulin degludec som ligeværdige i forhold til at opnå glykæmisk kontrol (3,5). IRF rekommanderer både insulin degludec og insulin glargin 100E og anfører videre om risikoen for hypoglykæmi, at *"Risikoen for natlig hypoglykæmi ved stram glykæmisk kontrol til risikopatienter synes lavere for degludec 100/200 og glargin 300 sammenlignet med isophaninsulin, detemir og glargin 100. Specialistgruppen er imidlertid usikker på, om denne forskel indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes"* (2).

For de to GLP-1 receptoragonister, lixisenatid og liraglutid, angiver IRF, at der ses en signifikant større reduktion i HbA1c for liraglutid og andre GLP-1 receptoragonister sammenlignet med lixisenatid (2). I anbefalingerne fra DES og DSAM angives, at liraglutid er én af de GLP-1 receptoragonister med størst effekt på HbA1c (3). Det er dog angivet i IRF's præparatanmeldelse af kombinationen insulin glargin 100E + lixisenatid, at denne forskel i sænkning af HbA1c udviskes ved tillæg af insulin (31).

I vores vurdering af tilskudsstatus for kombinationen af insulin glargin 100E + lixisenatid lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for kombinationen er højere end for en kombination af de to lægemiddelstoffer som separate lægemidler. For kombinationen af de to lægemiddelstoffer er behandlingsprisen 33,99 kr. eller 45,17 kr. afhængig af anvendt styrke. For behandling med de to lægemiddelstoffer, som separate lægemidler, i samme dosis er behandlingsprisen 29,60 kr. eller 40,48 kr.

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

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

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

I vores vurdering af tilskudsstatus for kombinationen af insulin degludec + liraglutid lægger vi vægt på, at behandlingsprisen på 47,09 kr. er højere end for behandling med det billigste basalinsulin (Semglee) og liraglutid som separate lægemidler. For disse lægemidler udgør den samlede behandlingspris 43,24 kr. For patienter med behov for behandling med både et langtidsvirkende insulin og en GLP-1 receptoragonist er det derfor, efter vores vurdering, mest rationelt at behandle med disse separate lægemidler, da vi ikke mener, at der er behandlingsmæssige fordele ved insulin degludec frem for insulin glargin 100E for alle patienter.

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

Behandlingsprisen for kombinationen af insulin degludec + liraglutid på 47,09 kr. Som beskrevet i afsnittet om intermedieært virkende insulin og langtidsvirkende insuliner, side 12, mener vi, at for patienter med type 2-diabetes med tidligere gentagende tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog, kan behandling med insulin degludec være rationel. Dette gælder også for patienter med behov for kombination med en GLP-1 receptoragonist for at opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

Med henvisning hertil mener vi, at den behandlingsmæssige værdi af insulin degludec + liraglutid står i rimeligt forhold til prisen for patienter med type 2-diabetes med gentagne tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog som samtidig har behov for behandling med en GLP-1 receptoragonist for at opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Patienterne skal endvidere være i behandling med metformin og eventuelt andre orale antidiabetika.

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

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

Vi lægger endvidere vægt på, at vi anbefaler, at tilskuddet til insulin degludec som enkeltstof klausuleres til patienter med type 1-diabetes og LADA med gentagne tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog. Med henvisning hertil vurderer vi, at der er risiko for, at patienter med type 2-diabetes med tidligere gentagne tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med insulin glargin 100E, sættes direkte i behandling med kombinationen af insulin degludec + liraglutid uden først at behandle med insulin degludec alene og afklare om der kan opnås tilfredsstillende glykæmisk kontrol hermed. Det er efter vores vurdering ikke rationelt, da tilfredsstillende glykæmisk kontrol, bør opnås med så få lægemidler som muligt og med trinvis intensivering. Vi har desuden lagt vægt på, at den patientgruppe, der ville være omfattet af en eventuel tilskudsklausul, er meget lille, da kun en meget lille del af type 2-diabetikere oplever svære tilfælde af hypoglykæmi årligt i forbindelse med insulin behandling (16). Vi vurderer på den baggrund, at den patientgruppe, der vil være omfattet af en eventuel tilskudsklausul, kun udgør en lille del af den samlede patientgruppe og dermed er en betragtelig patientgruppe i risiko for uberettiget at få tilskud til kombinationen af insulin degludec + liraglutid.

På den baggrund mener vi ikke, at kombinationen af insulin degludec + liraglutid opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Vi anbefaler således, at det generelt klausuleret tilskud til kombinationen af insulin degludec + liraglutid bortfalder. Vi mener ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

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

## Afsluttende bemærkninger

Vi har i vores drøftelser lagt vægt på, at det skal være muligt at få tilskud til det behandlingsregime (basalin-insulin, basal/bolusinsulin, blandingsinsulin eller insulinpumpe), der passer bedst til den enkelte patient. Det er vores vurdering, at vores anbefalinger i denne indstilling tilgodeser langt de fleste patienters behov, samtidigt med, at anbefalingerne støtter op om et rationelt lægemiddelvalg inden for de enkelte insulingrupper. For de patienter, der ikke kan behandles med et af de lægemidler, der bevarer generelt tilskud, er der i det danske tilskudssystem mulighed for at give enkelttilskud. Vi har tillid til, at lægerne søger enkelttilskud, når det er relevant.

Vi er opmærksomme på, at behandling med insulin glargin 300E og insulin degludec kan være det rationelle valg for visse patienter med for eksempel type 2-diabetes, som har oplevet gentagne tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi ved behandling med en anden langtidsvirkende insulinanalog. Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at udarbejde vejledende kriterier for enkelttilskud til insulin glargin 300E og insulin degludec for type 2-diabetikere samt udforme et særligt ansøgningskema hertil. Det vil gøre det enklere, smidigere og hurtigere for læger at søge om enkelttilskud og for Lægemiddelstyrelsen at behandle ansøgninger om enkelttilskud til insulin glargin 300E og insulin degludec til de relevante patienter med type 2-diabetes. Patienter, der allerede har forsøgt behandling med anden langtidsvirkende insulinanalog end insulin glargin 300E og insulin degludec, og som har oplevet gentagne tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi hermed, skal ikke prøve behandlingen på ny for fortsat at kunne få tilskud. Type 1-diabetiere vil være omfattet af vores forslag til klausul og for type 2-diabetikere opfordrer vi til, at behandlende læge søger om enkelttilskud.

Vi bemærker endvidere, at Sundhedsstyrelsen har udarbejdet information om skift af langtidsvirkende insulin, som vi opfordrede til i vores første forslag til indstilling af 10. december 2019. Vi håber, at udgivelsen kan hjælpe de praktiserende læger og bidrage til en mere smidig overgangsperiode. I tillæg til dette har Danmarks Apotekerforening tilkendegivet i sit høringssvar, at apotekerne kan bidrage til information om den praktiske anvendelse af de forskellige penne.

Vi er opmærksomme på, at vores anbefalinger kan virke indgribende for nogle patienter og vi anbefaler derfor Lægemiddelstyrelsen, at ændringerne gennemføres på et hensigtsmæssigt tidspunkt for alle involverede parter og at varigheden af overgangsperioden så vidt muligt giver patienter og læger mulighed for at tage stilling til den fremtidige behandling i forbindelse med den regelmæssige lægekontakt. Vi opfordrer endvidere Lægemiddelstyrelsen til at inddrage patientforeninger og andre relevante aktører i forbindelse med informationskampagnen om deres afgørelse.

Vi anbefaler videre, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget og priserne på lægemidlerne omfattet af denne revurdering.

På nævnets vegne

Palle Mark Christensen



Formand

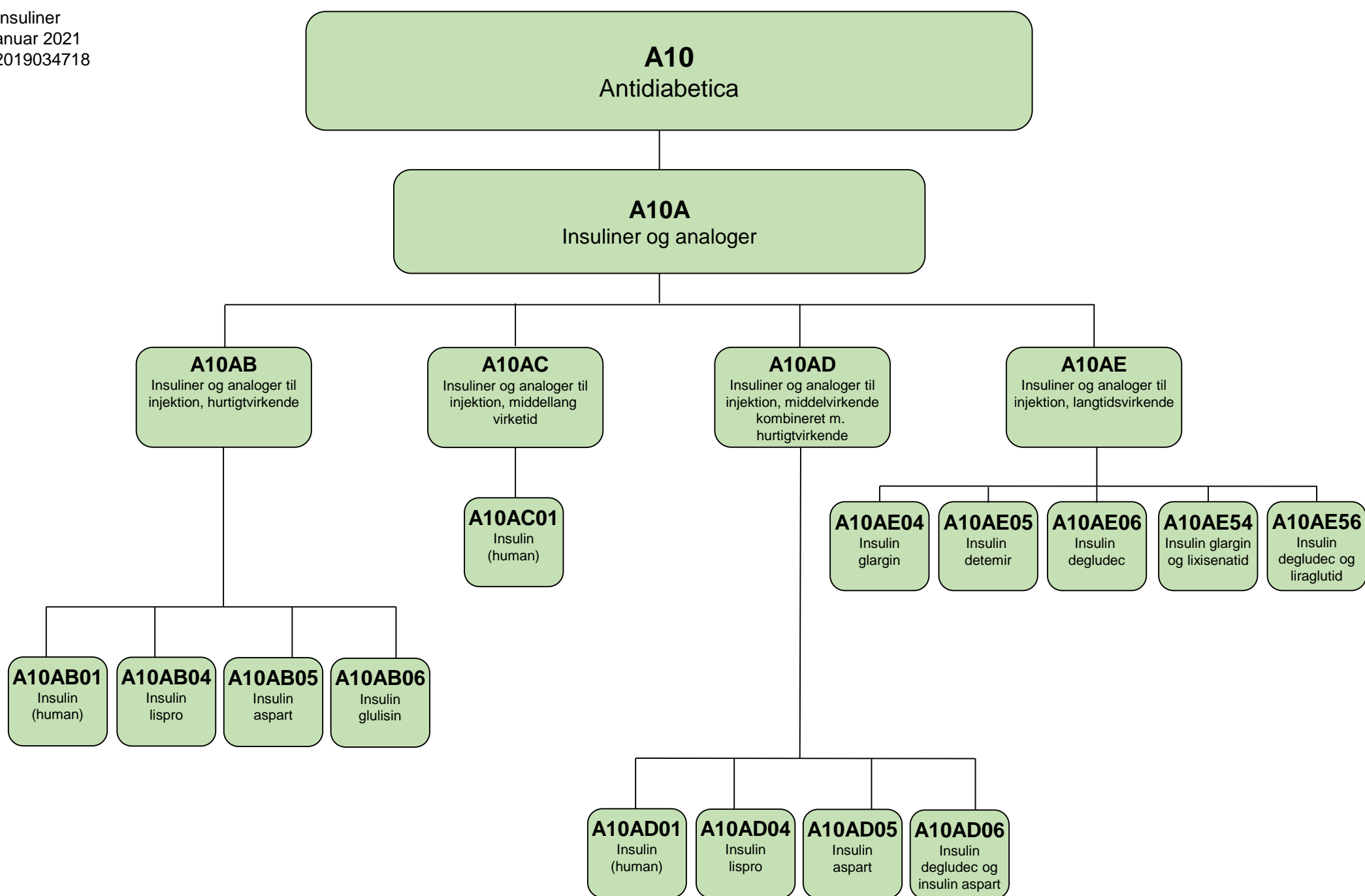
## Bilag

- A. Grafisk oversigt af 27. januar 2021 over ATC-gruppe A10A, insulin.
- B. Oversigt af 27. januar 2021 over insulin i ATC-gruppe A10A med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2017-2019.
- C. Prisoversigt af 28. januar 2021 for ATC-gruppe A10A, insulin.

- 
1. Almdal T. Type 2-diabetes. Lægehåndbogen. Opdateret 22.08.2019. Citeret 09.12.2019. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/type-2-diabetes/>
  2. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, version 2.0. Den Nationale Rekommandationsliste. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukoses%C3%A6nkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes- version-2\\_0\\_ -2020\\_.ashx?la=da&hash=3AD845688E187D3E4ED2F7211F7AE197DAD8A403](https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukoses%C3%A6nkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes- version-2_0_ -2020_.ashx?la=da&hash=3AD845688E187D3E4ED2F7211F7AE197DAD8A403)
  3. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab. Guidelines for type 2-diabetes. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. 2018 Revision. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
  4. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. 2019. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
  5. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Type 1 Diabetes Mellitus. 2019. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/type-1-diabetes-mellitus/>
  6. Almdal T, Kristensen JK, Kjeldsen HC. Type 1-diabetes. Lægehåndbogen. Opdateret 09.12.2019. Citeret 09.12.2019. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/type-1-diabetes/>
  7. Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes – opfølgning og behandling. 2019. Tilgængelig fra: [https://vejledninger.dsam.dk/media/files/19/vejledning-type-2-diabetes\\_5korr.pdf](https://vejledninger.dsam.dk/media/files/19/vejledning-type-2-diabetes_5korr.pdf)
  8. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. Tilgængelig fra: <http://www.medstat.dk>
  9. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. Tilgængelig fra: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/uks/uks01/Sider/Tabel.aspx>
  10. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med type 2-diabetes. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/131D2A3050D1488BA5D71247203A6E74.ashx>
  11. Sundhedsstyrelsen. Styrket indsats for mennesker med diabetes. Fagligt oplæg til en national handlingsplan 2017-2020. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kronisk-sygdom/~media/20532F80C337496F836778C1DBFC121A.ashx>
  12. Sundhedsstyrelsen. Notat vedrørende behandling med insulinpumper 27. januar 2012. 2012. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2012/N-O-T-A-T-VEDR%C3%98RENDE-BEHANDLING-MED-INSULINPUMPER-27,-d,-JANUAR-2012.ashx?la=da&hash=4B3B984ED1FD8522D1F6FEB37AC3F3CFB22E054D>
  13. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Diabetes og graviditet. 2020. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/diabetes-og-graviditet/>
  14. Dansk Selskab for Gastroenterologi og hepatologi. Diagnostik og behandling af kronisk pankreatitis. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.dsgh.dk/index.php/pancreas/kronisk-pankreatitis-2>

15. Almdal T, Kristensen JK, Kjeldsen HC. Hypoglykæmi ved diabetes mellitus. Lægehåndbogen. Opdateret 08.05.2019. Citeret 16.09.2019. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/hypoglykaemi-ved-diabetes-mellitus/>
16. Dansk Selskab for Almen Medicin. Insulinbehandling. 2018. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/insulin/?mode=visKapitel&cid=1283&gotoChapter=1283>
17. Dansk Endokrinologisk Selskab. Kontinuerlig glukosemåling (CGM). 2020. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/kontinuerlig-glukosemaaling-cgm-og-flash-glukosemaaling-fgm-til-boern-unge-og-voksne/>
18. European Medicines Agency. Lægemedlers produktresuméer. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname/field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine?sort=ema\\_medicine\\_title&order=asc&search\\_api\\_views\\_fulltext](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname/field/Human/ema_group_types/ema_medicine?sort=ema_medicine_title&order=asc&search_api_views_fulltext)
19. Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. Diabet Med. 2016 Apr;33(4):478-87.
20. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN basal-bolus type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med. 2013 november;30(11):1293-7
21. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. JAMA. 2017 Jul 4;318(1):33-44.
22. Díez-Fernández A, Cavero-Redondo I, Moreno-Fernández J, Pozuelo-Carrascosa DP, Garrido-Miguel M et al. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. 2019 Mar;56(3):355-364.
23. Pettus J, Gill J, Paranjape S, Stewart J, Malla S et al. Efficacy and safety of a morning injection of insulin glargine 300 units/mL versus insulin glargine 100 units/mL in adult patients with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled trial using continuous glucose monitoring. Diabetes Obes Metab. 2019 Aug;21(8):1906-1913.
24. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154.
25. Philis-Tsimikas A. et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. Diabetologia. volume 63, pages 698–710(2020)
26. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. JAMA. 2017 juli 4;318(1):45-56
27. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N England J Med. 2017 august 24;377(8): 723-732
28. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):435-46.
29. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732.
30. Dzygalo K, Golicki D, Kowalska A, Szypowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Acta Diabetol. 2015 Apr;52(2):231-8.
31. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Suliqua® (insulin glargin og lixisenatid). Præparatanmeldelse. August 2019. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/anmeldelser-af-nye-laegemidler/praeparatanmeldelser/suliqua-insulin-glargin-og-lixisenatid>

- 
32. Skift mellem basalinsuliner – en praktisk guide. Rationel Farmakoterapi 3, 2020. Sundhedsstyrelsen.  
<https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-3-2020/Skift-mellem-basalinsuliner-%E2%80%93-en-praktisk-guide>
33. European Medicines Agency. Insulin Aspart Sanofi. Overview. EMEA/H/C/005033. 2020. Tilgængelig fra  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/insulin-aspart-sanofi>
34. European Medicines Agency. Semglee (insulin glargine). Overview. EMA/57790/2018. 2018. Tilgængelig fra:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/semglee-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/semglee-epar-medicine-overview_en.pdf)
35. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Abasaglar (insulin glargine). EMA/760389/2014. 2014. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abasaglar-previously-abasria-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abasaglar-previously-abasria-epar-summary-public_en.pdf)





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

### Læsevejledning til skemaer nedenfor

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

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 25. januar 2021.

*Godkendt indikation:* Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeeer for de enkelte lægemidler<sup>1,2</sup>. Der kan være tale om en sammenskrivning.

*Udleveringsgruppe:* Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 64 i Bekendtgørelse nr. 854 om recepter og dosisdispensering af lægemidler m.v. af 19. august 2019<sup>3</sup>.

*Tilskudsstatus:* Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

*Forbrug:* Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk), og omfatter patienter i primærsektoren.

### A10A, Midler mod diabetes - Insuliner

#### A10AB – Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende

A10AB01	Insulin (human)
Lægemidler	Actrapid, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Actrapid Penfill, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Humulin Regular, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Insuman Rapid, injektionsvæske, opløsning i flerdosispen Insuman Rapid, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Insuman Rapid SoloStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 4.435 2018: 4.290 2019: 4.005

A10AB04	Insulin lispro
Lægemidler	Humalog, injektionsvæske i cylinderampul Humalog, injektionsvæske i hætteglas Humalog-Humaject, injektionsvæske, opløsning (pen) Humalog KwikPen, injektionsvæske, opløsning Humalog Pen, injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Til behandling af voksne og børn med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af normal glukose homøostase. Humalog-HumaJect er også indiceret til initial stabilisering af diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 725 2018: 670 2019: 615

A10AB05	Insulin aspart
Lægemidler	Fiasp, injektionsvæske, opløsning, hætteglas

<sup>1</sup> <http://www.produktresume.dk>

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/>

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

	Fiasp Penfil, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Fiasp FlexTouch, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Insulin aspart "Sanofi" injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Insulin aspart "Sanofi" injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Novorapid, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Novorapid FlexPen, injektionsvæske, opløsning Novorapid Flex Touch, injektionsvæske, opløsning (pen) Novorapid Penfill, injektionsvæske, opløsning (Cylinderampul) Novorapid PumpCart, injektionsvæske, opløsning (Cylinderampul)
Godkendt indikation	Er indiceret til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 1 år og opefter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 36.740 2018: 38.500 2019: 39.565

<b>A10AB06</b>	<b>Insulin glulisin</b>
Lægemidler	Apidra, injektionsvæske, opløsning i hætteglas Apidra, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Apidra SoloStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Til behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 830 2018: 810 2019: 790

#### **A10AC – Insuliner og analoger til injektion, middellang virketid**

<b>A10AC01</b>	<b>Insulin (human)</b>
Lægemidler	Humulin NPH, injektionsvæske, suspension, hætteglas Humulin NPH KwikPen, injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard, injektionsvæske, suspension, hætteglas Insulatard FlexPen, injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard InnoLet, injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard Penfill, injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal, injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal, injektionsvæske, suspension, flerdosispen
Godkendt indikation	Insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 14.670 2018: 12.000 2019: 9.640



A10AD06	Insulin degludec og insulin aspart
Lægemidler	Ryzodeg 100 Flextouch, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Ryzodeg 100 Penfill, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 2 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 25 2018: 30 2019: 25

#### A10AE – Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende

A10AE04	Insulin glargin
Lægemidler	Abasaglar KwikPen, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Lantus, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Lantus Optiset, injektionsvæske, opløsning, enkelt-dosisbeholder (pen) Lantus Solo Star, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Semglee, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Toujeo DoubleStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Toujeo SoloStar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 2 år og opefter.  Lantus Optiset: Til behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.  Toujeo: Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 6 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud Lantus Optiset, ingen tilskud (er udgået i 21-07-2014)
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 32.285 2018: 32.355 2019: 32.900

A10AE05	Insulin detemir
Lægemidler	Levemir, injektionsvæske, opløsning i cylinderampul Levemir, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 1 år og opefter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 10.470 2018: 8.220 2019: 6.555

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

Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 17.525 2018: 22.800 2019: 26.090
---------------------------------------	--

<b>A10AE54</b>	<b>Insulin glargin og lixisenatid</b>
Lægemidler	Suliqua, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Suliqua er i kombination med metformin indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin alene eller i kombination med et andet oralt glucosesænkende lægemiddel eller basalinsulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• basal insulin i kombination med metformin eller</li> <li>• en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika</li> </ul>
Forbrug (antal personer i behandling)	Markedsført 1. januar 2018 2018: 15 2019: 20

<b>A10AE56</b>	<b>Insulin degludec og liraglutid</b>
Lægemidler	Xultophy, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Xultophy er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus for at opnå forbedret glykæmisk kontrol, i tillæg til kost og motion, som supplement til andre orale lægemidler til behandling af diabetes.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med enten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• basal insulin i kombination med metformin eller</li> <li>• en GLP-1 analog i kombination med metformin og andre orale antidiabetika</li> </ul>
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 810 2018: 1.235 2019: 1.185

## Prisoversigt for antidiabetika i ATC-gruppe A10A og A10BJ

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

**Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 16/11 - 2020 til 25/1 - 2021)**

1. ATC	2. Lægemedelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis	4. Lægemedelform	5. Styrke(r)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris (per døgn) (kr.)
<b>A10AB Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende</b>						
A10AB01	Insulin (human) (Actrapid®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	17,15	6,86
	(Humulin Regular®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,12	6,45
	(Actrapid Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 IE/ml	22,65	9,06
	(Insuman Rapid SoloStar	40 E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	21,91	8,76
A10AB04	Insulin lispro (Humalog®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,42	10,17
	(Humalog®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	26,62	10,65
	(Humalog KwikPen®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	24,52	9,81
A10AB05	Insulin aspart (Novorapid®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	24,26	9,70
	(Fiasp®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	22,81	9,12
	(Novorapid Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	24,17	9,67
	(Novorapid PumpCart®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	26,67	10,67
	(Fiasp Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	27,54	11,02
	(Insulin aspart "Sanofi"®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	16,25	6,50
	(Novorapid FlexPen®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	25,89	10,36
	(Novorapid Flex Touch®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	32,97	13,19
	(Fiasp FlexTouch®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	27,11	10,84
	(Insulin aspart "Sanofi"®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	16,25	6,50
A10AB06	Insulin glulisin (Adipra®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	24,80	9,92
	(Apidra®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 E/ml	24,05	9,62
	(Apidra SoloStar®)	40 E	Inj.væske, pen	100 E/ml	23,58	9,43
<b>A10AC Insuliner og analoger til injektion, intermediært virkende</b>						
A10AC01	Insulin (human)(Insulatard®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,99	6,80
	(Humulin NPH®)	40 E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,12	6,45
	(Insulatard Penfill®)	40 E	Inj.væske, amp.	100 IE/ml	22,51	9,00

	(Insulatard FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	22,68	9,07
	(Insulatard InnoLet®)	40	E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	14,52	5,81
	(Humulin NPH KwikPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	26,35	10,54
<b>A10AD Insuliner og analoger til injektion, intermediært virkende eller langtidsvirkende kombineret med hurtigtvirkende</b>							
A10AD01	Insulin (human)(Mixtard 300)	40	E	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,81	6,72
	(Mixtard 30 Penfill®)	40	E	Inj.væske, amp	100 IE/ml	22,42	8,97
	(Mixtard 30 InnoLet®)	40	E	Inj.væske, pen	100 IE/ml	27,83	11,13
A10AD04	Insulin lispro	40	E	Inj.væske, pen	100 E/ml	31,09	12,44
A10AD05	Insulin aspart (Novomix 30)	40	E	Inj.væske, amp	100 E/ml	28,28	11,31
	(Novomix 30 FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100 E/ml	15,33	6,13
	(Novomix 50 FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100 E/ml	34,17	13,67
	(Novomix 70 FlexPen®)	40	E	Inj.væske, pen	100 E/ml	34,31	13,72
A10AD06	Insulin degludec + aspart	40	E	Inj.væske, amp	100 E/ml	61,02	24,41
	(Ryzodeg 100 Flextouch®)	40	E	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	61,02	24,41
<b>A10AE Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende</b>							
A10AE04	Ins. glargin (Semglee®)	40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, opl., pen	100 E/ml	21,2	8,48
	(Lantus®)	40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, opl., amp.	100 E/ml	34,94	13,98
	(Lantus Solo Star®)	40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, opl., pen	100 E/ml	30,50	12,20
	(Abasaglar KwikPen®)	40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, opl., pen	100 E/ml	26,91	10,76
	(Toujeo®)	40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, endos.	300 E/ml	88,49 - 88,08	11,80 - 11,74
A10AE05	Insulin detemir	40	E	<sup>2</sup> Inj.væske, amp.	100 E/ml	35,45	14,18
		40	E	<sup>2</sup> Inj.væske, pen	100 E/ml	35,45	14,18
A10AE06	Insulin degludec	40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, amp	100 E/ml	34,19	13,68
		40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, pen	100 E/ml	42,65	17,06
		40	E	<sup>1</sup> Inj.væske, pen	200 E/ml	66,62	13,32
A10AE54	Ins. glargin + lixisenatid	40	E	Inj.væske opl., pen	100E+33/50µg <sup>4</sup>	84,97 / 112,92	33,99 - 45,17
A10AE56	Ins. degludec + Liraglutid	40	E	Inj.væske opl., pen	100 E + 3,6 mg/ml	117,72	47,09
A10BJ02	Liraglutid	1,44		<sup>3</sup> Inj.væske opl., pen	6 mg/ml	156,07	37,46
A10BJ03	Lixisenatid	13,2 - 20		<sup>3</sup> Inj.væske opl., pen	10 / 20 µg <sup>5</sup>	471,10 / 448,03	21,12 - 32,00

**Noter/forklaringer:**

1	Rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste
---	--

2	Rekommanderet i særlige tilfælde i den Nationale Rekommandationsliste
3	Dosering, der svarer til 40 E insulin i kombinationslægemidlet. For lixisenatid er vedligeholdelsesstyrken 20 µg brugt.
4	Senest markedsført i prisperioden, der startede 1. juni 2020. Denne pris er anvendt
5	Senest markedsført i prisperioden, der startede 7. september 2020. Denne pris er anvendt.