

## **Svar på Medicintilskudsnevnets høring over nævnets forslag til indstilling af 24. november 2022 om tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes – eksklusive insuliner**

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

AstraZeneca

Boehringer Ingelheim

Danmarks Apotekerforening

Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Selskab For Almen Medicin

Dansk Stroke Selskab og Dansk Neurologisk Selskab (et fælles høringssvar)

Diabetesforeningen

Lægemiddelindustriforeningen

Medicinrådet

Novo Nordisk

**Medicintilskudsnevnet, den 20. marts 2023**

**Medicintilskudsnet**

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Sendt via mail til [medicintilskudsnaevnet@dkma.dk](mailto:medicintilskudsnaevnet@dkma.dk)

26 februar 2023

**Høring - Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler der anvendes i behandlingen af diabetes – eksklusive insuliner**

Lægemiddelstyrelsen har den 24. november 2022 oplyst, at man i 2023 påbegynder revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler der anvendes i behandlingen af diabetes – eksklusive insuliner. AstraZeneca takker for muligheden for at afgive sit bidrag til revurderingen.

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

**Opsummering**

AstraZeneca vil gerne starte med at anerkende Medicintilskudsnetts indstilling til Lægemiddelstyrelsen, som overvejende følger retningslinjen fra DES/DSAM samt Medicinrådets og Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) indstillinger.<sup>1,2,3,4</sup> AstraZeneca er derfor enig i Medicintilskudsnetts indstilling.

AstraZeneca støtter derfor også op om det nye forslag til ændret tilskudsklausul for GLP-1-analogerne, da denne tydeliggør den anbefalede behandlingssekvens på bedre vis end den nuværende klausul.

Revurderingen af tilskudsstatus indenfor DPP-IV hæmmer-området er forventet på grund af patentudløbet på Januvia (sitagliptin) og AstraZeneca accepterer derfor indstillingerne inden for denne klasse.

\*Bydureon er udgået af [medicinpriser.dk](http://medicinpriser.dk) den 26.12.2022

## Kommentarer til specifikke afsnit i dokumentet

### **Kommentarer til punktet ”Glukosesænkende behandling af type 2-diabetes”**

På side 8-9 under beskrivelse af ”Andet valg” nævner Medicintilskudsnavnet indledningsvis SGLT-2-hæmmernes positive effekt på mortalitet ved hjertesvigt, men det nævnes ikke under nyresygdom. AstraZeneca ønsker derfor at understrege at SGLT-2-hæmmeren dapagliflozin også har en veldokumenteret mortalitetsgevinst blandt patienter med kronisk nyresygdom (både med og uden diabetes)<sup>5,6</sup>

### **Kommentarer til punktet ”Overordnede synspunkter”**

AstraZeneca er ikke enig i, at en SGLT-2-hæmmer ikke skal vælges først på grund af nedsat nyrefunktion. I stedet burde SGLT-2-hæmmere fortsat være førstevalg af hensyn til nyrene jf. KDIGO 2022 diabetes update + SGLT-2-hæmmer guideline ved type 2 diabetes fra Dansk Endokrinologisk Selskab.<sup>7,8</sup> SGLT-2-hæmmer skal jo netop gives til disse patienter, men ikke, hvis der er behov for glykæmisk regulering. Det bør i stedet indskrives, at de ikke kan anvendes til glykæmisk regulering ved nedsat nyrefunktion, men at SGLT-2-hæmmer er vigtige for den organbeskyttende virkning. I EMAs SmPC for dapagliflozin står der følgende vedrørende nedsat nyrefunktion: ”Særlige patientgrupper nedsat nyrefunktion: Det er ikke nødvendigt at justere dosis baseret på nyrefunktionen. På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at initiere behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min”.<sup>9</sup>

### **Kommentar til punktet ”Ad 1 – Lægemidler med indhold af metformin”**

Under dette punkt argumenteres der for, at behandling med metformin sker i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. Hertil ønsker AstraZeneca at gøre opmærksom på, at Dansk Endokrinologisk Selskab i nogle situationer siger at SGLT-2-hæmmer skal anvendes før metformin (ved nyresygdom, hjertesvigt og hjerte-kar-sygdom). I deres seneste NBV skriver de at SGLT-2-hæmmer/GLP-1 receptor agonist behandling ikke må forsinkes af optitrering af metformin.<sup>10</sup>

### **Kommentarer til punktet: ”Overordnet vurdering af GLP-1-analoger”**

Her nævnes igen at ”en SGLT-2-hæmmer” ikke kan anvendes på grund af nedsat nyrefunktion”, hvor AstraZeneca igen vil referere til KDIGO 2023 + SGLT-2-hæmmer guidelines ved type 2-diabetes fra Dansk Endokrinologisk Selskab jf. tidligere afsnit.

## Konklusion

Overordnet så er AstraZeneca enig i Medicintilskudsnavnets indstilling. I tilfælde hvor vi mener, at indstillingen enten afviger fra guidelines eller dapagliflozins indikation/SmPC, er det blevet påpeget ud fra det enkelte afsnit i indstillingen.

Med venlig hilsen



Søren Clausen – Market Access Head  
AstraZeneca A/S



Bianca Kennedy Hall – Market Access Manager  
AstraZeneca A/S

## Referencer

1. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). 2022. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/fbv-t2dm/>.
2. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes. Version 1.2. 2022. Tilgængelig fra <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/type-2-diabetes>.
3. Farmakologisk glukosebehandling af type 2-diabetes i almen praksis. Rationel Farmakoterapi. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-10-2020>.
4. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes. Version 1.0. 2021. Tilgængelig fra <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/type-2-diabetes>
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
6. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46.
7. SGLT2-hæmning ved kronisk nyresygdom uden diabetes mellitus. Dansk Nefrologisk Selskab. 2021. Tilgængelig fra: [https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/sqgt2i\\_ckd\\_uden\\_dm/](https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/sqgt2i_ckd_uden_dm/)
8. KIDIGO 2022 Diabetes in CKD Guideline. 2022. Tilgængelig fra: <https://kdiqo.org/guidelines/diabetes-ckd/>
9. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Forxiga. 2023
10. Type 2 Diabetes. NBV fra Dansk Endokrinologisk Selskab. Oktober 2022 Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>

Lægemiddelstyrelsen  
Att: Medicintilskuds nævnet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S



Boehringer Ingelheim  
Danmark A/S

Human Pharma

20. februar 2023

### **Synspunkter vedr. Medicintilskuds nævnets forslag til tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes – eksklusive insulin**

Lægemiddelstyrelsen har i november 2022 udsendt høring over Medicintilskuds nævnets forslag til tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes – eksklusive insulin. Boehringer Ingelheim Danmark A/S takker for muligheden for at bidrage med nedenstående synspunkter.

Boehringer Ingelheim finder overordnet, at det fremsendte forslag til omlægning af tilskudsstatus falder i tråd med danske nationale guidelines samt med princippet om rationel farmakoterapi, hvor effekt, bivirkning og pris er de bærende elementer i valget af farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

#### **Boehringer Ingelheims diabetes portefølje**

Boehringer Ingelheim markedsfører følgende præparater:

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

#### **Kliniske guidelines**

Siden opstarten af revurderingsprocessen for lægemidler til behandling af diabetes i 2019 er der tilkommet nye data fra klinisk randomiserede studier, der har ført til opdateringer af både danske og internationale guidelines. På baggrund af evidens er der således sket et paradigmeskifte i behandlingen af type 2-diabetes, gående fra et glucosecentreret fokus til et stærkt fokus på organbeskyttelse i den farmakologiske behandlingen.

**Pia Høy Holmgaard**

Mobil +45 2272 4967

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

Weidekampsgade 14  
DK-2300 København S  
Telefon +45 39 15 88 88  
Telefax +45 39 15 89 89  
[boehringer-ingelheim.dk](http://boehringer-ingelheim.dk)

For revurdering af tilskud i Danmark er det relevant at inddrage de danske nationale guidelines i form af ”Farmakologisk behandling af type 2-diabetes” fra Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin<sup>1</sup> - opdateret i 2022, samt den senest opdaterede ”National Behandlingsvejledning type 2-diabetes” fra Dansk Endokrinologisk Selskab<sup>2</sup> - opdateret i 2022 efter udgivelsen af ADA/EASD consensus report.

I begge vejledninger identificeres 5 centrale subgrupper af personer med type 2-diabetes svarende til:

- Type 2-diabetes med < 3 risikofaktorer
- Type 2-diabetes med  $\geq$  3 risikofaktorer
- Type 2-diabetes med hjertekarsygdom
- Type 2-diabetes med hjertesvigt
- Type 2-diabetes med nyresygdom

De samme fem subgrupper danner udgangspunkt for Medicinrådets Behandlingsvejledning<sup>3</sup> samt den efterfølgende Lægemiddelrekommandation<sup>4</sup>, hvor pris indgår som endnu en faktor for valget af farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

I Medicinrådets Lægemiddelrekommandation angives klare anbefalinger til brugen af SGLT2-hæmmere før GLP1-analoger for alle 5 subgrupper. For gruppen af personer med type 2-diabetes med < 3 risikofaktorer er DPP4-hæmmere og SU ligeledes anbefalet før GLP1-analoger.

### **Sundhedsøkonomiske aspekter**

Medicinrådet har i deres lægemiddelrekommandation ikke benyttet sig af sundhedsøkonomiske analyser, da effekten af SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger anses for ligeværdige.

I samarbejde med akademiske partnere har Boehringer Ingelheim belyst de sundhedsøkonomiske aspekter i valget mellem SGLT2-hæmmer klassen,

---

<sup>1</sup> [Farmakologisk behandling af type 2-diabetes - DSAM Vejledninger](#)

<sup>2</sup> [Type 2 Diabetes - Dansk Endokrinologisk Selskab \(endocrinology.dk\)](#)

<sup>3</sup> [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. antidiabetika til type 2-diabetes-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)

<sup>4</sup> [Medicinrådets lægemiddelrek. vedr. antidiabetika til type 2-diabetes-vers. 1.2 \(medicinraadet.dk\)](#)

repræsenteret ved Jardiance® (empagliflozin), sammenlignet med GLP1-analog klassen i en række cost-effectiveness analyser.<sup>5 6 7</sup>

Konklusionen på de sundhedsøkonomiske analyser er, at ingen af de udvalgte GLP1-analoger (liraglutide, oral semaglutide og subcutan semaglutide) er cost-effective sammenlignet med Jardiance® (empagliflozin).

En vigtig antagelse i de nævnte analyser er, at patienterne forbliver i den valgte farmakologiske behandling i analyseperioden, da effekterne af lægemidlerne medregnes for hele analyseperioden, ligesom det normalt sker i sundhedsøkonomiske analyser.

De sundhedsøkonomiske aspekter i valget mellem SGLT2-hæmmerne og GLP1-analogerne er ligeledes undersøgt i et dansk registerstudie.<sup>8</sup> I dette landsdækkende befolkningsbaserede kohortestudie var de gennemsnitlige sundhedsomkostninger efter lægemiddelinitiering og under behandling, med en gennemsnitlig opfølgningstid på ca 12 måneder, lavere for Jardiance® (empagliflozin)-brugere end for GLP1-analog-brugere, drevet af den lavere lægemiddelomkostninger for Jardiance® (empagliflozin).

Ovenstående sundhedsøkonomiske analyser understøtter det fremlagte forslag til tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes – eksklusive insulinere fra Medicintilskudsnet. Vi vedhæfter analyserne til orientering og ikke med henblik på sagsbehandling.

### **Udvikling i forbruget**

Fra 2005 til 2021 er forbruget af lægemidler til behandling af diabetes eksklusiv insulinere steget. Denne stigning skal sammeholdes med en stigning i antallet af personer med type 2-diabetes, et ønske om mere intensiv behandling af type 2-diabetes, samt en længere livslængde for personer med type 2-diabetes.<sup>9</sup>

Den demografiske udvikling betyder, at der skal træffes økonomisk bæredygtige valg i den farmakologiske behandling af type 2-diabetes.

---

<sup>5</sup> [The Cost-Effectiveness of Empagliflozin Versus Liraglutide Treatment in People with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease | SpringerLink](#)

<sup>6</sup> [The cost-effectiveness of oral semaglutide versus empagliflozin in Type 2 diabetes in Denmark \(becarispublishing.com\)](#)

<sup>7</sup> [The Cost-Effectiveness of Subcutaneous Semaglutide Versus Empagliflozin in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone in Denmark | SpringerLink](#)

<sup>8</sup> [Healthcare Resource Utilization and Costs for Empagliflozin Versus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Routine Clinical Care in Denmark | SpringerLink](#)

<sup>9</sup> [Changes in the use of glucose-lowering drugs: A Danish nationwide study - Pottegård - Diabetes, Obesity and Metabolism - Wiley Online Library](#)

At almen praksis har en absolut central rolle i behandlingen af type 2-diabetes ses ved, at 88% af receptudskrivninger på lægemidler til behandling af diabetes varetages af praktiserende læger. Netop i almen praksis bemærkes det, at GLP1-analoger udgør 20% af alle førstelinje behandlinger i 2021.<sup>10</sup>

For hospitalslægerne udgør SGLT2-hæmmerne 59% af alle førstelinje behandlinger i 2021, hvilket kan forklares med indikationsudvidelser for SGLT2-hæmmerne for hjertesvigt og kronisk nyresygdom.<sup>11</sup>

### **Klinisk praksis**

Boehringer Ingelheim bakker op om muligheden for individuel behandling af personer med type 2-diabetes i klinisk praksis.

Samtidig støtter vi også princippet om ikke at skifte velbehandlede patienter. Både ud fra et patientperspektiv, hvor det altid er forbundet med gener for den enkelte at skifte behandling, samt et hensyn til et sundhedsvæsen, der i forvejen er presset på tidsmæssige ressourcer. Et princip, der også bør indgå i en revurdering af tilskud.

På trods af klare guidelines og vejledninger, er der fortsat mange personer med type 2-diabetes og komorbiditet, der ikke modtager optimal behandling i klinisk praksis. Som eksempel er andelen af patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom, der starter hjertebeskyttende behandling med enten en SGLT2-hæmmer eller en GLP1-analog, fortsat lav indenfor to år efter dobbeltdiagnosen, når man ser på danske registerdata fra 2018.<sup>12</sup>

Guidelines skal derfor afspejles i tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes for at sikre implementering af organbeskyttende behandling til gavn for personer med type 2-diabetes. Vi bifalder, at det sker i Medicintilskudsnetnets forslag.

### **Perspektiver**

Boehringer Ingelheim mener, at tilskudsstatus med eventuel tilhørende klausul for de enkelte lægemidler er et vigtigt beslutningsstøttende element for almen praksis i valget af diabeteslægemidler på tværs af lægemiddelklasserne. Af denne grund er det vigtigt med klart formulerede klausultekster, der tydeligt angiver indenfor hvilke rammer et lægemiddel kan anvendes, for at opnå målet om rationel farmakoterapi.

---

<sup>10</sup> Ibid

<sup>11</sup> Ibid

<sup>12</sup> [Real-world use of cardioprotective glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A Danish nationwide cohort study, 2012 to 2019 - Funck - 2021 - Diabetes, Obesity and Metabolism - Wiley Online Library](#)



Desuden henvises til Boehringer Ingelheims initielle bidrag til revurderingen af tilskudsstatus for diabetes lægemidler indsendt d. 14. juni 2019.

Som det fremgår af ovenstående, finder Boehringer Ingelheim, at Medicintilskudsnevntes forslag til omlægning af tilskudsstatus afspejler danske nationale guidelines samt et mål om rationel farmakoterapi. Vi står naturligvis til rådighed til besvarelse af eventuelle spørgsmål på telefon 22724967 eller mail [pia.holmgaard@boehringer-ingelheim.com](mailto:pia.holmgaard@boehringer-ingelheim.com)

Med venlig hilsen

**Boehringer Ingelheim Danmark A/S**

DocuSigned by:

*Ditte Marie Møller*

87DAAE5BA82E4CD...

Ditte Nue Møller  
Medical Manager

DocuSigned by:

*Pia Holmgaard*

4FA6D9D978F045D...

Pia Høy Holmgaard  
Market Access Manager

Medicintilskudsnet  
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

22-02-2023  
GHE/GHE/610/00005

## **Høringsvar til forslag til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes, eksklusiv insulin**

Medicintilskudsnet har sendt sit forslag til anbefalinger vedrørende fremtidig tilskudsstatus for antidiabetika i høring.

Apotekerforeningens bemærkninger til forslaget retter sig primært mod behovet for forståelig information til lægemiddelbrugerne, samt tiltag, som skal minimere risikoen for fejlmedicinering ved skift af lægemiddel.

Styrelsen for Patientsikkerhed har udpeget antidiabetika, herunder insulin, som et af syv risikosituationslægemidler<sup>1</sup>. Selvom det ved denne tilskudsændring er relativt få patienter, som berøres, så er det vores vurdering, at der også denne gang er behov for særligt målrettet information. Vi anbefaler derfor, at Lægemiddelstyrelsen udgiver patientrettede vejledninger på relevante sprog.

### *Ophørt behandling skal seponeres og recepter fjernes fra FMK*

Til trods for en ny opsætning i FMK, som automatisk fjerner recepter ved seponering, er Apotekerforeningen fortsat bekymret for, om den afsluttede behandling bliver seponeret korrekt. Det er vigtigt, at den ophørte behandling seponeres, så recepten også forsvinder. Hvis behandlingen blot pauseres, vil det fortsat være muligt for patienten at få lægemidlet udleveret på apoteket på eksisterende recepter. Vi har derfor en bekymring for, at der kan ske forveksling mellem de nye og den afsluttede lægemidler, hvis der findes recepter på begge typer lægemidler.

Informationsmaterialet til lægerne bør derfor tydeligt gøre lægerne opmærksomme på, at ophørt behandling skal seponeres i FMK.

Som ved tidligere tilskudsomlægninger er apotekerne også ved denne klar til at informere både patienter, pårørende og relevante sundhedsprofessionelle om ændringerne, og til at oplyse om mulighederne for tilskud eller omlægning af behandlingen. Vi opfordrer igen til, at eventuelle ændringer varsles i god tid, og gennemføres på et tidspunkt, hvor der forud har været passende tid til, at patienter og læger har mulighed for at drøfte konsekvenserne og tilpasse sig ændringerne.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner  
Tilskudskonsulent

---

<sup>1</sup> <https://stps.dk/da/laering/risikoomraader/risikosituationslaegemidler/>

## Høring over Medicintilskuds nævnets anbefalinger til "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes - eksklusive insulin'er"

### Høringssvar fra Dansk Endokrinologisk Selskab:

Dansk Endokrinologisk Selskab takker for muligheden for at afgive et høringssvar og støtter tiltag, der kan bidrage til rationel brug af antidiabetika i klinisk praksis.

1. DES har en elektronisk opdatering af "Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2022" (<https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>) hvor der er sket et par vigtige ændringer. Disse har ikke indflydelse på tilskudsstatus, men vil medføre justering af udkastets "baggrundsmateriale":
  - a. I stedet for begreberne "nefropati" og "diabetisk nyresygdom" benyttes begrebet "kronisk nyresygdom, som defineres som nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) og/eller albuminuri (≥ 30 mg/g).
  - b. Mikroalbuminuri er fjernet som selvstændig risikofaktor for "højrisikopatienterne", da dette nu er en del af kronisk nyresygdom.
  - c. Algoritmen er justeret, så der i gruppen af personer med diabetes og etablerede senkomplikationer (hjerte-karsygdom/hjertesvigt/nyresygdom) anbefales initiering af SGLT-2 hæmmer eller GLP-1 RA før iværksættelse af metformin: "Ved hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt eller nyresygdom er det dog vigtigt, at implementering af SGLT-2-hæmmer/GLP-1 RA ikke forsinkes af optitrering af metformin. Her kan metformin tillægges efter initiering af SGLT-2 hæmmer/GLP-1 RA." (revideret algoritme er vedlagt i power point version).
  - d. eGFR grænsen for brug af SGLT-2 hæmmer er nu 20 ml/min (i stedet for anførte 25 ml/min).
2. Tilskudsklausul anbefales i øvrigt omformuleret, da det kan misforstås som om SGLT-2-hæmmer *ikke* kan anvendes på grund af nedsat nyrefunktion, med samtidig hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom.

3. Det kan virke forvirrende, at udvalgte præparater har forskelligt tilskud alt efter, om de optræder isoleret eller som kombinationspræparater. Det fremhæves, at inkongruens skyldes forskellig pris for enkelt- og kombinationspræparater, men fra et klinisk synspunkt er det ulogisk og svært at huske at:
  - a. Vildagliptin alene ikke får generelt tilskud, men kombinationen med metformin+vildagliptin opnår generelt tilskud.
  - b. Canagliflozin får generelt tilskud, mens metformin+canagliflozin ikke får generelt tilskud
  - c. Dulaglutid 1,5 mg får generelt tilskud, mens den lavere dosis 0,75 mg (som jo benyttes i forbindelse med optitrering) ikke gør. Ønske om, at dulaglutid 0,75 mg i det mindste får "klausuleret tilskud" på linje med de øvrige GLP-1 RA
  
4. Det bemærkes, at linagliptin, den eneste ikke-renalt udskilte DPP-4, mister generelt tilskud. Den kan have sin berettigelse hos ældre patienter med aftagende nyrefunktion og/eller behov for glukosesænkende behandling med kun få bivirkninger og hvor man kan være usikker på, om klinikere formår at dosis-nedjustere andre DPP-4-hæmmere i takt med tiltagende nyresvigt. Der ønskes af denne grund mulighed for klausuleret tilskud til dette præparat.
  
5. Det bemærkes, at det i tilskudsklausulen for GLP-1 RA forudsættes, at patienter med utilfredsstillende glykæmisk kontrol bør afprøve SGLT-2 hæmmer, inden GLP-1 RA afprøves. Patienter med type 2 diabetes og overvægt kan have glæde af det GLP-1 RA inducerede vægttab, som synes at være større for GLP-1 RA (gennemsnitlig 5-6 kg sammenlignet med placebo) sammenlignet med SGLT-2 hæmmere (gennemsnit 2-3 kg sammenlignet med placebo). Dette vil formodentlig resultere i, at en del patienter med overvægt vil ende i tre-stofsbehandling med metformin + SGLT-2 hæmmer + GLP-1 RA, alene på grund af utilfredsstillende vægttab på metformin + SGLT-2-hæmmer. Dette vil betyde en øget økonomisk omkostning.

Vi vil foreslå, at der for patienter med betydelig svær overvægt (f.eks. grad II + III svær overvægt, sv.t. BMI > 35) kan ske en undtagelse fra kravet om at afprøve en SGLT-2-hæmmer først.

Subgruppeanalyser af SUSTAIN-studierne (semaglutid) har vist, at der blandt patienter med svær overvægt (baseline BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) var en større andel af patienter, som opnåede  $\geq 5\%$  vægttab (hhv. 30% til 49% og 47% til 68% af dem, som fik semaglutid 0,5 og 1,0 mg, i fht. 6% til 27% som fik øvrige antidiabetika. Det tyder således på, at denne undergruppe af svært overvægtige har større

effekt af GLP-1 RA behandling end gruppen med type-2 diabetes som helhed. (kilde: Ahrén B, et al. Diabetes, Obes Metab. 2018;20(9):2210–9). Derfor bør klausuleret tilskud opretholdes til personer med svær overvægt, diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol.

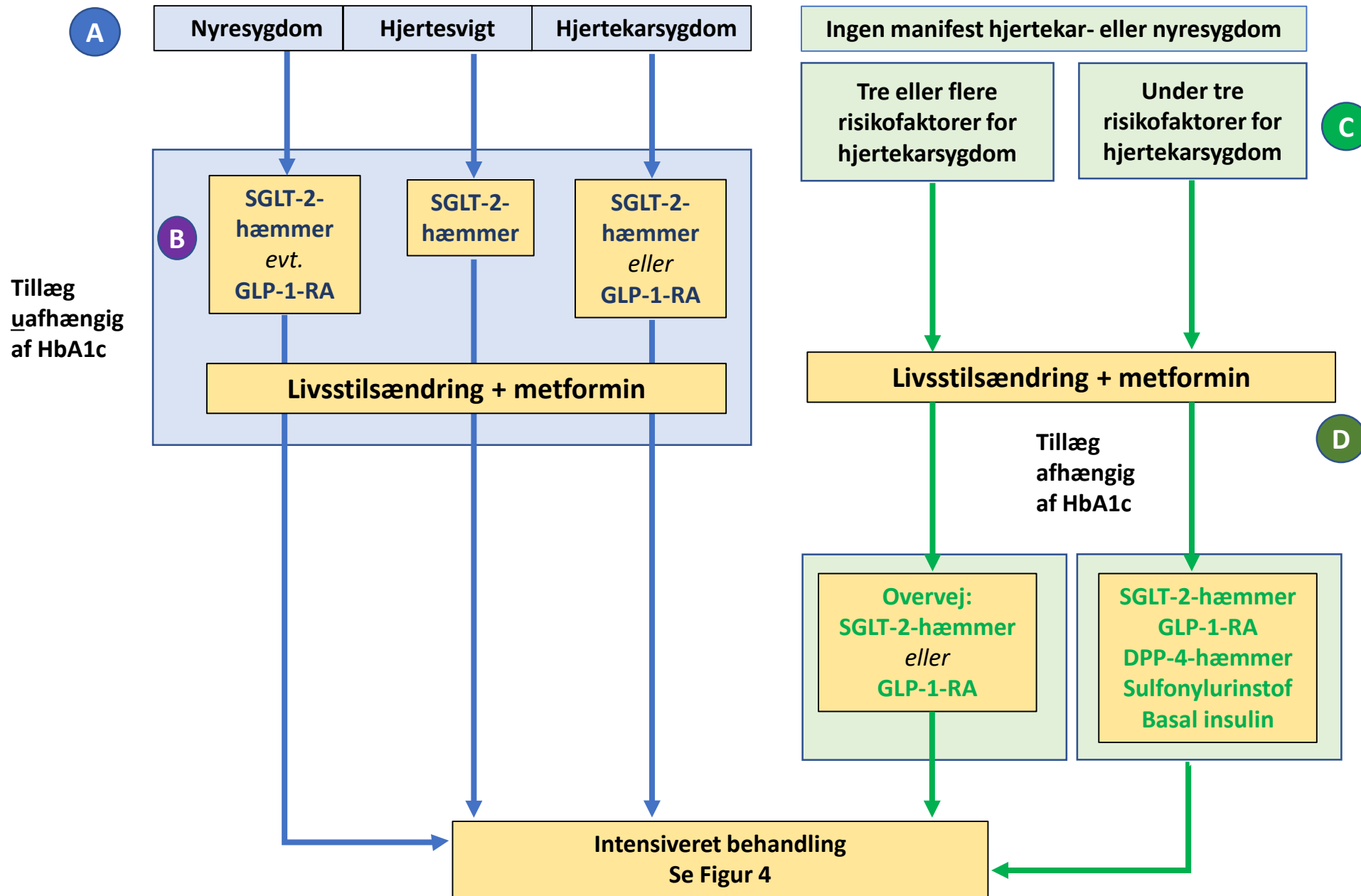
Ovenstående ændringer betyder, at vi foreslår følgende ændring i tilskudsklausulen for GLP-1RA:

**”Patienter med type-2 diabetes og hjertekarsygdom, nyresygdom eller mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom og utilfredsstillende glykæmisk kontrol i de tilfælde, hvor behandling med SGLT-2 hæmmer enten ikke tolereres eller ikke kan anvendes på baggrund af nedsat nyrefunktion. Alle patienter med type 2-diabetes, som ikke har opnået tilfredsstillende glykæmisk kontrol eller tilstrækkeligt vægttab ved svær overvægt trods livsstilsintervention og forudgående behandling med relevante orale antidiabetika, inkl. SGLT-2 hæmmer”.**

Med venlig hilsen

Dansk Endokrinologisk Selskab

# Algoritme for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes



23. februar 2023

Til Lægemiddelstyrelsen

## Høringssvar til Medicintilskudsævnets anbefalinger til tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes - eksklusive Insuliner

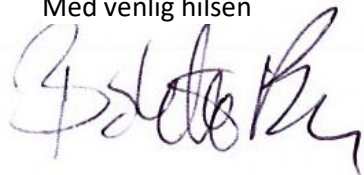
Tak for muligheden for at afgive høringssvar til Medicintilskudsævnets anbefalinger til tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes - eksklusive Insuliner.

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) ser generelt positivt på, at pris tænkes ind ved anbefalinger om medicin og kan også støtte op om jeres anbefalinger i forhold til sylfunylurinstofferne, hvor gliclazid og glimepiride er langt de hyppigst brugte, og SGLT-2-hæmmerne, hvor ertugliflozin næsten ikke bruges.

Vi forudser nogle logistiske udfordringer med at omlægge et stort antal patienter i behandling med I GLP-1 analog, vildagliptin eller linagliptin i tillæg til metformin, som ikke kan opnå klausuleret tilskud med den nuværende formulering.

Det er et omfattende arbejde for både læger og patienter at omlægge til en anden behandling, når patienten er tryk ved sin nuværende medicin. Vi anbefaler, at denne arbejdsbyrde og de omkostninger og risici for patienten, dette medfører, tages med i betragtning, især for de ovennævnte præparater.

Med venlig hilsen



Bolette Friderichsen  
Formand for DSAM

23.02.2023

## Høring over Medicintilskudsnet indstilling til "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes - eksklusive insulinere"

Tak for at orientere os ift. høringen og muligheden for at afgive et høringssvar.

Efter et iskæmisk stroke og/eller et tilfælde med transitorisk cerebral iskæmi (TCI) er der evidens for at personer med co-morbid type 2 diabetes behandles med en GLP-1 receptor agonist fremfor en SGLT-2-hæmmer, da GLP-1 receptor agonister reducerer risikoen for nyt stroke såvel som risikoen for "major kardio-vaskulære events" (MACE).<sup>1-4</sup>

Dette har givet anledning til at nationale såvel som internationale diabetes- og strokeguidelines nu anbefaler opstart af en GLP-1 receptor agonist uafhængigt af HbA1c efter cerebral iskæmi (iskæmisk stroke/TCI) og ikke en SGLT-hæmmer.<sup>1,5-7</sup>

Medicintilskudsnet indstiller til jf. Punkt 14 at Lægemidler med indhold af GLP-1-analogerne (A10BJ01 Exenatid 2 mg (ugentligt), A10BJ02 Liraglutid, A10BJ05 Dulaglutid (1,5 mg), A10BJ06 Semaglutid)

bevarer generelt klausuleret tilskud, men ændrer tilskudsklausul fra:

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

til:

*"Patienter med type 2-diabetes, hvor behandling med SGLT-2-hæmmer ikke tolereres eller kan anvendes på grund af nedsat nyrefunktion, med samtidig hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, eller med mikroalbuminuri og mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom og utilfredsstillende glykæmisk kontrol. Alle patienter med type 2-diabetes, som ikke har opnået tilfredsstillende glykæmisk kontrol ved forudgående behandling med relevante orale antidiabetika, inkl. SGLT-2-hæmmer."*

Foretages denne ændring vil den store patientgruppe med cerebral iskæmi og co-morbid type 2 diabetes ikke kunne modtage guideline-rekommanderet behandling med en GLP-1 receptor agonist med generelt klausuleret tilskud; medmindre patienten initialt behandles med en SGLT-2-hæmmer, der ikke er anbefalet i guidelines til denne patientgruppe.



Vi mener derfor tidligere tilskudsklausul bør opretholdes eller ændres således at patientgruppen med cerebral iskæmi (iskæmisk stroke/TCl) og co-morbid type 2 diabetes kan behandles med GLP-1 receptor agonist med generelt klausuleret tilskud uden en betingelse af en anden stofgruppe herunder en SGLT-2 hæmmer skal være prøvet først eller kontraindiceret.

På vegne af Dansk Stroke Selskab og Dansk Neurologisk Selskab

Sidsel Gaarn Hastrup, afdelingslæge, PhD, Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Henning Andersen, Ledende overlæge, prof. dr. med, Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Formand for Dansk Neurologisk Selskab.

Helle Klingenberg Iversen, overlæge dr. med, klinisk lektor, Afdeling for Hjerne og Nervesygdomme, Rigshospitalet. Formand for Dansk Stroke Selskab.

## Referencer

1. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S125-s150. 2020/12/11. DOI: 10.2337/dc21-S010.
2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. 2016/09/17. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. 2019/06/14. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31149-3.
4. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, et al. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. *Stroke* 2022; 53: 1813-1822. 2022/03/10. DOI: 10.1161/strokeaha.121.038151.
5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364-e467. 2021/05/25. DOI: 10.1161/str.0000000000000375.
6. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925-1966. 2022/09/24. DOI: 10.1007/s00125-022-05787-2.
7. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes Fælles retningslinje fra DES og DSAM. <https://vejledninger.dsam.dk/fbv-t2dm/>



*Medicintilskudsnevnet*  
Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

### **Diabetesforeningens hørings svar ang. Medicintilskudsnevnets forslag til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes (eksklusiv insulin)**

Diabetesforeningen takker for muligheden for at afgive hørings svar ang. revurdering af lægemidler til behandling af diabetes.

Diabetesforeningen er modstander af forslaget om at ændre tilskudsklausulen for GLP-1- analoger, så man forudgående skal have afprøvet en række andre lægemidler. Vi advarer imod denne ændring, som vi mener vil forringe mennesker med diabetes adgang til individuel tilrettelagt behandling, og som kan forsinke tiden til den rette behandling. Diabetesforeningen mener ikke, at den potentielle økonomiske gevinst ved medicintilskudsnevnets forslag står mål med de menneskelige og økonomiske konsekvenser, som det vil have, hvis ikke personer med diabetes tilbydes den rette behandling på det rette tidspunkt, og dermed i højere grad vil udvikle følgesygdomme, som er dyre for både den enkelte med diabetes og samfundsøkonomien.

### **Undgå unødvendige medicinskifte**

Først og fremmest vil vi rejse et advarselsflag ift. at ændre behandling hos de personer med diabetes, der allerede i dag behandles med GLP-1 analoger. Hos personer med diabetes, der har opnået en tilfredsstillende sænkning af blodsukkerniveauet og har en tydelig god effekt af behandling med GLP-1 analoger, vil det være imod lægefaglig fornuft at risikere unødige stigninger i blodsukkerniveauet, og de langsigtede risici dette har for udvikling af følgesygdomme, for blot at opnå en kortvarig mindre økonomisk gevinst.

Derfor lyder der en kraftig opfordring fra Diabetesforeningen om, at Lægemiddelstyrelsen undtager personer, der allerede i dag behandles med GLP-1 analoger, fra at blive omfattet af den ændrede klausul, hvis forslaget om revurdering af tilskudsstatus skulle træde i kraft. Dette bør fremgå tydeligt af Medicintilskudsnevnets forslag til revurdering.

□ Stationsparken 24, st. tv.  
2600 Glostrup

Telefon 66 12 90 06

□ Fax 65 91 49 08  
info@diabetes.dk  
www.diabetes.dk

CVR-nr. DK-35 23 15 28



### **Skræddersyet behandling**

I Danmark lever over mindst 300.000 danskere type 2-diabetes, og størstedelen behandles med receptpligtige lægemidler. Op imod 35 % har følgesygdomme allerede ved diagnostidspunkt<sup>1</sup>, og mange har andre samtidige sygdomme, som de også modtager medicinsk behandling for. Hertil kommer hensyn til den enkeltes livsstil og personlige karakteristika. Der er således mange faktorer der spiller ind, når den behandlende læge skal vurdere, hvilken medicinsk behandling, der er den rette for den enkelte med diabetes.

Diabetesforeningen er derfor kritiske over for, at Medicintilskudsnet vil indskrænke muligheden for en individuel vurdering og skræddersyet behandling. Den nuværende formulering af klausulen for GLP-1 analoger lægger vægt på, at valget af lægemiddel afhænger af lægens samlede vurdering, i modsætning til den foreslåede klausul, hvor der skal dokumenteres tidligere brug af øvrige lægemidler.

### **I modstrid med internationale guidelines**

I Det Europæiske Selskab for Diabetesforskning (EASD) og den amerikanske diabetes (ADA) fælles guideline for behandling af type 2-diabetes fra 2022 fremgår det da også, at man først og fremmest skal se på den enkelte person med type 2-diabetes behov i valget af diabetesmedicin. Især skal man tage hensyn til komorbiditeter, bivirkninger, øvrig sammenhæng som f.eks. vægttab og ønsker fra personen med diabetes. Det understreges, at man skal se på behovet for blodsukkersænkning og så vælge den medicin, der forventes at kunne sænke blodsukkeret til det ønskede niveau. Dvs. at hvis man har et meget højt langtidsblodsukker, så giver det ikke mening først at skulle prøve præparater, som forventeligt ikke kan sænke blodsukkeret til det ønskede niveau<sup>2</sup>. Den foreslåede klausul for ibrugtagning af GLP-1-analoger er således i direkte modstrid med de internationale guidelines på området.

### **Forsinket behandling med store konsekvenser**

Diabetesforeningen advarer imod, at indførelse af klausulen, vil føre til, at der vil være flere med diabetes, der for langsomt får en succesfuld behandling, som giver dem et stabilt, lavt blodsukker, bl.a. grundet klinisk inert, som er et udtryk for en situation, hvor læger er for lang tid om at ændre behandlingen, på trods af at patienten ikke når sit behandlingsmål. Dette kan bl.a. skyldes manglende tid eller begrænset viden om behandlingsmuligheder. Sådanne forsinkelser kan have store menneskelige

---

<sup>1</sup> Diabetesforeningen: <https://diabetes.dk/forskning/viden-om-diabetes/diabetes-i-danmark>

<sup>2</sup> Davies et al. (2022) *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care* 2022;45(11):2753–2786



konsekvenser i form af tidligere udvikling af følgesygdomme, som også kommer med store økonomiske omkostninger for samfundet.

Det er tidligere vist, at en ud af fem personer med nydiagnosticeret type 2-diabetes ikke opnår HbA1c under 53 mmol/mol indenfor de første 6 måneder<sup>3</sup>, og der er en klar sammenhæng mellem de for høje langtidsblodsukre og omkostningerne ved følgesygdomme. Et dansk studie har vist at set over 10 år koster følgerne af de for høje blodsukkerniveauer mere end 190 millioner kroner, alene i behandling for hver nye årgang med diabetes. Medregnes de indirekte udgifter, af blandt andet tabt produktivitet, stiger samfundets udgifter til mere end en halv milliard kroner i perioden<sup>4</sup>. Der er altså også god økonomisk fornuft i at undgå mange medicin-skift og finde frem til den rette behandling hurtigst muligt.

Set i lyset af, at de alment praktiserende læger tid er knap og bør bruges mest hensigtsmæssigt vil det være meget uhensigtsmæssigt, hvis tilskudssystemet spænder ben for, at lægerne hurtigst muligt finder frem til det lægemiddel, der kan give bedst mulig blodsukkerkontrol for den enkelte med diabetes.

### **Patientsikkerhed**

Herudover vil vi advare om, at de mange medicinskift, som vil opstå som følge af ændring af klausulen, vil have betydning for patientsikkerheden. Ifølge Styrelsen for Patientsikkerhed opstår der ved ændring i behandling en risikosituation, hvor risikoen for medicinfejl øges<sup>5</sup>. Samtidig er medicin mod diabetes risikosituationslægemidler, altså en af de lægemiddelgrupper, hvor der ses flest utilsigtede hændelser pga. medicinfejl<sup>6</sup>.

Derfor er det afgørende, at personer med diabetes ikke skal afprøve en lang række lægemidler, for at opfylde kriterierne i klausulen, hvis deres behandler vurderer, at de opnår bedre blodsukkerkontrol med et andet lægemiddel.

### **Diabeteslægemidler bruges ikke kun til diabetes**

Der er netop blevet offentliggjort et nyt studie, der undersøger brugen af lægemidler til behandling af type 2-diabetes i Danmark fra 2005 til 2021<sup>7</sup>.

---

<sup>3</sup> Thomsen et al. (2015). *Early glycaemic control among patients with type 2 diabetes and initial glucose-lowering treatment: a 13-year population-based cohort study*. *Diabetes, Diabetes Obes Metab.* 2023; 17(8): 771-780

<sup>4</sup> Diabetesforeningen: <https://diabetes.dk/nyheder/2021/for-sen-og-for-ringe-diabetesbehandling-koster-millioner>

<sup>5</sup> Styrelsen for Patientsikkerhed: <https://stps.dk/da/laering/risikoomraader/risikosituationslaegemidler/risikosituationer/>

<sup>6</sup> Styrelsen for Patientsikkerhed: <https://stps.dk/da/laering/risikoomraader/risikosituationslaegemidler/>

<sup>7</sup> Pottegård et al. (2023) *Changes in the use of glucose-lowering drugs: A Danish nationwide study*. *Diabetes Obes Metab.*



Studiet viser, at der er sket store ændringer i udskrivningsmønstrene de sidste år. Forskerne bag studiet har udtalt, at det ikke længere giver mening at sige, at personer, der benytter diabetesmedicin, nødvendigvis har diabetes.

Lægemidlerne bruges i høj grad også til at behandle personer med for eksempel hjertesvigt eller nysesvigt, eller benyttes til personer med overvægt, men uden type 2-diabetes<sup>8</sup>.

Derfor er det langt fra sikkert, at de ændringer som der foreslås i høringsudkastet, vil have den økonomiske effekt, som rådet forventer at de vil have. Rådets anbefalinger bygger på en antagelse om, at størstedelen af lægemidlerne bruges til at behandle personer med diabetes, men ifølge forskerne er dette ikke virkeligheden.

Medicintilskudsnetværket bør inddrage dette perspektiv i deres anbefalinger, og undersøge i hvor høj grad lægemidlerne bruges til at behandle andre sygdomme end diabetes, for at kunne komme med anbefalinger, som tager udgangspunkt i de reelle brug af lægemidlerne.

### **Social ulighed**

Diabetesforeningen er desuden stærkt bekymrede for, at en for snæver adgang til diabeteslægemidler vil kunne forstærke uligheden i diabetesbehandlingen.

Diabetes har allerede i dag en social slagside, og der er blandt andet højere dødelighed og øget risiko for at udvikle hjertekarsygdomme blandt personer med diabetes og lav indkomst, sammenlignet med personer med diabetes i højeste indkomstgruppe<sup>9,10</sup>.

Vi frygter at en snæver og kompliceret adgang til lægemidler vil forstærke uligheden, hvis personer med få ressourcer i højere grad er tvunget til at skifte lægemiddel, selvom de ikke ønsker det. De mest ressourcestærke patienter vil selv kunne betale uden tilskuddet, mens de der ikke har råd vil blive nødt til at skrive præparat.

---

<sup>8</sup> Dagens Medicin: <https://dagensmedicin.dk/stor-dansk-kortlaegning-markantskift-i-medicinsk-diabetesbehandling-siden-2005/>

<sup>9</sup> Dalsgaard et al. (2015) *Socioeconomic Position, Type 2 Diabetes and Long-Term Risk of Death*. PLoS ONE;10(5)

<sup>10</sup> Falkentoft et al. (2021) *Socioeconomic position and first-time major cardiovascular event in patients with type 2 diabetes: a Danish nationwide cohort study*. European Journal of Preventive Cardiology; 28 (16): 1819–1828



### Grundig information ved ændringer

Afslutningsvist vil Diabetesforeningen kraftigt opfordre til grundig og præcis information til personer med diabetes og deres behandlere, hvis der foretages ændringer i tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes. Da tilskudsændringerne for insuliner trådte i kraft modtog Diabetesforeningen bekymrede henvendelser fra medlemmer, som var bekymrede og forvirrede.

Vi opfordrer til, at eventuelle ændringer i tilskudsstatus for lægemidler til behandling af type 2-diabetes vil blive kommunikeret endnu mere tydeligt til berørte brugere af lægemidlerne, og at sundhedspersonale er klædt på til at besvare deres spørgsmål.

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

Med venlig hilsen

Tanja Thybo  
Forskningschef, Diabetesforeningen



Medicintilskudsnevnet  
Sekretariatet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

03-02-2023

## **Høring over Medicintilskudsnevnets forslag til tilskudsstatus for medicin til behandling af diabetes – eksklusive insulin**

Lægemedelstyrelsen har den 25. november 2022 udsendt høring over Medicintilskudsnevnets forslag til tilskudsstatus for medicin til behandling af diabetes – eksklusive insulin. På den baggrund har Medicintilskudsnevnet anmodet om at modtage eventuelle synspunkter, der kan være relevante for Medicintilskudsnevnets afsluttende arbejde og endelige anbefalinger til Lægemedelstyrelsen.

Lif finder at have relevante synspunkter for Medicintilskudsnevnets afsluttende arbejde og afgiver derfor høringssvar.

Indledningsvist ønsker Lif at henlede Medicintilskudsnevnets opmærksomhed på, at forslagene til en omlægning af tilskudsstatus til behandling af diabetes eksklusive insulin indskrænker muligheden for at tilbyde individualiseret lægemiddelbehandling til patienterne. Det strider helt grundlæggende mod Sundhedsstyrelsens diabetesbehandlingsplan, hvor netop behovet for tidlig og individualiseret behandling fremhæves. Sundhedsstyrelsen understreger samtidig, at omkostningerne til diabetikere bør ansues bredere, idet der er tale om en investering, som på langt sigt betyder sparede omkostninger i sundhedsvæsenet og samfundet generelt.

### **Lægerne bør have adgang til et bredt udvalg af lægemidler med tilskud til patienterne**

Lif har den overordnede generelle betragtning, at der på det danske lægemiddelmarked bør være et bredt udbud af lægemidler, der oppebærer tilskud til patienterne. Det giver for den enkelte læge flere behandlingsalternativer, og det øger chancen for, at flere patienter kan behandles med bedst mulige effekt. Det betyder, at flere patienter kan leve et normalt liv med aktiv deltagelse på arbejdsmarkedet på trods af kronisk sygdom.

En formindskelse af det lægemiddelsortiment, der kan ordineres med tilskud, vil først og fremmest have en negativ effekt på kvalitet og effekt af behandlingen af patienterne. Al erfaring viser, at lægemidler, der ikke er omfattet af den generelle ordning om tilskud/klausuleret tilskud, kun anvendes i begrænset omfang i det danske sundhedsvæsen.

Et bredt lægemiddelsortiment skal kunne ordineres med generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud for at sikre, at mangfoldigheden af patienter, deres specifikke karakteristika og sygdomshistorik kan behandles optimalt og effektivt. Medicintilskudsnevnet anfører, at de har tillid til, at læger søger om enkelttilskud til deres patienter, når det er relevant. Lif har via analyser konstateret, at læger har meget forskellig tilgang til at søge om enkelttilskud til deres patienter. Lif vil derfor kraftigt fraråde at basere en optimal behandling af den enkelte patient på lægens villighed til at søge om enkelttilskud til patienterne.

### **Velbehandlede patienter bør ikke tvinges til medicinskifte af økonomiske årsager**

Lif vil kraftigt fraråde, at patienter tvinges til at skifte medicinsk behandling alene af økonomiske årsager. Medicintilskudsrådet indstiller i forslaget til revurdering, at velbehandlede patienter skal gennemføre et medicinskifte til et billigere behandlingsalternativ. Erfaringerne viser, at sådanne medicinskift er forbundet med et øget behandlingsfrafald, som alene vil føre til en generel forringelse af behandlingsindsatsen over for patienterne, jf. eksempelvis analysen fra forskergruppen, der evaluerede revurderingen af blodtrykssænkende medicin, bilag 436 i folketingssamling 2013-2014, Sundheds- og Forebyggelsesudvalget side 55-56 med flere.

Medicintilskudsrådet har ikke vurderet negative effekter af de foreslåede tilskudsændringer for velbehandlede patienter, hvilket Lif finder mærkværdigt. Eksempelvis anbefalede forskergruppen, der evaluerede revurderingen af blodtrykssænkende medicin, jf. ovenfor, at myndighederne burde gennemføre analyser af compliance og behandlingsfrafald i forbindelse med revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus.

Dertil kommer, at et snævert fokus på prisbesparelser på lægemidler til velbehandlede patienter bør udvides til at omfatte de samlede økonomiske omkostninger, der følger af de i forslaget ændrede tilskudsstatus, herunder de kortsigtede omkostninger som følge af et øget antal kontakter til lægen i et i forvejen presset sundhedsvæsen og overvejelser af de langsigtede omkostninger som følge af øget behandlingsfrafald.

### **Beslutningsgrundlaget bør være retvisende og fyldestgørende**

Medicintilskudsrådet vurderer, at nogle patienter i dag får en lægemiddelbehandling, hvor prisen ikke står mål med lægemidlets værdi. Denne vurdering foretages imidlertid uden kendskab til patienternes karakteristika. Forskergruppen, der evaluerede revurderingen af blodtrykssænkende medicin, anbefalede compliance-analyser sammen med patientkarakteristika (komorbiditeter) forud for en revurdering. Forskergruppen fandt det afgørende ved fremtidige revurderinger at identificere de sårbare patientgrupper, som måtte forventes at være i øget risiko for udvikling af følgesygdomme ved medicinskift dels for at forhindre øgede omkostninger dels også for at forhindre, at medicinskift som følge af tilskudsændringer fører til følgesygdomme hos patienten.

Medicintilskudsrådets økonomiske beslutningsgrundlag baserer sig alene på en prisanalyse. Et snævert omkostningsperspektiv udgør imidlertid ikke et fyldestgørende beslutningsgrundlag, idet de samlede økonomiske omkostninger bør betragtes, jf. også ovenfor.

Medicintilskudsrådet bør basere sine indstillinger om skift af velbehandlede patienter på et fyldestgørende beslutningsgrundlag. Medicintilskudsrådet bør udarbejde en nærmere analyse af karakteristika hos de patienter, som de foreslår, skal skifte lægemiddelbehandling samt udarbejde en vurdering af den samlede samfundsøkonomiske omkostning af medicinskiftet for velbehandlede patienter.



Lif vil på ovenstående grundlag opfordre Medicintilskudsævnet til at skabe et fyldestgørende beslutningsgrundlag og stiller sig til rådighed for en uddybning af ovenstående synspunkter.

Med venlig hilsen



Henrik Vestergaard  
Viceadm. direktør, Lif

Lægemiddelstyrelsens Medicintilskudsnavn  
Axel Heides Gade 1  
2100 København Ø

## Medicinrådets høringssvar vedr. Lægemiddelstyrelsens udkast til tilskudsændringer

13. februar 2023

Medicinrådet takker for muligheden for at kommentere Lægemiddelstyrelsens høringssversion for revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes -eksklusive insulinere fra 24. november 2022.

### Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Tilskudsændringerne understøtter overordnet set Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation for type 2 diabetes, herunder at SGLT-2-hæmmere generelt bør forsøges før GLP-1-receptoragonister pga. lavere pris. Vi vil dog gerne opfordre til, at Lægemiddelstyrelsen udarbejder en justeret og mere klar formulering af den tekst for den ændrede tilskudsklausul for GLP-1-receptoragonister, der fremgår på side 4 i høringssversionen:

*”Patienter med type 2-diabetes, hvor behandling med SGLT-2-hæmmer ikke tolereres eller kan anvendes på grund af nedsat nyrefunktion, med samtidig hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, eller med mikroalbuminuri og mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom og utilfredsstillende glykæmisk kontrol. Alle patienter med type 2-diabetes, som ikke har opnået tilfredsstillende glykæmisk kontrol ved forudgående behandling med relevante orale antidiabetika, inkl. SGLT-2-hæmmer.”*

### Uddybning af Medicinrådets bemærkninger til tilskudsklausul for GLP-1-receptoragonister

Den ovenstående formulering er noget kringlet, og kan misforstås som, at SGLT-2-hæmmere **IKKE** kan anvendes, hvis patienten har hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom. Det vil i så fald være uheldigt, da det netop er patienter **MED** hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, hvor der er god dokumentation for at anvende en SGLT-2-hæmmer.

Hjertesvigt bør dog ikke være et kriterium for at få tilskud til en GLP-1-receptoragonist, da der ikke er dokumentation for specifikt at anvende en GLP-1-receptoragonist fremfor andre antidiabetika til patienter med hjertesvigt.

Det fremgår, at der også kan gives tilskud til GLP-1-receptoragonist, hvis patienten har 'mikroalbuminuri **og** mindst 3 risikofaktorer'. I Medicinrådets behandlingsvejledning version 1.0 fremgår det, at det er patienter med mikroalbuminuri **eller** mindst tre risikofaktorer, der kan anvende GLP-1-receptoragonist. Medicinrådet er dog opmærksomme på, at Dansk Endokrinologisk Selskab for nyligt har ændret definitionen af nyresygdom, så mikroalbuminuri er inkluderet heri. Vi vil derfor se på, om Medicinrådets behandlingsvejledning skal justeres tilsvarende.

Endelig vil vi foreslå, at Lægemiddelstyrelsen præciserer, at der skal være tale om patienter, *hvor behandling med SGLT-2-hæmmer ikke tolereres, eller ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion.*

**Medicinrådets forslag til ny tekst for tilskudsklausul til GLP-1-receptoragonister, der tager udgangspunkt i Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation for type 2-diabetes:**

Patienter med type 2-diabetes med erkendt hjertekar- eller nyresygdom, hvor behandling med SGLT-2-hæmmer ikke tolereres eller ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion.

Patienter med type 2-diabetes med mindst tre risikofaktorer\* for hjertekarsygdom, som ikke har nået behandlingsmålet for HbA1c, hvor behandling med SGLT-2-hæmmer ikke tolereres eller ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion.

Patienter med type 2-diabetes med ingen eller få ( $\leq 2$ ) risikofaktorer\* for hjertekarsygdom, som ikke har nået behandlingsmålet for HbA1c ved kombination af metformin og andre orale antidiabetika.

\*Mandligt køn, alder > 60 år, hypertension > 130/80 mmHg trods behandling, LDL-kolesterol > 1,8 mmol/l trods behandling, familiær disposition til tidlig hjertekarsygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder) eller Rygning > 10 pakkeår.

### **Andre bemærkninger**

Medicinrådet noterer yderligere, at DPP4-hæmmerne – på nær sitagliptin, mister generelt tilskud, idet sitagliptin nu er billigere grundet generisk konkurrence. Der er sidenhen kommet patentudløb på andre DPP-4-hæmmere, hvilket også kan få betydning for lægemidlernes tilskudsstatus i takt med, at der kommer generisk konkurrence.

### **Med venlig hilsen**

Jørgen Schøler Kristensen og Steen Werner Hansen  
Formænd for Medicinrådet

Medicintilskudsnet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

24. februar 2023

Ref.: ctik/bsbs

## **Høringsvar vedr. Medicintilskudsnetts udkast til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes – eksklusive insulin**

Lægemiddelstyrelsen har den 25. november 2022 sendt Medicintilskudsnetts udkast til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes til behandling af type 2-diabetes (T2D) i høring. Novo Nordisk takker for muligheden for at afgive sine bemærkninger til Nævnets foreløbige indstilling og rationale for at indskrænke tilskuddet til GLP-1-RA.

Efter at have gennemgået Nævnets indstilling er det Novo Nordisks opfattelse, at indstillingen bygger på et spinkelt beslutningsgrundlag, som er utilstrækkeligt til at konkludere, at GLP-1-RA i dag anvendes irrationelt.

Novo Nordisk har fået udarbejdet en række supplerende analyser, der bl.a. viser, at semaglutid anvendes rationelt omend for sent, og at nuværende omkostninger mellem lægemiddelklasserne til behandling af T2D er sammenlignelige.

Det er Novo Nordisks forhåbning, at Medicintilskudsnet og Lægemiddelstyrelsen vil inddrage sådanne betragtninger i den videre proces. Indstillingen vil i sin nuværende form resultere i en væsentlig forringelse af behandlingen af mennesker med T2D. Dels fordi indstillingen eroderer det bærende princip i Sundhedsstyrelsens diabetesbehandlingsplan, om at mennesker med diabetes skal tilbydes en individuelt skræddersyet behandling, hvis flere skal leve et liv med velreguleret diabetes uden komplikationer. Dels fordi indstillingen baseres på implementeringen af en behandlingsstrategi, som næppe kan realiseres fuldt ud i praksis, og som i særdeleshed vil være problematisk for sårbare patienter, der i forvejen er vanskelige at fastholde i et kontinuerligt behandlingsforløb.

Novo Nordisk uddyber sine synspunkter nedenfor.

## Medicintilskuds nævnets indstilling for GLP-1-RA

Medicintilskuds nævnet foreslår i sin indstilling, at tilskudsklausulen for GLP-1-RA indskrænkes. Forslaget begrundes med, at de behandlingsmæssige fordele ved GLP-1-RA'ere ikke for alle patienter kan retfærdiggøre den højere behandlingspris i forhold til relevante behandlingsalternativer. I forlængelse heraf foretages en analyse af lægemiddelforbruget for de patienter, der opstartede i behandling med GLP-1-RA i 2021. Med udgangspunkt i forbrugsanalysen konstaterer Medicintilskuds nævnet, at halvdelen af alle nye brugere af GLP-1-RA i 2021 opstartede behandling uden forinden at have forsøgt sig med et SU, DPP-4- eller en SGLT-2-hæmmer. Nævnet finder, at dette er udtryk for, at den nuværende klausul ikke understøtter et rationelt lægemiddelforbrug. På den baggrund foreslår Nævnet, at tilskudsklausulen for GLP-1-RA ændres, så ordination med tilskud fremover forbeholdes:

*“Patienter med type 2-diabetes, hvor behandling med SGLT-2-hæmmer ikke tolereres eller kan anvendes på grund af nedsat nyrefunktion, med samtidig hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, eller med mikroalbuminuri og mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom og utilfredsstillende glykæmisk kontrol. Alle patienter med type 2-diabetes, som ikke har opnået tilfredsstillende glykæmisk kontrol ved forudgående behandling med relevante orale antidiabetika, inkl. SGLT-2-hæmmer.”*

Forslaget vil medføre at behandlende læge fremover vil have langt sværere ved at ordinere GLP-1-RA til en række patienter, herunder diabetikere med svær overvægt, diabetikere med specifik komorbiditet og stærkt dysregulerede diabetikere. Medicintilskuds nævnet lægger i forlængelse heraf op til, at henved 30.000 patienter, som i dag er i behandling med GLP-1-RA, vil skulle omlægge deres behandling.

Novo Nordisk finder, at Medicintilskuds nævnets forslag vil erodere grundlaget for at tilbyde mennesker med T2D en individuelt tilpasset behandling og medføre en væsentligt forringet behandlingskvalitet. Det er Novo Nordisks opfattelse, at forslaget er baseret på et utilstrækkeligt beslutningsgrundlag og redegør nedenfor nærmere for dette synspunkt. Redegørelsen er inddelt i fire afsnit, som relaterer sig til følgende aspekter ved Medicintilskuds nævnets forslag om at indskrænke tilskudsklausulen for GLP-1-RA'ere:

### 1. Datagrundlaget for nævnets indstilling.

Medicintilskuds nævnet vurderer på baggrund af en analyse af lægemiddelforbruget, at den nugældende tilskudsklausul for GLP-1-RA ikke understøtter et rationelt lægemiddelforbrug. Novo Nordisk har suppleret Medicintilskuds nævnets analyse af lægemiddelforbruget med en analyse af de patientkarakteristika, der gør sig gældende for patienter i behandling med semaglutid. Analysen viser at semaglutid i hovedreglen anvendes rationelt til svært dysregulerede patienter, som jf. behandlingsvejledningerne har et stort behov for intensiveret behandling.

## **2. Den kliniske fremstilling af lægemiddelklasserne til diabetesbehandling.**

Det er Novo Nordisks synspunkt at tilskudsbeslutninger skal træffes på et fyldestgørende og veldokumenteret grundlag. Novo Nordisk mener ikke, at Medicintilskudsnevnets indstilling er i overensstemmelse med de gældende guidelines for behandling af T2D og finder, at Medicinrådets analyser tillægges for stor vægt set i lyset af de metodiske udfordringer, som karakteriserer disse analyser.

## **3. Det økonomiske rationale for at indskrænke tilskudsklausulen for GLP-1-RA.**

Medicintilskudsnevnet vurderer på baggrund af en analyse af pakningspriser, at det vil være økonomisk rationelt at indskrænke tilskudsklausulen til GLP-1-RA. Novo Nordisk finder ikke, at det økonomiske rationale for en ændring af tilskudsstatus retvisende kan opgøres ved en analyse af ét omkostningsparameter – lægemidlets pris. Novo Nordisk har fået gennemført tre analyser, der belyser de samlede omkostninger for sundhedsvæsenet ved brug af semaglutid. Analyserne viser, at der ud fra en samlet betragtning ikke er et økonomisk rationale for den foreslåede ændring af tilskuddet til GLP-1-RA.

## **4. Øget behandlingsfrafald og forstærket behandlingsinerti.**

Medicintilskudsnevnets indstilling indebærer bl.a. at ca. 30.000 velbehandlede patienter skal gennemføre et eller flere medicinskift, men gør sig ingen overvejelser om, hvordan de foreslåede tilskudsændringer i praksis påvirker behandlingen af mennesker med T2D. I det nære sundhedsvæsen er kontakten og kontrollen med patienterne af en mere sporadisk karakter, end det er tilfældet i den sekundære sundhedssektor. Evidensen på området viser, at tilskudsomlægninger er forbundet med markante behandlingsfrafald. Novo Nordisk stiller sig tvivlende overfor, om den gradvise intensivering af behandlingen, som Nævnet foreslår kan realiseres i praksis, i særdeleshed for så vidt angår de særligt sårbare patienter, der i forvejen er vanskelige at fastholde i kontinuert behandlingsforløb.

## **1. Datagrundlaget for nævnets indstilling**

Medicintilskudsnevnets baserer sit forslag om at indskrænke tilskudsklausulen for GLP-1-RAere på en analyse af lægemiddelforbruget for patienter, der opstartede behandling med GLP-1-RA i 2021. Med udgangspunkt i forbrugsanalysen konstaterer Nævnet, at halvdelen af alle nye brugere af GLP-1-RA i 2021 opstartede i behandling uden forinden at have forsøgt sig med et SU, DPP-4- eller en SGLT-2-hæmmer. Nævnet finder, at dette er udtryk for, at den nuværende klausul ikke understøtter et rationelt lægemiddelforbrug.

Novo Nordisk skal indledningsvist bemærke, at forbrugsanalysen inkluderer såvel den del af forbruget, der sker med tilskud, som den del af forbruget, hvortil der ikke ydes tilskud. Den del af forbruget, der ikke er omfattet af offentligt tilskud, bør ikke indgå i en opgørelse, der sigter mod at belyse det offentliges forbrug på lægemidler. Der bør korrigeres herfor i Nævnets indstilling. Derudover er det Novo Nordisks vurdering, at en del af de patienter, der startede i GLP-1-RA behandling i 2021 fik ordineret lægemidlet, som en del af en overvægtsbehandling. Det er et

forbrug, som Novo Nordisk forventer omlagt i forbindelse med introduktionen af Wegovy® i Danmark. Novo Nordisk skal henstille til at dette forhold, også indgår i Nævnets overvejelser. Grundlæggende er det dog Novo Nordisks opfattelse, at en analyse af patienternes lægemiddelforbrug er utilstrækkelig til at afklare, om et lægemiddel anvendes rationelt. Analysen af lægemiddelforbruget bør understøttes af analyser af de patientkarakteristika, der kendetegner gruppen af patienter, som berøres af tilskudsbeslutningen. Dette synspunkt understøttes også af Sundhedsministeriets undersøgelse af revurderingsparadigmet, hvoraf det fremgår at:

*”Compliance analyser sammen med patientkarakteristika forud for en revurdering kan kvalificere beslutningerne omkring en revurdering og understøtte en mulig klausulering for at forebygge problemer i forbindelse med et medicinskift.*

...

*Det afgørende ved fremtidige revurderinger er at identificere de sårbare patientgrupper som man må forvente vil være i øget risiko for udvikling af følgesygdomme – dels for at forhindre øgede omkostninger, men ligeledes for at forhindre et medicinskift som følge af tilskudsændringer fører til følgesygdomme hos patienten”.<sup>i</sup>*

Novo Nordisk skal i den forbindelse også henvise til, at Lægemiddelstyrelsen i en tidligere analyse af, om det generelle klausulerede tilskud anvendes rationelt, belyser problemstillingen med såvel data fra Lægemiddelstatistikregisteret som data fra Landspatientregisteret.<sup>ii</sup>

Med henblik på at supplere Medicintilskuds nævnets analyse redegør Novo Nordisk nedenfor for nogle af de karakteristika, som gør sig gældende for patienter, der vil blive berørt af den foreslåede ændring af tilskudsstatus for GLP-1-RA'ere. Opgørelsen er baseret på et datatræk fra Sundheds-datastyrelsen og omhandler alene patienter, der behandles med Ozempic®. Dataudtrækket belyser patientkarakteristikken for personer, der har indløst en recept på Ozempic® i perioden august 2018 til og med maj 2021. I denne periode var der 32.209 patienter, som havde indløst recept, og som samtidig havde mindst 6 måneders opfølgning registreret i de nationale registre. Af disse havde godt halvdelen (16.936 personer) ikke indløst SU, DPP-4- eller SGLT-2-hæmmer op til 6 måneder før opstart på Ozempic® (Tabel 1).

Dataudtrækket for patienter, der ikke forinden havde indløst SU, DPP-4 eller SGLT-2 viser, at:

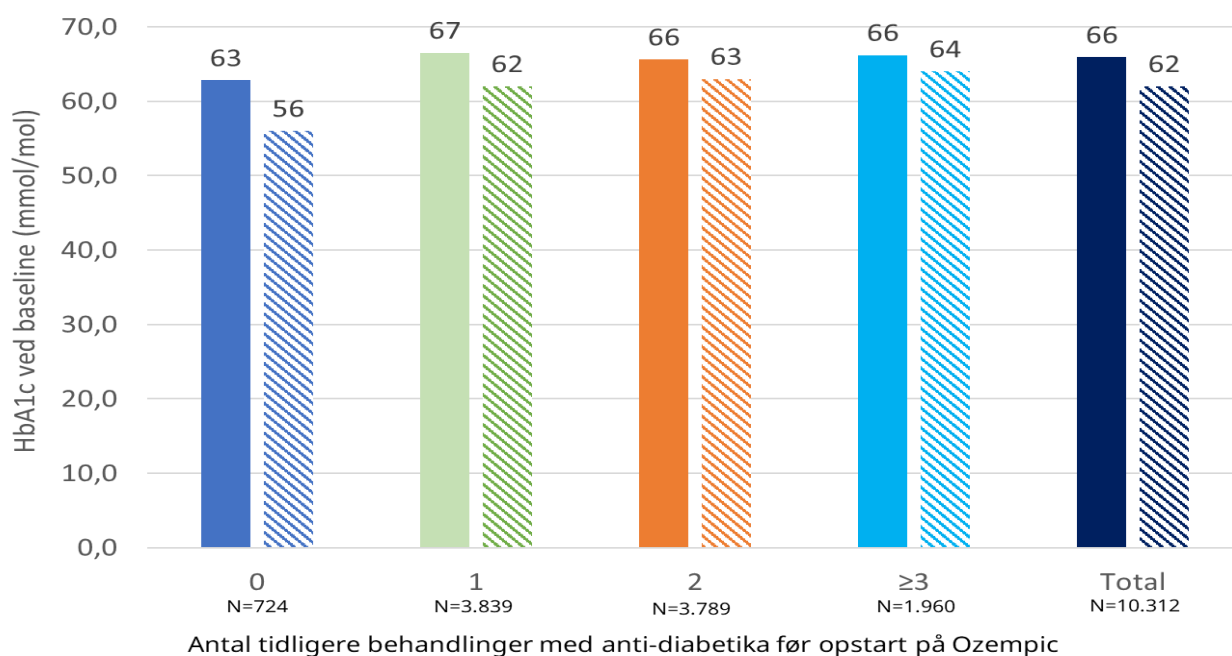
- Blandt nye brugere af Ozempic® havde 72 pct. forinden forsøgt metformin, mens 52 pct. var i behandling med 2-stofbehandling eller mere, før de blev intensiveret med Ozempic®.
- 33 pct. havde makrovaskulære komplikationer, 26 pct. havde mikrovaskulære komplikationer, mens 84 pct. havde hypertension.
- Ved opstart med Ozempic® havde patienterne et markant forhøjet HbA<sub>1c</sub>, uanset antallet af indløste diabeteslægemidler forud for opstart. Personer som havde indløst mindst ét diabeteslægemiddel før opstart på Ozempic® havde gennemsnitligt et HbA<sub>1c</sub> på 65-66 mmol/mol (*median 62-64 mmol/mol*), mens gruppen der ikke havde indløst andre anti-diabetika havde et gns. HbA<sub>1c</sub> på 63 mmol/mol (*median 56 mmol/mol*).

Tabel 1: Patientkarakteristika fordelt efter # antal anti-diabetika indløst ved baseline før opstart på Ozempic®

	Intet (0)	1-stofbehandling	2-stofbehandling	≥3-stofbehandling	Total
Antal (n)	1.903	6.196	5.876	2.961	16.936
%	11%	37%	35%	17%	100%
Mænd (%)	43%	53%	56%	59%	54%
Mikrovaskulære komplikationer (%)	15%	22%	30%	35%	26%
Makrovaskulære komplikationer (%)	19%	30%	36%	39%	33%
Behandlertype (almen praksis) (%)	64%	76%	62%	50%	65%
Anti-diabetes behandling (180 dage og frem til index-perioden)					
Tidligere metformin-indlæsning (siden 1995)	42%	63%	78%	91%	68%
- Metformin	0%	70%	83%	100%	72%
- SU	0%	0%	0%	0%	0%
- DPP-4i	0%	0%	0%	0%	0%
- SGLT-2i	0%	0%	0%	0%	0%
- Insulins	0%	19%	*	*	45%
- GLP-1RA	0%	11%	20%	34%	41%
- Andre	0%	0%	0%	0%	0%
Blodsukker (HbA1c, mmol/mol) ved baseline (n = 10.312)					
Gennemsnit (SD)	62,8 (24)	66,5 (19)	65,6 (17)	66,2 (15)	65,9 (18)
Median	56,0	62	63	64	62
IQR (25-75)	47 - 75	53 - 76	54 - 75	56 - 74	53-75

\* ikke muligt at angive pga. diskretionsregler.\*\* Data vises kun for T2D, der ikke forinden har indløst SU, DPP-4 eller SGLT-2

Ozempic-brugere fordelt på antal-# anti-diabetes lægemidler ved baseline



Figur 1: Opgørelse af HbA1c (gns. og median) for Ozempic-brugere (N=16.936), der ikke forinden (seneste 180 dage) har haft indløst hverken SU, DPP-4 eller SGLT-2. Opdelt efter antallet af tidligere indløste lægemiddelklasser.



Idet Medicintilskudsnet i særlig grad anfægter rationalet ved ordination af Ozempic® til de patienter, der ikke har forsøgt behandling med SU, DPP-4- og SGLT-2-hæmmere, der kan Novo Nordisk konstatere, at majoriteten af disse patienter som vist i Tabel 1, vidner om, at de var stærkt dysregulerede med et gns. HbA<sub>1c</sub> på hhv. 65,9 mmol/mol (*62 mmol/mol median*). Efter Novo Nordisks vurdering vil man ikke kunne forvente, at disse patienter ville kunne nå deres kliniske behandlingsmål for HbA<sub>1c</sub> på < 48 eller 53 mmol/mol med en SGLT-2-hæmmer, da denne kun medfører et gns. fald i HbA<sub>1c</sub> på omkring 5-9 mmol/mol jf. DES/DSAM. Dette understøttes også af en nylig dansk undersøgelse fra Region Midt- og Nordjylland, hvor effekten af behandling med empagliflozin blev undersøgt, og hvor man efter 6 måneders behandling med empagliflozin fandt et HbA<sub>1c</sub> på ca. 60 mmol/mol fra et udgangspunkt i HbA<sub>1c</sub> på 66-69 mmol/mol før opstart, alt efter hvilken gruppe man undersøgte. <sup>iii</sup>

Ovenstående dokumenterer efter Novo Nordisks opfattelse, at den nugældende tilskudsklausul understøtter et rationelt lægemiddelforbrug. I forhold til de gældende kliniske retningslinjer indikerer analysen, at GLP-1-RA i dag anvendes for sent i behandlingsskaskaden for majoriteten af patienter, hvis behandlingen sigter mod at realisere de kliniske retningslinjers anbefaling om behandlingsintensivering ved to på hinanden følgende målinger af HbA<sub>1c</sub>, der ligger >5 mmol/mol over det ønskede behandlingsmål.

De fleste diabetikere uden komplikationer eller med høj risiko herfor vil således jf. behandlingsalgoritmen skulle nå et behandlingsmål i HbA<sub>1c</sub> <48-53 mmol/mol, hvor kun niveauer <58 bør forbeholdes patienter, der er i samtidig behandling med lægemidler, der øger risikoen for hypoglykæmi (eks. SU eller insulin).

I behandlingsvejledningen fra DES fremgår det, at blodsukkerniveauet målt med HbA<sub>1c</sub> er den vigtigst bestemmende faktor for udviklingen og progression af mikrovaskulære hændelser og, at risikoen stiger eksponentielt med stigende HbA<sub>1c</sub> over tid. Sammenlignet med HbA<sub>1c</sub> på 48-58 mmol/mol er risikoen for komplikationer tredoblet i forhold til et HbA<sub>1c</sub> på 70-80 HbA<sub>1c</sub> jf. DES/DSAM. På den baggrund finder Novo Nordisk, at den nuværende tilskudsklausul for GLP-1-RA har været anvendt rationelt.

### **Delkonklusion**

Data dokumenterer, at behandlende læger som hovedregel har ordineret semaglutid ud fra en konkret og velbegrunderet vurdering af patientens kliniske behov og risikoprofil, helt i overensstemmelse med nationale såvel internationale kliniske retningslinjer fra DES/DSAM og ADA/EASD samt nuværende tilskudsklausul for GLP-1-RA i øvrigt.

Novo Nordisk finder derfor, at det vil forringe kvaliteten i behandlingen, hvis Nævnet fastholder at ca. 30.000 patienter, som i dag er i behandling med GLP-1-RA'ere uden at have forsøgt behandling med SGLT-2-hæmmere vil skulle skifte til lægemidler, der bl.a. har en dokumenteret ringere effekt på patienters HbA<sub>1c</sub> end semaglutid på helt op til 9 mmol/mol.<sup>xv</sup>

Indsnævres den nuværende tilskudsklausul for GLP-1-RA vil det tillige medføre, at behandlere fremover vil få sværere ved at ordinere GLP-1-RA til en række relevante patientgrupper, f.eks. svært overvægtige diabetikere, stærkt dysregulerede diabetikere samt personer med specifik komorbiditet (eks. cerebral iskæmi), som GLP-1-RA har vist en klinisk relevant effekt overfor. Dette vil selvsagt forringe kvaliteten af den behandling, som det danske sundhedsvæsen fremover kan tilbyde patienter med T2D.

## 2. Den kliniske fremstilling af lægemiddelklasserne

Nedenstående afsnit om den kliniske fremstilling af lægemiddelklasserne er inddelt i to underafsnit, hhv. et afsnit der omhandler patienter uden risiko for hjertekarsygdom og et afsnit der omhandler patienter med risiko for hjertekarsygdom

### 2.1 Patienter uden risiko for hjertekarsygdom (mindre end 3 risikofaktorer herfor)

Det er angivet i de faglige selskabers (DES/DSAM) fælles kliniske retningslinier for T2D<sup>iv</sup>, at et af de helt centrale behandlingsprincipper er at kunne give en individualiseret behandling af diabetes, som tager afsæt i en intensiv og multifaktoriel behandling af velkendte KRAM- og risikofaktorer for at mindske risiciene for udvikling af diabetesrelaterede komorbiditeter. Her vil behandlingsmålet for god kontrol i HbA<sub>1c</sub> ligge ml. <48-53 mmol/mol i majoriteten af tilfældene.

Medicintilskuds nævnet anfører i dets indstilling til denne patientpopulation, at de finder: "... *det er mest rationelt, at alle relevante behandlingsmuligheder er udtømte før behandling med GLP-1-analoger opstartes.*"

Denne vurdering følger ikke de seneste nationale og internationale kliniske retningslinjer, og har grundlag i en analyse fra Medicinrådet, som har væsentlige metodiske udfordringer. Novo Nordisk redegør nedenfor nærmere for dette synspunkt.

#### *Medicintilskudsnævnets brug af Medicinrådets NBV til at sidestille lægemiddelklasser*

Såvel Novo Nordisk som en række faglige eksperter har tidligere forholdt sig kritisk til det metodiske grundlag for Medicinrådets Nationale Behandlingsvejledning. Det er Novo Nordisks synspunkt at fremgangsmåderne udviser effektforskelle mellem lægemiddelklasserne for afgørende parametre som vægt og HbA<sub>1c</sub> for diabetikere med mindre end 3 risikofaktorer.<sup>iv</sup> Kritikken omhandler bl.a., at:

- Sammenligninger af lægemiddelklasser forudsætter, at effekten af lægemidlerne inden for samme klasse er sammenlignelige (klasseeffekt). Det er ikke tilfældet indenfor GLP-1-RA.
- Det er uklart, hvordan definitionerne for "*mindste klinisk relevante forskelle*" inden for bl.a. HbA<sub>1c</sub> er fremkommet. Medicinrådet benytter en effektforskel på 5 mmol/mol. *Det europæiske lægemiddelagentur* (EMA) angiver ved regulatoriske ansøgninger, at en effektforskel på 3 mmol/mol er en acceptabel "ikke-inferioritetsmargin" mellem to behandlinger ved regulatoriske ansøgninger,<sup>vi</sup> mens *IRF* i en tidligere præparatanmeldelse for semaglutid

anerkendte, at en 4 mmol/mol reduktion i HbA<sub>1c</sub> mellem dulaglutid og semaglutid i SUSTAIN 7-studiet var klinisk relevant og semaglutid var førstevalg blandt GLP-1-RA.<sup>vii</sup> *Behandlingsrådet angiver*, i en vurdering af kontinuerlige glukose monitorering (CGM) indenfor type 1-diabetes, at 4 mmol/mol udgør en "*klinisk relevant forskel*" i HbA<sub>1c</sub>.<sup>viii</sup>

- Havde Medicinrådet fulgt definitionen af klinisk relevante forskelle fra EMA, IRF eller Behandlingsrådet ville det have ændret Medicinrådets analyse og konklusion, idet semaglutid ville have været klinisk relevant forskellig fra de andre GLP-1-RA (*Tabel 5.16, s. 44*).<sup>ix</sup>

Medicinrådets metode til at vurdere effektforskelle på tværs af lægemiddelklasser er ligeledes udfordret, og Novo Nordisk finder det i den forbindelse utilstrækkeligt, at Medicinrådet angiver at:

*"... det af praktiske og tidsmæssige årsager ikke var muligt at udarbejde egne NMA for disse effektmål."*

Medicinrådet baserer sin analyse på to indirekte netværksmetaanalyser, der inkluderer en række irrelevante komparatorer i analysen, som enten aldrig blev markedsført (pga. mangelfuld effekt) eller ikke er lanceret i Danmark. Medicinrådet har i relation til denne kritik henvist til en sensitivitetsanalyse, som udelukkende er baseret på langtidsvirkende GLP-1-RA, som argument for, at ovennævnte forhold ikke ændrer de overordnede konklusioner om, at der ikke er nogen klinisk relevante effektforskelle mellem GLP-1-RA og de andre lægemiddelklasser. Det er dog en helt afgørende svaghed ved denne sensitivitetsanalyse, at semaglutid som den mest effektive GLP-1-RA ikke indgår i sensitivitetsanalysen. Semaglutid tegner sig for mere end 90 pct. af GLP-1-RA forbruget i Danmark, og udgør derfor næsten hele markedet.<sup>x</sup>

Novo Nordisk skal i forlængelse heraf påpege at såvel direkte som indirekte evidens har påvist klinisk relevante forskelle i HbA<sub>1c</sub> mellem semaglutid, DPP-4- og SGLT-2-hæmmere:

- SUSTAIN 2<sup>xi</sup> (semaglutid 1 mg vs. sitagliptin 100mg): **HbA1c forskel: -1,1%** [95% CI -1,21 ; -0,91]
- SUSTAIN 8<sup>xii</sup> (semaglutid 1 mg vs. canagliflozin 300 mg): **HbA1c forskel: -0,5%** [95% CI -0,65 ; -0,33]
- PIONEER 2<sup>xiii</sup> (oral semaglutid 14 mg vs. empagliflozin 25 mg): **HbA1c forskel: -0,5%** [95% CI -0,7 ; -0,4]
- PIONEER 3<sup>xiv</sup> (oral semaglutid 14 mg vs. sitagliptin 100 mg): **HbA1c forskel: -0,7%** [95% CI -0,9 ; -0,6]
- En indirekte analyse mellem den mest anvendte GLP-1RA (semaglutid 1mg) og SGLT-2-hæmmer (empagliflozin 25mg) viste derudover, at semaglutid var forbundet med et signifikant større fald i HbA<sub>1c</sub> på 9 mmol/mol, vægttab på 2,1kg samt fald i systolisk blodtryk på 2,5 mmHg.<sup>xv</sup>

Medicintilskudsnævnet anfører i indstillingen at behandling med GLP-1-RA medfører statistisk signifikante, men i gennemsnit ikke klinisk relevante vægttab, der med korrektion for placeboeffekten er defineret som 5 kg.

I forlængelse heraf konstaterer Novo Nordisk, at ADA/EASD's fælles guideline og konsensusrapport fra 2022 anfører, at opnåelse af et stort klinisk relevant vægttab på mindst 10 pct. blandt svært overvægtige diabetikere spiller en vigtig rolle i forhold til forebyggelse og behandling af T2D samt en række overvægtsrelaterede komplikationer.<sup>xvi</sup> ADA/EASD inddrager, således behandling af svær overvægt som et vigtigt behandlingsprincip, hvor kun semaglutid blandt de markedsførte lægemidler, står anført, som et lægemiddel, der kan give et meningsfyldt vægttab i den størrelsesorden.

Den anbefaling skal ses på baggrund af, at en markant større andel af patienter opnår et klinisk relevant vægttab på 10 pct. eller mere ved brug af semaglutid, end det er tilfældet for SGLT-2 hæmmere. I SUSTAIN 8- og PIONEER 2-studierne realiserede mellem 18 - 22 pct. af patienterne dette sekundære endepunkt, mens kun 9 pct. af patienterne i behandling med enten canagliflozin 300mg eller empagliflozin 25mg realiserede endepunktet.

Det bør herudover bemærkes, at der er forskel i hvordan vægttabet opnås med hhv. GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere. For SGLT-2 hæmmere opnåes vægttabet gennem udskildning af sukker via urin, som deraf medfører et kalorieunderskud og vægttab. Semaglutid *"reducerer energiindtag, øger følelsen af mæthed, forbedrer kontrollen over madindtag, reducerer følelsen af sult samt hyppigheden og intensiteten af madtrang. Desuden reducerer semaglutid præferencen for fødevarer med højt fedtindhold"*.<sup>xvii</sup>

Endeligt bemærkes at semaglutid er indikeret til behandling af svær overvægt i doser helt op til 2,4mg, hvilket for en T2D population ville medføre endnu større vægttab overfor SGLT-2-hæmmerne, som ikke indgår i grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning.

## **Delkonklusion**

Det er Novo Nordisks synspunkt, at tilskudsbeslutninger skal træffes på et fyldestgørende og veldokumenteret grundlag, der sigter mod at understøtte behandling i overensstemmelse med kliniske guidelines.

Vi mener ikke, at Medicinrådets behandlingsvejledning hviler på et tilstrækkeligt veldokumenteret grundlag, og finder det derfor uhensigtsmæssigt, at vejledningen tillægges en så betydelig vægt af Medicintilskudsnet.

Novo Nordisk finder, at der er solid dokumentation for at semaglutid, i forhold til de relevante behandlingsalternativer har en klinisk relevant mereeffekt i relation til reduktion af HbA<sub>1c</sub>, samt klinisk relevant vægttab.

Novo Nordisks finder, at Nævnets indstilling om, at alle diabetikere skal have udtømt alle behandlingsmuligheder med SU, DPP-4- og SGLT-2-hæmmere førend, at man kan overveje behandling med GLP-1-RA, står i skarp kontrast til de nuværende kliniske anbefalinger fra DES/DSAM, der specifikt skriver, at valg af lægemiddel både til 2. og 3. valg bør ske ud fra en:

*"Individuel vurdering baseret på ønsket glukosesænkende effekt, potentiel vægtreducerende effekt (GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmer), egen insulinproduktion (mål evt. C-peptid), potentielle bivirkninger, pris og patientens præferencer i øvrigt."*

Det er Novo Nordisks opfattelse, at grundlaget for en individuel tilrettelagt behandling eroderes, hvis behandlere ikke fremadrettet får mulighed for at udskrive GLP-1-RA til diabetikere, der eksempelvis er meget stærkt dysreguleret i deres blodsukker, eller er svært overvægtig med behov for et klinisk relevant vægttab på mindst 10-15%.

## 2.2. T2D med hjertekarsygdom

Medicintilskudsnævnet anfører i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer fra DES/DSAM, at GLP-1-RA: "*reducerer risikoen for progression af kardiovaskulær sygdom, samt for udviklingen af diabetisk nyresygdom hos patienter med høj risiko for og ved kendt hjertekarsygdom. De anbefales af denne grund i tillæg til metformin til patienter med hjertekarsygdom på lige fod med SGLT-2-hæmmer.*"

Det sagt, så vælger nævnet at anskue "*hjertekarsygdomme*" bredt med henvisning til DES/DSAMs algoritme for farmakologisk behandling af T2D, hvor både GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmere for "*simplicitetens*" skyld er sidestillet. Nævnet har ligeledes lagt Medicinrådets NBV for T2D til grund, idet de i deres evidens-gennemgang ikke fandt nogen "*klinisk-relevante*" forskelle mellem GLP-1-RA og SGLT-2i på forekomst af et sammensat MACE-ende punkt (*major adverse cardiovascular events*), som består af *ikke-fatalt myokardieinfarkt, apopleksi & kardiovaskulær død*.

Nævnet har derfor valgt at følge Medicinrådets logik om, at pakkepriser alene skal definere om GLP-1-RA eller SGLT-2-hæmmere bør udskrives til personer med etableret hjertekarsygdom.

Novo Nordisk finder, at der er behov for yderligere nuancering ift. effektvurderingen af GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmere til patienter med hjertekarsygdom. "Hjertekarsygdom" kan og bør differentieres patogenetisk og fænotypisk, alt efter om den makrovaskulære komplikation er aterosklerotisk (åreforkalkning) betinget eller relateret til eksempelvis hjertesvigt.

SGLT-2 hæmmerne (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin og ertugliflozin) har i deres respektive CVOT'er hovedsageligt demonstreret risikoreduktion ift. hjertesvigt (og deraf død) samt beskyttelse af nyrefunktion, mens SGLT-2-hæmmerne har vist divergerende resultater på reduktion af MACE overfor placebo. For den nuværende mest anvendte SGLT-2-hæmmer i Danmark, empagliflozin, er det værd at bemærke, at der er anvendt en anden definition af MACE i deres EMPA-REG-CVOT. Havde man anvendt den samme definition som alle andre studier, ville MACE ikke have været signifikant anderledes end placebo (HR 0,92, 95%CI 0,79-1,06).<sup>xviii</sup>

Tilsvarende har den anden mest anvendte SGLT-2-hæmmer dapagliflozin ikke demonstreret nogen effekt på reduktion af MACE i DECLARE-studiet (HR 0,93, CI 95% 0,84-1,03), ej heller i subgruppen af patienter med etableret hjertekarsygdom (HR 0,90, CI 95%, 0,79-1,02)<sup>xix</sup>, mens ertugliflozin også kom ud negativt i VERTIS-studiet (HR 0,97, CI95% 0,85-1,11).<sup>xx</sup>

Der er derudover evidens for, at der er relevante effektforskelle blandt GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmere indenfor de enkelte komponenter af MACE, særligt indenfor risikoen for at udvikle cerebral iskæmi (*hæmragisk apopleksi, iskæmisk apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi*). Her har kardiovaskulære outcome studier (CVOT), eks. SUSTAIN 6-studiet med semaglutid vist at reducere *ikke-fatal stroke* med -39% (HR 0,61; 95%CI 0,38-0,99) indenfor ca. 2 års opfølgning<sup>xxi</sup>, hvor store meta-analyser af alle CVOT for GLP-1-RA ligeledes genfinder en signifikant risikoreduktion for hele GLP-1-RA-klassen<sup>xxii</sup>, som senest også er genfundet i et større skandinavisk kohorte-studie<sup>xxiii</sup>. Samme effekt på forebyggelse af cerebral iskæmi ses ikke for SGLT-2-hæmmere, hvor der kun er fundet en neutral effekt.<sup>22</sup>

Af samme årsag har DES/DSAM valgt at rekommandere GLP-1-RA frem for SGLT-2-hæmmere til personer med cerebral iskæmi i deres NBV for farmakologisk behandling af T2D.

## **Delkonklusion**

Novo Nordisk mener, at den fremtidige ordlyd af klausuleringen til GLP-1-RA bør rumme mulighed for, at GLP-1-RA foretrækkes til personer med cerebral iskæmi fremfor SGLT-2-hæmmere.

### **3. Det økonomiske rationale for at indskrænke tilskudsklausulen for GLP-1**

Medicintilskudsrådet konstaterer at pakningsprisen for GLP-1-RA er højere end den pakningspris, der gør sig gældende for de øvrige behandlingsalternativer, herunder SGLT-2-hæmmere. Det er på den baggrund Medicintilskudsrådets opfattelse, at en indsnævring af tilskudsklausulen for GLP-1-RA vil understøtte et rationelt lægemiddelforbrug og dermed en økonomisk rationel drift af sundhedsvæsenet.

Novo Nordisk konstaterer, at det økonomiske rationale for en ændring af tilskudsstatus for GLP-1-RA'ere alene basere sig på en sammenligning af pakningspriser. Novo Nordisk finder ikke at de økonomiske konsekvenser af et lægemiddelforbrug kan belyses retvisende ved et enkelt omkostningsparameter - lægemidlets pris.

Med henblik på at supplere Medicintilskudsrådets beslutningsgrundlag har Novo Nordisk derfor fået udarbejdet to sundhedsøkonomiske analyser, der belyser de samlede omkostninger ved brug af GLP-1-RA i det danske sundhedsvæsen sammenholdt med de tilgængelige behandlingsalternativer. Analyserne belyser omkostningerne såvel på kort sigt som på lang sigt.

Herudover har Novo Nordisk undersøgt effekten af langvarig behandling med semaglutid i op til 2 år i dansk klinisk praksis, med henblik på at belyse ændringer i forbruget af andre anti-diabetika, som patienten måtte være i behandling med samtidig.

De overordnede resultater fra de tre analyser gennemgås nedenfor.

#### **Patienter uden hjertekarsygdom:**

Det økonomiske konsulenthus, NHTA, som specialiserer sig indenfor sundhedsøkonomi har på vegne af Novo Nordisk udarbejdet en række omkostningseffektivitetsanalyser med det formål at undersøge, om oral og subkutan semaglutid på lang sigt er omkostningseffektiv sammenholdt med SGLT-2- og DPP-4-hæmmere (specifikt empagliflozin, canagliflozin, og sitagliptin). Analysen er gennemført i en dansk kontekst og omhandler mennesker med T2D, som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin.

Overordnet set fandt NHTA ved brug af en sundhedsøkonomisk kohortemodel specifikt udviklet for personer med T2D af det svenske institut for sundhedsøkonomi (IHE), at:

- Behandlingsforløb med semaglutid (uanset om det var oral eller subkutan semaglutid) resulterede i alle udførte analyser i længere levetid og højere livskvalitet for patienterne. Afhængigt af hvilket kliniske studie der blev modelleret, blev de inkrementelle omkostnings-

effektivitetsratioer (ICERs) estimeret i et spænd mellem DKK 79.982 per vunden kvalitetsjusteret leveår (QALY) og DKK 167.664/QALY for semaglutid sammenholdt med SGLT-2- og DPP-4-hæmmere.

Et mere fylldigt referat af metode og resultater fra analyserne er vedlagt med dette høringssvar i bilag 1, mens det økonomiske studie pt. er under fagfællebedømmelse i et klinisk tidsskrift.

På trods af, at der ikke er en official tærskelværdi for omkostningseffektivitet i Danmark, indikerer modellering med klinisk relevante behandlingsintensiveringer, at både daglig oral og ugentlig subkutan semaglutid er omkostningseffektive behandlingsregimer for patienter med T2D, som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin.

Med andre ord understøtter den sundhedsøkonomiske analyse, at semaglutids pakningspris ikke alene kan lægges til grund, når man evaluerer om behandling med GLP-1-RA (semaglutid) er et rationelt valg eller ej til T2D med mindre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en gruppe diabetikere, der i gennemsnit havde mindst et HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 65$  mmol/mol, hvilket stemmer godt overens med den patientkarakteristik, som Novo Nordisk har præsenteret i afsnit 1, figur 1, hvor patienter i Danmark er opstartet behandling med Ozempic® med et gennemsnitligt HbA<sub>1c</sub> på 67 mmol/mol. Som sådan understøtter den nuværende tilskudsklausul i Novo Nordisks optik, at særligt stærkt dysregulerede T2D med et højt HbA<sub>1c</sub>-niveau bør kunne behandles med GLP-1-RA fortsat.

#### **Patienter med hjertekarsygdom:**

Analyseinstituttet, INCENTIVE, har på vegne af Novo Nordisk undersøgt de samlede økonomiske konsekvenser i sundhedsvæsenet ved forskellige behandlingsvalg til personer med T2D, der får tillagt ny anti-diabetisk behandling indenfor en 1-årig periode af deres nyligt opstået hjertekarsygdom. Undersøgelsen er gennemført i en dansk kontekst og er relevant, idet både GLP-1-RA og SGLT2-hæmmere anbefales til denne brede patientgruppe i de kliniske retningslinjer fra DES/DSAM.

- Kun omkostninger forbundet med receptpligtig medicin, hospitalsindlæggelser, ambulante besøg på hospitalet og udgifter til sygesikring (besøg hos lægen) er medtaget for en sammenlignelig gruppe patienter i analysen. Hverken kommunale udgifter relateret til f.eks. hjemmepleje, rehabilitering er medtaget i analysen, ligesom udgifter til anden ikke-receptpligtig medicin ligeledes ikke indgår i analysen.
- Analysen er baseret på udtræk fra de danske sundhedsregistre i perioden 1. januar 2012 til 31. december 2020, og opgjort over en 1-årig horisont fra det tidspunkt patienter første gang indløser enten en GLP-1-RA eller SGLT-2-hæmmer.
- Scenarieanalyser har ligeledes undersøgt de samlede omkostninger ved opstart med andre anti-diabetika, såsom DPP-4-hæmmere, SU og insuliner til denne patientpopulation.

- Analysen viser efter der er justeret for personlige karakteristika, at de samlede omkostninger over ét år ikke var statistisk signifikant forskellige fra hinanden, uagtet om man startede behandling med GLP-1-RA eller SGLT-2-hæmmer til personer med T2D og nylig hjertekarsygdom (p-værdi = 0.85).
- De samlede omkostninger for sundhedsvæsenet var ens, men der var forskelle i de forskellige omkostningsparametre. Udgifterne til receptpligtig medicin var f.eks. ca. 4.000 kr. højere for nye brugere, der skiftede til GLP-1-RA sammenholdt med dem, som skiftede til SGLT2-hæmmere. Men denne merudgift blev stort set udlignet ved at nye brugere, der skiftede til GLP-1-RA, havde et mindre ressourceforbrug i det øvrige sundhedsvæsen, som primært var relateret til færre hospitalsindlæggelser.

Et mere fyldigt referat af metode og resultater fra analyserne er vedlagt med dette høringssvar i bilag 2, som ligeledes er ved at blive indsendt til fagfællebedømmelse i et klinisk tidsskrift.

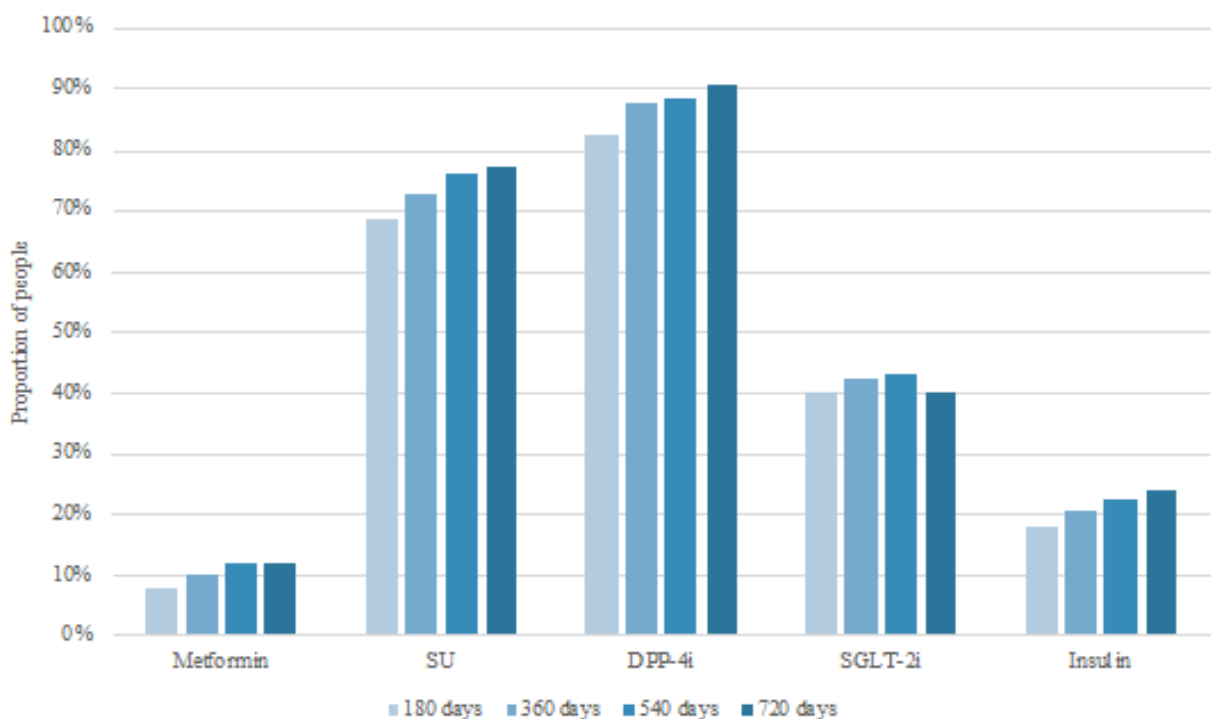
#### **Ændringer i eksisterende forbrug af diabeteslægemidler ved opstart med semaglutid:**

DLIMI har på vegne af Novo Nordisk undersøgt ændringer i det samlede medicinforbrug af diabeteslægemidler, når personer med T2D får tillagt Ozempic®. Ændringerne er vist henover en 2-årig periode, med viste resultater for hvert halve år (*hhv. ved 180, 360, 540 og 720 dage (+/- 90)*).

Det fremgår af figur 2, at der sker et markant skifte i den eksisterende diabetesbehandling, når personer kommer i behandling med semaglutid. Det fremgår, at semaglutid i høj grad bruges til at forsimplere behandlingen, så f.eks. DPP-4- og SU fjernes i overensstemmelse med retningslinjerne, mens over 20% af de personer, der er i behandling med insulin, får seponeret deres behandling.

Resultater fra analysen viste ligeledes (*data ikke vist her*), at tidligere GLP-1-naive patienter, som fortsatte med at være i insulinbehandling, fik deres insulindosis reduceret med ca. 20% ift. deres baseline forbrug.





Figur 2: Ændring i eksisterende diabetesmedicin ved tillæg af Ozempic® over tid.

Samlet set medfører brug af semaglutid således en reduktion i udgifterne til anden receptpligtig medicin, som der ligeledes bør tages højde for i en retvisende økonomisk analyse.

### Delkonklusion

Ovenstående analyser viser, at uagtet om GLP-1-RA anvendes til T2D med eller uden etableret hjertekarsygdom, så er det en omkostningseffektiv behandling, når den i en dansk kontekst sammenholdes med f.eks. SGLT-2-hæmmere og DPP-4-hæmmere.

Analyserne illustrerer dermed også manglerne i Medicintilskudsrådets nuværende beslutningsgrundlag, som alene baserer sig på omkostningsparameteret "lægemidlets pris". Når analysen udvides til at omfatte de samlede økonomiske konsekvenser for sundhedsvæsenet, så bortfalder det økonomiske rationale for den foreslåede indsnævring af tilskudsklausulen for GLP-1-RA.

## 4. Konsekvenserne af tilskudsomlægninger i det nære sundhedsvæsen

Novo Nordisk finder, at Medicintilskudsrådet i højere grad bør inddrage overvejelser om, hvordan den foreslåede ændring i tilskuddet til GLP-1-RA i praksis vil påvirke sundhedsvæsenets behandling af mennesker med T2D.

Medicintilskudsnettet lægger op til, at op mod 30.000 patienter i behandling med GLP-1-RA vil skulle skifte behandling til et billigere behandlingsalternativ. I forlængelse heraf lægger Medicintilskudsnettet vægt på at tilskudssystemet understøtter en behandlingsstrategi, som i endnu højere grad end i dag, baserer sig på en gradvis intensivering af den medicinske behandling. Dette for at sikre, at man har afprøvet, hvorvidt patienten kan nå sine behandlingsmål med ét billigere, men mindre effektivt behandlingsalternativ.

Novo Nordisk savner Medicintilskudsnettet's overvejelser om, hvad implementeringen af en sådan behandlingsstrategi vil betyde for behandlingsresultaterne i praksis. Det forudsættes, at det i praksis er uproblematisk at skifte patienter fra en GLP-1-RA til et af de billigere behandlingsalternativer for herefter at implementere en behandlingsstrategi, som gradvist intensiverer den medicinske behandling via medicinskift frem til det punkt, hvor behandlingsmålet realiseres.

Men evidensen på området viser, at det ofte ikke forholder sig sådan i det nære sundhedsvæsen, hvor kontakten og kontrollen med patienten er betydeligt mere sporadisk, end i den sekundære sundhedssektor. Sundhedsministeriet fik i 2013 foretaget en evaluering af de bredere samfundsmæssige konsekvenser af en tilskudsomlægning som følge af en revurdering. Analysen omhandlede revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes til kardiovaskulær behandling. Analysen belyste bl.a. antallet af patienter, som stoppede helt i kardiovaskulær behandling i forbindelse med den tilskudsomlægning, der var en følge af revurderingen. Analysen viste, at:

- 16,6 pct. af de patienter, der skulle skifte fra en ny innovativ ace-hæmmer til en billig ace-hæmmer stoppede helt i kardiovaskulær behandling<sup>xxiv</sup>.
- 9,1 pct. af de patienter, der skulle skifte fra en A2A til en billig ace-hæmmer stoppede helt i kardiovaskulær behandling<sup>xxv</sup>.

Der er, som det også fremgår af rapporten, ingen grund til at formode, at de dynamikker, der gjorde sig gældende under revurderingen af de kardiovaskulære lægemidler, ikke gør sig gældende i forbindelse med revurderingen af tilskudsstatus for andre forebyggende lægemidler<sup>xxvi</sup>. Der er kort sagt god grund til at forvente et betydeligt behandlingsfrafald, hvis medicintilskudsnettet's indstilling for lægemidler, som anvendes i behandlingen af type 2-diabetes gennemføres. I særdeleshed fordi Medicintilskudsnettet's indstilling indebærer, at mange patienter vil skulle gennemføre flere medicinskift før behandlingsmålet kan realiseres, og at hvert medicinskift må forventes at resultere i 1-2 yderligere kontrolbesøg, med henblik på at indstille den nye behandling. Det er et behandlingsparadigme som mange, og i særdeleshed de særligt sårbare patienter, vil have vanskeligt ved at finde sig til rette i. <sup>xxvii</sup>

Det er også et behandlingsparadigme, der vil bidrage til at lægge yderligere pres på en i forvejen presset praksissektor. Som sådan vil forslaget også bidrage til at forstærke den inerti i behandlingsintensiveringen, som vi allerede i dag ser i det nære sundhedsvæsen, jf. tabel 1.

Det bør derfor indgå i Medicintilskuds nævnets overvejelser, at forslaget om at indskrænke tilskudsklausulen for GLP-1-RA'erne og "tvinge" ca. 30.000 velbehandlede patienter til at gennemføre et eller flere medicinskift, vil medføre et øget behandlingsfravald samt forværring af glykæmisk kontrol, hvis de skal skifte over til en SGLT-2-hæmmer.

I forlængelse heraf bør Medicintilskuds nævnet også overveje, om det er hensigtsmæssigt at skabe flere trin i den gradvise intensivering af behandlingen af T2D patienter, når data viser, at en stor andel af de patienter, der i dag indleder behandling med GLP-1-RA allerede er stærkt dysregulerede. Med et gennemsnitligt HbA<sub>1c</sub> på 67 mol/mmol kan en stor andel af disse patienter ikke forventes at nå deres mål med en SGLT-2 hæmmer eller øvrige alternativer til GLP-1-RA. Medicintilskuds nævnets forslag vil dermed bidrage til at forstærke en i forvejen udbredt inerti i behandlingsintensiveringen. Det er en udvikling, som vil øge forekomsten af senkomplikationer blandt mennesker med T2D, idet tidlig og effektiv behandling af HbA<sub>1c</sub> blandt nye personer med T2D har betydning for den kardiovaskulære risiko på længere sigt. En effekt, der tilskrives "metabolic memory", og som DES/DSAM ligeledes anerkender vigtigheden af.

Det er vanskeligt at lave et estimat for de økonomiske konsekvenser af en sådan udvikling. Men på baggrund af VIVEs sundhedsøkonomiske model "BIS" kan man i et perspektiverende øjemed estimere samfundets velfærdstab, når et menneske med T2D udvikler senkomplikationer. Det gennemsnitlige årlige velfærdstab udgør ifølge BIS 142.299 kr. Af det samlede årlige velfærdstab på 142.499 kr. udgør de årlige merudgifter til sundhedsvæsenet ca. 30.000 kr., nettotab på overførselsindkomster og skatteindtægter ca. 30.000 kr., mens privatpersonens indkomst efter skat reduceres med ca. 82.000 kr. årligt<sup>xxviii</sup>.

Som det hedder i Sundhedsstyrelsens nationale handlingsplan for diabetes "*er der meget at spare ved at forebygge diabetes og sætte ind med behandling, før alvorlige følgesygdomme kommer til. Derfor skal vi gøre en i forvejen velfungerende diabetesindsats endnu bedre*"<sup>xxix</sup>.

## Afrunding

Det er Medicintilskuds nævnets vurdering, at tilskudsklausulen for GLP-1RA'ere forårsager et irrationelt lægemiddelforbrug. Det er efter Novo Nordisks opfattelse en vurdering, der hviler på et ufuldstændigt grundlag. Et grundlag der består i metodisk problematiske effektvurderinger, en analyse af patientkarakteristika, som alene belyser patienternes lægemiddelforbrug samt en økonomisk analyse, der udelukkende fokuserer på lægemidlernes pakningspriser.

Novo Nordisk har ovenfor påpeget, at der foreligger dokumentation for, at GLP-1RA (semaglutid), i forhold til de relevante behandlingsalternativer, har en klinisk relevant mereffekt i relation til sænkning af HbA<sub>1c</sub>, ligesom en større andel af patienter vil opnå et klinisk relevant vægttab på 10-15%, mens patienter med etableret hjertekarsygdom vil have en reduceret risiko for udvikling af cerebral iskæmi med GLP-1-RA.

Novo Nordisk har endvidere indhentet data om de kliniske karakteristika, der kendetegner patienter som ordineres GLP-1RA (semaglutid). Efter Novo Nordisks opfattelse viser disse data, at behandelende læge i hovedreglen ordinerer semaglutid til patienter med et dysreguleret HbA<sub>1c</sub> i overensstemmelse med de kliniske guidelines – om end behandlingsintensiveringen sker for sent.

Tilsvarende viser de sundhedsøkonomiske analyser, som er udarbejdet på vegne af Novo Nordisk, at forbruget af GLP-1RA (semaglutid) er økonomisk rationelt. Analyserne belyser sundhedsvæsenets samlede omkostninger ved brug af forskellige lægemidler til behandling af mennesker med T2D og viser, at behandling med GLP-1 (semaglutid) er omkostningseffektivt for sundhedsvæsenet sammenholdt med relevante behandlingsalternativer.

På den baggrund er det Novo Nordisks opfattelse, at den nuværende tilskudsklausul for GLP-1-RA understøtter et rationelt lægemiddelforbrug, og udgør et velfungerende grundlag for at tilbyde mennesker med T2D en individuelt skræddersyet behandling, herunder mulighed for at ordinere GLP-1-RA til diabetikere, som er stærkt dysregulerede, meget svært overvægtige eller har specifik komorbiditet (eks. cerebral iskæmi).

Novo Nordisk mener, at Nævnets forslag om at indsnævre tilskudsklausulen for GLP-1-RA'ere vil erodere grundlaget for individuel behandling af mennesker med T2D. I praksis vil den gradvise intensivering af behandlingen, som Nævnet foreslår næppe kunne gennemføres uden betydeligt behandlingsfrafald og forstærket behandlingsinerti, der særligt vil ramme sårbare patienter, som i forvejen er vanskelige at fastholde i et kontinuert behandlingsforløb.

Grundlæggende er det Novo Nordisks synspunkt, at beslutninger om ændringer i patienternes adgang til medicin bør træffes på et fyldestgørende og veldokumenteret grundlag, som sikrer patienter let og lige adgang til nødvendig medicinsk behandling. På den baggrund vil Novo Nordisk opfordre Medicintilskudsnævnet til at styrke grundlaget for indstillingen, og på dette grundlag genoverveje indstillingen for lægemiddelgruppen GLP-1-RA.

Novo Nordisk står naturligvis til rådighed for Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnævnet i tilfælde af yderligere spørgsmål til vores høringssvar.

Med venlig hilsen

Jeppe Theisen

General Manager Danmark & Island  
Novo Nordisk Denmark A/S

---

## REFERENCER

- <sup>i</sup> Jens Søndergaard et al: "Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin: Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtryksskontrol og kontakter til almen praksis / sygehus, 2013. Side 99 – 102.
- <sup>ii</sup> "Evaluering af forsøgsordningen om generelt klausuleret tilskud til lægemidler på vilkår om risikodeling". Lægemedelstyrelsen, 2021
- <sup>iii</sup> Munk et al. JAMA Network Open. 2020;3(2):e1920949. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20949
- <sup>iv</sup> DES/DSAM NBV T2D, <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
- <sup>v</sup> <https://dagensmedicin.dk/novo-i-hidsigt-brev-til-medicinraadet-et-stort-tilbageskridt-for-diabetesbehandlingen/> og <https://dagenspharma.dk/novo-skruer-op-for-retorikken-i-nyt-brev-til-medicinraadet/> og <https://dagenspharma.dk/peter-rossing-om-diabetes-debat-behandlingsvejledning-flugter-med-guidelines/>
- <sup>vi</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2011) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev 1\*.
- <sup>vii</sup> <https://www.sundhedsstyrelsen.dk/da/Viden/Laegemidler/Rationel-Farmakoterapi/Anmeldelser-af-nye-laege-midler/Praeparatanmeldelser/Ozempic-Semaglutid>
- <sup>viii</sup> <https://behandlingsraadet.dk/media/eehfoptx/analysedesign-vedr-glukosemonitoreringsmetoder.pdf>
- <sup>ix</sup> [https://medicinraadet.dk/media/hndph0ay/medicinr%C3%A5dets-behandlingsvejledning-vedr-antidiabetika-til-type-2-diabetes-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/hndph0ay/medicinr%C3%A5dets-behandlingsvejledning-vedr-antidiabetika-til-type-2-diabetes-vers-1-0_adlegacy.pdf)
- <sup>x</sup> [www.esundhed.dk](http://www.esundhed.dk), Apotekernes salg af lægemidler
- <sup>xi</sup> Ahrén et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):341-354. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X. 2017 Apr 3.
- <sup>xii</sup> Lingvay et al. 2019. Lancet D&E. vol 7,11, P834-844, NOVEMBER 01, 2019 doi:/10.1016/S2213-8587(19)30311-0
- <sup>xiii</sup> Rodbard et al. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883. Epub 2019 Sep 17.
- <sup>xiv</sup> Rosenstock et al. JAMA. 2019;321(15):1466-1480. doi:10.1001/jama.2019.2942
- <sup>xv</sup> Lingvay I, Capehorn MS, Catarig A, Johansen P, Lawson J, Sandberg A, Shaw R, Paine A.: Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab.. 2020 Dec 1;105(12): e4593–e4604.
- <sup>xvi</sup> ADA/EASD 2022, Davies et al. Diabetes Care 2022;45(11):2753–2786, DOI: 10.2337/dci22-0034
- <sup>xvii</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>xviii</sup> FDA Briefing Document, Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, June 28, 2016 p. 7, 23, 29-30. <https://www.fda.gov/media/98910/download>
- <sup>xix</sup> Wiviott et al. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
- <sup>xx</sup> Cannon et al. N Engl J Med. 2020 Sep 23; 383:1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967
- <sup>xxi</sup> Marso et al. N Engl J Med. 2016. 375:1834-1844 doi: 10.1056/NEJMoa1607141
- <sup>xxii</sup> Li et al. 2023. Journal of Diabetes and its Complications, Vol 37, Issue 1, Jan-2023, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108362
- <sup>xxiii</sup> Ueda et al. 2022. Diabetes Obesity Metabolism, Volume 24, Issue 3, March 2022, Pages 473-485, <https://doi.org/10.1111/dom.14598>
- <sup>xxiv</sup> Jens Søndergaard et al: "Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin: Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtryksskontrol og kontakter til almen praksis / sygehus, 2013. Side 55 – 56.
- <sup>xxv</sup> Jens Søndergaard et al: "Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin: Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtryksskontrol og kontakter til almen praksis / sygehus, 2013. Side 67.
- <sup>xxvi</sup> Jens Søndergaard et al: "Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin: Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtryksskontrol og kontakter til almen praksis / sygehus, 2013. Side 100 – 101.
- <sup>xxvii</sup> Thoolen, B., De Ridder, D., Bensing, J., Gorter, K., & Rutten, G.: Who participates in diabetes self-management interventions? Issues of recruitment and retainment. The Diabetes Educator, 33(3), 465–474. 2007.
- <sup>xxviii</sup> BIS, VIVE. Der er antaget en gennemsnitlig skatteprocent på 40.
- <sup>xxix</sup> "Den Nationale Diabetesbehandlingsplan". Sundhedsstyrelsen, 2017.