

Endelig indstilling

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes - eksklusive insulin

Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes, eksklusive insulin.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe A10B (eksklusive Saxenda og Wegovy¹, A10BD03 metformin+rosiglitazon², A10BD04 glimepirid+rosiglitazon² og A10BG02 rosiglitazon²), der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 25. december 2023.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler, med mindre andet er angivet.

Bilag A er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2020-2022.

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

Bilag D er vores kommentarer til de indkomne høringssvar på vores to tidligere forslag til indstilling, der har været i høring.

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Lægemidler med indhold af biguanidet

A10BA02 Metformin

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

¹ Saxenda og Wegovy er ikke en del af revurderingen, da de ikke er godkendt til behandling af diabetes.

² Rosiglitazon samt kombinationer heraf har været i karantæne siden 2010 og må ikke markedsføres grundet øget risiko for kardiovaskulær sygdom.

2.

Lægemidler med indhold af sulfonylurinstofferne

<i>A10BB09</i>	<i>Gliclazid</i>
<i>A10BB12</i>	<i>Glimepirid</i>

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

3.

Lægemidler med indhold af sulfonylurinstoffet og meglitinidet

<i>A10BB07</i>	<i>Glipizid</i>
<i>A10BX02</i>	<i>Repaglinid</i>

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

4.

Lægemidler med indhold af DPP-4-hæmmerne

<i>A10BH01</i>	<i>Sitagliptin</i>
<i>A10BH02</i>	<i>Vildagliptin</i>

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

5.

Lægemidler med indhold af DPP-4-hæmmerne

<i>A10BH03</i>	<i>Saxagliptin</i>
<i>A10BH04</i>	<i>Alogliptin (12,5 mg og 25 mg)</i>
<i>A10BH05</i>	<i>Linagliptin</i>

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

6.

Lægemidler med indhold af DPP-4-hæmmeren

<i>A10BH04</i>	<i>Alogliptin (6,25 mg)</i>
----------------	-----------------------------

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

7.

Lægemidler med indhold af kombinationen

<i>A10BD08</i>	<i>Metformin + vildagliptin</i>
----------------	---------------------------------

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

8.

Lægemidler med indhold af kombinationerne

A10BD07	Metformin + sitagliptin
A10BD10	Metformin + saxagliptin
A10BD11	Metformin + linagliptin
A10BD13	Metformin + alogliptin

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

9.

Lægemidler med indhold af SGLT-2-hæmmerne

A10BK01	Dapagliflozin
A10BK02	Canagliflozin
A10BK03	Empagliflozin

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

10.

Lægemidler med indhold af SGLT-2-hæmmeren

A10BK04	Ertugliflozin
---------	---------------

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

11.

Lægemidler med indhold af kombinationerne

A10BD15	Metformin + dapagliflozin
A10BD20	Metformin + empagliflozin

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

12.

Lægemidler med indhold af kombinationerne

A10BD16	Metformin + canagliflozin
A10BD23	Metformin + ertugliflozin

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

13.

Lægemidler med indhold af GLP-1-analogerne

A10BJ01	Exenatid
A10BJ02	Liraglutid
A10BJ03	Lixisenatid
A10BJ05	Dulaglutid (1,5 mg)
A10BJ06	Semaglutid

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til ikke generelt tilskud.

14.

Lægemidler med indhold af GLP-1-analogen

A10BJ05 *Dulaglutid (0,75 mg, 3 mg og 4,5 mg)*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

15.

Lægemidler med indhold af kombinationerne

A10BD19 *Linagliptin + empagliflozin.*

A10BD21 *Saxagliptin + dapagliflozin*

A10BD24 *Sitagliptin + ertugliflozin*

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til ikke generelt tilskud.

16.

Lægemidler med indhold af glitazoner, inklusive kombinationer

A10BG03 *Pioglitazon*

A10BD09 *Pioglitazon + alogliptin*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Revurderingsforløb

Den 22. marts 2019 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside³ om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, Praktiserende Lægers Organisation (PLO), Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet om denne revurdering af tilskudsstatus. Vi har modtaget 8 indledende bidrag, som kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside⁴. Vi har efterfølgende modtaget supplerende bidrag^{5,6}.

På vores møde den 22. august 2019 besluttede vi at dele revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes op i to revurderinger: 1) insulin og 2) lægemidler til behandling af diabetes, eksklusiv insulin.

Den 24. november 2022 blev vores første forslag til indstilling sendt i partshøring hos de berørte virksomheder. Samtidig blev relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet orienteret om den offentlige høring. Der var høringsfrist den 26. februar 2023, og vi modtog 10 høringssvar fra 11 interessenter, som kan findes på

³ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/revurdering-af-tilskudsstatus-for-diabetesmedicin-starter-i-loebet-af-2019/>

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

⁵ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/supplerende-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-til-behandling-af-diabetes/>

⁶ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/yderligere-supplerende-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-til-behandling-af-diabetes/>

Lægemiddelstyrelsens hjemmeside⁷.

Den 21. august 2023 blev vores andet forslag til indstilling sendt i partshøring hos de berørte virksomheder. Samtidig blev relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet orienteret om den offentlige høring. Der var høringsfrist den 8. oktober 2023, og vi modtog 12 høringssvar fra 14 interessenter, som kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside⁸. Vi modtog herudover høringssvar fra 5 privatpersoner, der dog ikke er offentliggjorte, da de indeholder personoplysninger.

Vi har drøftet tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes, eksklusive insuliner, på vores møder den 22. august 2019, 17. december 2019, 25. februar 2020, 21. marts 2022, 23. maj 2022, 20. juni 2022, 19. september 2022, 24. oktober 2022, 20. marts 2023, 17. april 2023, 15. maj 2023, 19. juni 2023, 23. oktober 2023 og 20. november 2023.

Baggrundsmateriale

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

- Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). 2022 (1).
- Farmakologisk glukosebehandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2020 (2).
- Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes i almen praksis. Rationel Farmakoterapi. Sundhedsstyrelsen. 2020 (3).
- Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes. Version 1.1. Medicinrådet. 2023 (4).

Oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret (5) om forbruget af lægemidler til behandling af diabetes i den primære sundhedssektor for årene 2020 - 2022 indgår også i grundlaget for vores anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen.

Generelt om diabetes

Diabetes er en kronisk metabolisk sygdom, som er karakteriseret ved vedvarende forhøjet blodsukker. Der findes flere typer af diabetes, men de mest almindeligt forekommende er type 1-diabetes og type 2-diabetes. Tal fra Sundhedsdatastyrelsens 'Register for Udvalgte Kroniske Sygdomme og svære psykiske lidelser' (RUKS) viser, at der i 2023 var 303.700 danskere identificeret med diabetes, heraf 31.975 personer med type 1-diabetes og 271.725 personer med type 2-diabetes. Dertil skal lægges et antal diætbehandlede patienter, der ikke identificeres i RUKS. Af retningslinjen fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) (i det følgende angivet som DES/DSAM) fremgår endvidere, at der er ca. 60.000 personer med ikke-erkendt sygdom (1,6).

I 2022 var der ifølge RUKS 24.550 nye diabetespatienter, hvoraf type 2-diabetes udgjorde 23.225 tilfælde (6). Sundhedsstyrelsen vurderer, at endnu flere vil udvikle sygdommen i fremtiden som følge af den demografiske udvikling med stigende levealder, bedre behandlingsmuligheder og u hensigtsmæssig udvikling i livsstilmønstre med overvægt til følge (7).

⁷ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/naevnet-har-modtaget-10-hoeringssvar-om-tilskudsstatus-for-medicin-mod-diabetes-eksklusive-insuliner/>

⁸ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/medicintilskudsnaevnet-behandler-hoeringssvar-til-naevnets-andet-forslag-om-tilskud-til-diabetesmedicin/>

Patienter med type 2-diabetes er ofte genetisk disponerede, men en livsstil med mangel på fysisk aktivitet, uhensigtsmæssig kost og overvægt er af helt afgørende betydning for udvikling af sygdommen. Type 2-diabetes skyldes en eller flere faktorer, der kan resultere i forhøjet blodsukker, for eksempel insulinresistens og nedsat betacelle funktion. Diagnosen findes ofte tilfældigt i forbindelse med screening af patienter med eksempelvis hypertension, hjertekarsygdomme eller tegn på følgesygdomme til diabetes som for eksempel synsforstyrrelser. Klassiske symptomer på diabetes omfatter synsforstyrrelser, neuropatiske symptomer, træthed, polyuri og tørst. Diagnosen stilles ved påvisning af 1) HbA1c ≥ 48 mmol/mol, 2) venøs plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l (fastende eller ikke fastende) og klassiske symptomer som f.eks. polyuri eller 3) faste venøs plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l eller 2-timers venøs plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l efter peroral glukosebelastning. For enkelte patientgrupper, for eksempel patienter med nyreinsufficiens eller alkoholafhængighed, kan HbA1c ikke anvendes til sikker diagnosticering af type 2-diabetes og skal suppleres med måling af fastebloodsukker (1,8,9).

Generelt om behandling af type 2-diabetes

Formålet med behandlingen af patienter med type 2-diabetes er at øge livskvaliteten, fjerne og/eller lindre symptomer, forebygge hyperglykæmi (højt blodsukker) samt at udskyde eller forhindre udviklingen af diabetiske makro- og mikrovaskulære komplikationer. Ved makrovaskulære komplikationer forstås iskæmisk hjertesygdom, apoplexi og perifer arteriosklerose. Ved mikrovaskulære komplikationer forstås retinopati, nyresygdom og neuropati. Behandlingen er multifaktoriel og består både af non-farmakologisk og farmakologisk behandling (1,8).

Livsstileintervention er essentiel og de gældende anbefalinger sigter mod, at der opnås rygeophør, regelmæssig motion og diætvejledning/behandling. Det er vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse inklusive støtte til kostomlægning og råd om eller program for øget fysisk aktivitet. Målet med dette er en styrkelse af mestringsevnen og en ændring af en uhensigtsmæssig livsstil. Omlægning af en uhensigtsmæssig livsstil har hos nogle patienter stor effekt på den glykæmiske kontrol, de kardiovaskulære risikofaktorer og behovet for farmakologisk behandling (1,3,8).

Reduktion i risikoen for hjertekarsygdom og forbedring i livskvalitet er helt central for behandlingsstrategien. Glukoseniveauet er den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer. Risikoen stiger eksponentielt med stigende HbA1c over tid. Endvidere spiller rygestop samt antihypertensiv behandling en vigtig rolle i forebyggelsen af progression af mikrovaskulære komplikationer. Hvad angår makrovaskulære komplikationer er der evidens for, at lipidsænkende behandling og blodtryksænkende behandling reducerer den høje kardiovaskulære risiko, der er forbundet med type 2-diabetes. Dette gælder både, hvis der er erkendt hjertekarsygdom, eller hvis den samlede risiko er høj (vurderet ud fra lipidniveau, blodtryk, forekomst af mikroalbuminuri, rygning, køn, arvelig disposition m.m.). Den samlede behandling af type 2-diabetes består dermed både af livsstilsændring som basisbehandling samt farmakologisk behandling af hyperglykæmi, blodtryk, albuminuri og dyslipidæmi. Herudover kan antitrombotisk behandling komme på tale afhængig af risikoprofilen (1,3,8). Denne indstilling omfatter udelukkende den glukosesænkende behandling.

Behandlingsmålene, herunder for HbA1c, skal individualiseres og fastsættes i samarbejde med patienten. Der tilstræbes lavest mulig HbA1c uden hypoglykæmi og uden uhensigtsmæssig polyfarmaci. HbA1c ≤ 48 mmol/mol bør tilstræbes, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi, for at forebygge komplikationer på lang sigt. Senere i forløbet kan stram kontrol blive sværere, og der må sættes individuelle mål for behandlingen (1,3,4,8).

Glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Den glukosesænkende behandling af type 2-diabetes består af lægemidler i en række forskellige lægemiddelgrupper. Det drejer sig om:

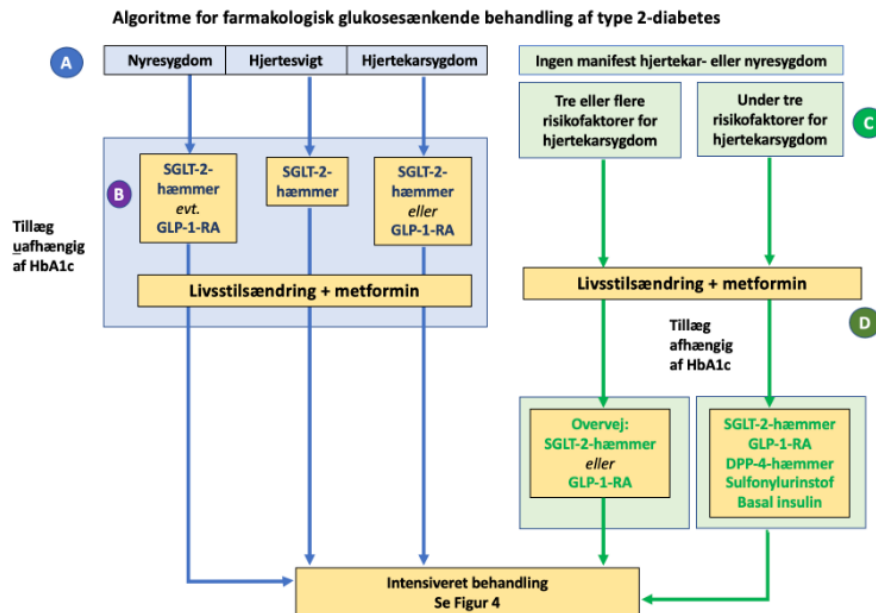
- Biguanider: metformin.
- β -cellestimulerende midler:
 - Sulfonylurinstoffer (SU'er): gliclazid, glimepirid og glipizid.
 - Meglitinider: repaglinid.
- Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere: vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, sitagliptin og linagliptin.
- Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2)-hæmmere: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin.
- Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1)-analoger: exenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid og semaglutid.
- Glitazoner: pioglitazon.
- Insuliner: I denne gruppe er der forskellige regimer:
 - Basalinsuliner: NPH-insulin, insulin glargin 100 IE / 300 IE, insulin detemir og insulin degludec.
 - Hurtigtvirkende insuliner: human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin.
 - Blandingsinsuliner: Human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin aspart + insulin degludec.
 - Kombinationer af langtidsvirkende insulinanalog og GLP-1-analog: Insulin glargin 100 E + lixisenatid og insulin degludec+liraglutid.

Der findes kombinationslægemidler med metformin og enten en DPP-4-hæmmer eller en SGLT-2-hæmmer samt kombinationer af en DPP-4-hæmmer og en SGLT-2-hæmmer. Endvidere findes kombinationslægemiddel med pioglitazon og DPP-4-hæmmeren alogliptin. Insuliner er ikke omfattet af denne revidering, da tilskudsstatus for disse er blevet revideret selvstændigt, og vi henviser til tidligere revidering af disse (10).

Foruden den glukosesænkende effekt er en række faktorer hos den enkelte patient, såsom betacellefunktion, biologisk alder, komorbiditet, overvægt, erhverv samt sociale og økonomiske forhold af betydning for valget af lægemiddel ved type 2-diabetes. Herudover spiller det forventede fald i HbA1c, gavnlige effekter samt eventuelle bivirkninger ved lægemidlet også en rolle (1,3,8).

DES/DSAM har i sin seneste retningslinje for type 2-diabetes beskrevet algoritmen for behandling med glukosesænkende lægemidler. Denne behandlingsalgoritme er gengivet i figur 1 nedenfor (1). Anbefalingerne er beskrevet efterfølgende.

Figur 1: Algoritme for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes (gengivet fra DES/DSAM's seneste retningslinje for type 2-diabetes, hvor den omtalte Figur 4 kan findes) (1).



Forklaring til Figur 1:

- A. Hjertekarsygdom = iskæmisk hjertesygdom, cerebral iskæmi, perifer arteriel insufficiens. Hjertesvigt = både med nedsat og bevaret LVEF. Nyresygdom = nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) og/eller albuminuri (≥ 30 mg/g)
- B. 2. valget uafhængig af opnået HbA1c. Nyre-/hjertebeskyttelse prioriteres før metformin.
- C. Kardiovaskulære risikofaktorer: alder > 60 år; mandligt køn; familær disposition til tidlig debut af kardiovaskulær sygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder); dysreguleret hypertension > 130/80 mmHg trods behandling; dyslipidæmi > 1,8 mmol/l trods behandling; rygning > 10 pakkeår.
- D. Tillægges hvis behandlingsmålet ikke kan opnås (afhængig af HbA1c). Individuel vurdering baseret på ønsket glukosesænkende effekt, potentiel vægt-reducerende effekt (GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmer), egen insulinproduktion (mål evt. C-peptid), potentielle bivirkninger, pris og patientens præferencer i øvrigt. Hverken DPP-4-hæmmer, sulfonylurinstoffer eller insulin medfører en øget kardiovaskulær risiko. Anvendelse af pioglitazon er en specialistopgave og er derfor ikke medtaget i figuren.

Metformin anbefales som førstevalg, uafhængig af HbA1c, sammen med en individuel tilrettelagt plan for livsstilsændring. Ved hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom er det dog vigtigt, at implementering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog ikke forsinkes af optitrering af metformin. Her kan metformin tillægges efter initiering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog (1).

Patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom

For patienter med hjertekarsygdom anbefales enten en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog, da lægemidler fra begge grupper er vist at reducere dødelighed og risiko for progression af hjerte-kar-sygdom. For patienter med hjertesvigt anbefales en SGLT-2-hæmmer, da det er ledsaget af en betydelig reduktion i dødelighed og reduktion af risikoen for indlæggelse for hjertesvigt, mens patienter med nyresygdom⁹ anbefales en SGLT-2-hæmmer og eventuelt en GLP-1-analog, hvis SGLT-2-hæmmer ikke tåles. Begge reducerer progressionen af nyresygdommen. Lægemidler fra disse grupper har vist organbeskyttende egenskaber for disse patientgrupper, og disse fordele rækker ud over de glykæmiske effekter. Behandlingen anbefales for alle tre patientgrupper uafhængigt af HbA1c. Hvis patienten allerede får mere end to glukosesænkende lægemidler, bør behandlingen justeres, så en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog indgår (1,3,4).

Både Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen anbefaler at vælge en SGLT-2-hæmmer før en GLP-1-analog på

⁹ Nyresygdom inkluderer nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) og/eller albuminuri (≥ 30 mg/g).

grund af lavere behandlingspris (3,4,11).

Patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom

For patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, vil tillæg af yderligere lægemidler efter metformin først komme på tale, hvis behandlingsmålet for HbA1c ikke nås. Valg af lægemiddel, der skal tillægges metformin, beror på en individuel vurdering ud fra patientens risikofaktorer for hjertekarsygdom (1,3,4).

Både DES/DSAM og Medicinrådet skriver, at for patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom¹⁰ kan overvejes tillæg af en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling. DES/DSAM bemærker, at evidensen for denne anbefaling ikke er så stærk som ved manifest hjerte- eller nyresygdom (1,3,4).

For patienter med diabetes og svær overvægt anbefaler DES/DSAM, at der tillægges en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog på grund af de vægtreducerende egenskaber. Sundhedsstyrelsen skriver i tråd hermed, at vægttab vil spille en afgørende rolle hos patienter med svær overvægt og abdominal fedme, hvilket taler for, at andetvalget i denne patientgruppe bør være en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog. Sundhedsstyrelsen bemærker dog, at behandlingsprisen for en GLP-1-analog er væsentlig højere end for en SGLT-2-hæmmer. Vægttabet ved en GLP-1-analog kan være lidt større end ved en SGLT-2-hæmmer, men det er usikkert, om denne forskel vil være klinisk relevant for hovedparten af patienterne. Medicinrådet angiver, at DPP-4-hæmmere, GLP-1-analoger, SGLT-2-hæmmere og SU'er alle er vurderet ligeværdige for patienter med svær overvægt (1,3,4).

Hvis patienten har færre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom vil valget af lægemiddel ifølge DES/DSAM bero på en afvejning af faktorer af betydning hos den enkelte patient (bl.a. betacellefunktion, erhverv samt sociale og økonomiske forhold) og lægemidlenes egenskaber, erfaringsgrundlaget og prisen. Effekten på glukoseniveaue, eventuel vægtændring samt risikoen for hypoglykæmi eller andre bivirkninger er afgørende for den individualiserede behandling ifølge DES/DSAM. Medicinrådet anfører, at samtlige lægemiddelgrupper (DPP-4-hæmmere, GLP-1-analoger, SGLT-2-hæmmere samt SU'er) er ligestillede til denne patientgruppe. Sundhedsstyrelsen skriver, at SU'er kan anvendes hos patienter, hvor et vægttab ikke er centralt, og der ikke er risikofaktorer for hypoglykæmi (tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes). Den relativt lave pris betyder, at SU'er ifølge Sundhedsstyrelsen kan vælges frem for andre væsentlig dyrere lægemiddelgrupper. Ellers kan valget være en DPP-4-hæmmer, som er vægtneutral, eller en SGLT-2-hæmmer, som er vægtreducerende. Begge er i sig selv ikke associeret med betydelig risiko for hypoglykæmi (1,3,4).

Yderligere intensivering

Der kan være behov for yderligere intensivering, såfremt det fastsatte behandlingsmål ikke kan nås med metformin og andetvalget. Både Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet skriver, at for patienten med kardiovaskulær sygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, bør en SGLT-2-hæmmer og/eller en GLP-1-analog tillægges behandlingen. Medicinrådet angiver, at dette også gælder patienter med høj risiko for hjertekarsygdom. Medicinrådet anfører endvidere, at der ikke er belæg for at anvende trestofbehandling med henblik på at opnå en yderligere organbeskyttende effekt ved at kombinere eksempelvis en GLP-1-analog og en SGLT-2-hæmmer (1,3,4).

DES/DSAM skriver generelt, at valget af et tredje lægemiddel beror på en individuel vurdering af patienten, lægemidlenes egenskaber, erfaringsgrundlaget og prisen. Medicinrådet anfører, at der ikke er påviselige forskelle mellem de fire klasser af lægemidler ved behov for at tillægge et tredje lægemiddel. Det er ifølge

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

DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen vigtigt, at tredjevalget tilhører en anden lægemiddelgruppe og dermed har en anden virkningsmekanisme end andetvalget. For eksempel er det ikke rationelt at kombinere en DPP-4-hæmmer og en GLP-1-analog på grund af overlappende virkningsmekanismer (1,3,4).

Lægemiddelgruppernes egenskaber og anbefalinger

Figur 2 viser de forskellige lægemiddelgruppers egenskaber (1). De enkelte lægemiddelgrupper og anbefalingerne indenfor de enkelte grupper gennemgås efterfølgende.

Figur 2: Egenskaber ved lægemiddelgrupper (gengivet fra DES/DSAM's seneste retningslinje for type 2-diabetes) (1).

	DPP4-hæmmer	Sulfonylurinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basal insulin
Effekt på HbA1c	++	+++	+++	++++	++++
Effekt på CVD	Neutral	Neutral	Forebygger [#]	Forebygger [#]	Neutral
Effekt på hjertesvigt	Neutral	Neutral	Forebygger [#]	Neutral	Neutral
Effekt på nyresygdom ved diabetes	Neutral	Neutral	Forebygger [#]	Forebygger [#]	Neutral
Vægt	Neutral	Stigning	Fald	Fald	Stigning
Hypoglykæmi	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko	Ingen risiko	Øget risiko
Øvrige ulemper			Genital infektion	Gastrointest. bivirkninger	
Pris	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Variabel

Biguanider

Metformin er det eneste lægemiddel i denne gruppe. Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er ledsaget af et mindre vægttab. Metformin anbefales som førstevalg uafhængig af HbA1c sammen med en individuel tilrettelagt plan for livsstilsændring og er effektivt, sikkert, billigt og reducerer formentligt på sigt risikoen for hjertesygdom. Ved hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom er det dog vigtigt, at implementering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog ikke forsinkes af optitrering af metformin. Her kan metformin tillægges efter opstart af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog.

Der er ikke enighed om, hvorvidt behandling med metformin øger risikoen for hypoglykæmi, men Sundhedsstyrelsen vurderer dog, at monoterapi med metformin ikke øger risikoen for klinisk betydende hypoglykæmi (1,2,3,8,9).

β-cellestimulerende midler (sulfonylurinstoffer og meglitinid)

I gruppen af β-cellestimulerende midler findes både sulfonylurinstoffer (SU'er) og meglitinid. Gliclazid, glicmepirid og glipizid er alle SU'er, og repaglinid er det eneste markedsførte meglitinid. Lægemidlerne virker ved at stimulere β-cellerne i de langerhanske øer i pancreas til en øget insulinsekretion (2).

De β-cellestimulerende lægemidler giver alle en signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c i kombination med metformin og er mulige andetvalg i tillæg til metformin til patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom og med mindre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom, eller hvis en SGLT-2-hæmmer og en GLP-1-analog ikke tåles. De er derudover også mulige tredjevalg til patienter med hjertekarsygdom,

hjertesvigt, nyresygdom, eller patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertesygdom. Sundhedsstyrelsen angiver, at der ikke er dokumentation for klinisk relevante forskelle på sænkning af HbA1c imellem de enkelte lægemidler i gruppen (1,2,3,4).

Effekten på HbA1c for SU'erne er lidt større end for DDP-4-hæmmerne og på niveau med SGLT-2-hæmmerne. SU'erne medfører en øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med metformin. Denne risiko er ifølge DES/DSAM sjældent et klinisk betydende problem. Der er ikke fundet øget risiko for hypoglykæmi for repaglinid. Lægemidlerne reducerer ikke den kardiovaskulære risiko og er forbundet med en mindre vægtøgning (1,2,3).

Gliclazid og glimepirid anbefales primært blandt de β -cellestimulerende midler og er vurderet klinisk ligestillede af DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen. For de øvrige lægemidler vurderer Sundhedsstyrelsen, at der med glipizid potentielt er øget risiko for klinisk relevant hypoglykæmi i forhold til gliclazid og glimepirid, ligesom de har vurderet, at videns- og erfaringsgrundlaget for repaglinid er begrænset i forhold til gliclazid og glimepirid. Det fremgår endvidere, at glipizid kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede lægemidler ikke er egnede. For repaglinid skriver Sundhedsstyrelsen, at lægemidlet med fordel kan anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Begge lægemidler er rekommanderet i særlige tilfælde (1,2,3).

DPP-4-hæmmere

I gruppen af DPP-4-hæmmere findes vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, sitagliptin og linagliptin. DPP-4-hæmmerne virker ved at hæmme kroppens eget nedbrydende GLP-1 enzym, hvorved effekten af dette hormon øges. Det medfører øget insulinfrigivelse samt nedsat glukagonfrigivelse efter måltider, hvilket medfører en sænkning af blodsukkeret (2).

DPP-4-hæmmerne giver alle, i tillæg til eksisterende glukosenedsættende behandling (GLP-1-analogerne undtaget), en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er mulige andetvalg i tillæg til metformin til patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom, og patienter med mindre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom, eller hvis SGLT-2-hæmmere og GLP-1-analoger ikke tåles. De er derudover også mulige tredjevalg til patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom eller patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertesygdom (1,2,3,4).

DPP-4-hæmmerne har en lidt mindre effekt på glukoseniveauet sammenlignet med de øvrige antidiabetika og reducerer ikke den kardiovaskulære risiko. De påvirker endvidere ikke vægten, ligesom de ikke øger risikoen for alvorlig hypoglykæmi. De har ofte få bivirkninger og kan derfor være velegnet til skrøbelige ældre patienter (1,2,3,8).

DES/DSAM anbefaler, at alogliptin, linagliptin og sitagliptin primært anvendes blandt DPP-4-hæmmerne. Både Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen anbefaler også saxagliptin på lige fod med alogliptin, linagliptin og sitagliptin. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der generelt udvises forsigtighed ved behandling med DPP-4-hæmmere til patienter med øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, da der er set signal for øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, og årsagen til den øgede risiko endnu ikke er afklaret. Både Sundhedsstyrelsen og DES/DSAM anfører, at der ved hjertesvigt foretrækkes linagliptin eller sitagliptin. Sundhedsstyrelsen rekommanderer vildagliptin kun i særlige tilfælde, da der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier. Vildagliptin bør derfor ikke være førstevalg blandt DPP-4-hæmmerne (1,2,3).

SGLT-2-hæmmere

I gruppen af SGLT-2-hæmmere findes dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin. SGLT-2-hæmmerne øger udskillelsen af glukose i urinen ved at hæmme transportøren SGLT-2, der under normale forhold reabsorberer glukose fra urinen til blodbanen (2).

SGLT-2-hæmmerne medfører en klinisk relevant sænkning af HbA1c. SGLT-2-hæmmerne reducerer den kardiovaskulære risiko, risikoen for indlæggelse for hjertesvigt samt progressionen af nyresygdom hos nogle patientgrupper og anbefales af denne grund til patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom uafhængigt af HbA1c. Det er vigtigt, at implementering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog ikke forsinkes af optitrering af metformin, og derfor kan metformin tillægges efter initiering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog i disse patientgrupper. For patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom kan tillæg af en SGLT-2-hæmmer overvejes ved behov for intensivning af den glukosesænkende behandling. De er ligeledes mulige andetvalg til patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom og med mindre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom (1,2,3,4).

Effekten på HbA1c for SGLT-2-hæmmerne er lidt større end for DDP-4-hæmmerne og på niveau med SU'erne. Behandling synes ikke at øge risikoen for alvorlig hypoglykæmi. Der er en øget risiko for genitale svampeinfektioner, særligt hos kvinder (1,2,3).

Behandling med SGLT-2-hæmmere medfører statistisk signifikante, men ikke klinisk relevante væggtab, der med korrektion for placeboeffekten er defineret som 5 kg. Dog vurderer Sundhedsstyrelsen, at mange patienter vil tillægge den vægtreducerende virkning positiv værdi (2).

SGLT-2-hæmmere kan initieres ned til eGFR på 20 ml/min, men forsigtighed tilrådes ved reduceret nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min). Den glukosesænkende effekt er begrænset ved eGFR < 45 ml/min, men der vil fortsat være organbeskyttende effekt. Behandling ved eGFR < 30 ml/min bør ske i samråd med nefrolog eller endokrinolog. Canagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin frarådes ved stærkt nedsat leverfunktion (1,2).

Canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin anbefales primært blandt SGLT-2-hæmmerne og er vurderet klinisk ligestillede af DES/DSAM, Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet. Sundhedsstyrelsen anfører endvidere, at der for både patienter med og uden manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom ikke er grundlag for at differentiere mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin hvad angår senkomplikationer og mortalitet. Det samme gælder, når der ses på amputationsrisiko. Ertugliflozin er rekommanderet i særlige tilfælde på grund af manglende publiceret data for kardiovaskulære outcomes, og Sundhedsstyrelsen bemærker af denne grund, at ertugliflozin ikke bør være førstevalg. Efter opdatering af *Den Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes* er data fra det omtalte studium publiceret, som viser, at der for ertugliflozin ikke er forskel på kardiovaskulære endepunkter og mortalitet i forhold til placebo. For de øvrige SGLT-2-hæmmere findes en reduktion i risikoen i MACE (major adverse cardiovascular events), der er et sammensat endepunkt defineret ved ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatalt apopleksi samt kardiovaskulær mortalitet hos patienter med manifest aterosklerose. Også Medicinrådet skriver, at ertugliflozin ikke er anbefalet, da det ikke adskiller sig signifikant fra placebo på flere kliniske endepunkter (1,2,3,4, 12, 13).

GLP-1-analoger

I gruppen af GLP-1-analoger findes dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid og semaglutid. GLP-1-analogerne virker ved at stimulere insulinproduktionen, hæmme glukagonfrigivelsen, hæmme appetit samt forsinke ventrikeltømningen (2).

GLP-1-analogerne giver alle en klinisk relevant sænkning af HbA1c omend der er forskelle i størrelsen af denne reduktion. Sundhedsstyrelsen anfører, at lixisenatid og exenatid 5 µg og 10 µg til daglig injektion har mindre effekt på HbA1c end de øvrige GLP-1-analoger. For dulaglutid, liraglutid og semaglutid (til injektion) er det muligt at øge dosis og dermed øge effekten (2, 14).

GLP-1-analogerne har en gennemsnitlig større effekt på HbA1c end de øvrige glukosesænkende

lægemidler. Der synes ikke at være en øget risiko for alvorlig hypoglykæmi, men der er risiko for gastrointestinale bivirkninger (2).

GLP-1-analogerne reducerer risikoen for progression af kardiovaskulær sygdom, samt for udviklingen af nyresygdom hos patienter med høj risiko for og ved kendt hjertekarsygdom. De anbefales af denne grund til patienter med hjertekarsygdom på lige fod med SGLT-2-hæmmer. Det er vigtigt, at implementering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog ikke forsinkes af optitrering af metformin. Her kan metformin tillægges efter initiering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog.

GLP-1-analogerne er et alternativ til patienter med nyresygdom, hvis behandling med SGLT-2-hæmmer ikke er mulig. Dette er uafhængigt af HbA1c. For patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom fremgår, at tillæg af en GLP-1-analog kan overvejes på lige fod med SGLT-2-hæmmer ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling. GLP-1-analogerne kan ligeledes anvendes til øvrige patientgrupper, hvor de er mulige andetvalg på lige fod med DPP-4-hæmmere, SGLT-2-hæmmere og SU'er. Både Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen anbefaler at vælge en SGLT-2-hæmmer før en GLP-1-analog på grund af lavere behandlingspris (1,2,3,4,11).

Behandling med GLP-1-analoger medfører statistisk signifikante, men i gennemsnit ikke klinisk relevante vægttab, der med korrektion for placeboeffekten er defineret som 5 kg. En del patienter vil dog opnå et klinisk relevant vægttab, og Sundhedsstyrelsen vurderer, at mange patienter vil tillægge opnåede vægttab positiv værdi. Effekten af dette vægttab synes ifølge Sundhedsstyrelsen at fortsætte så længe, behandlingen pågår. DES/DSAM skriver, der er stor variation i vægtresponset (1,2).

Dulaglutid, exenatid 2 mg (ugentligt), liraglutid og semaglutid (til injektion og som tablet) anbefales primært blandt GLP-1-analogerne og er vurderet klinisk ligestillede af DES/DSAM, Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet. Lixisenatid og exenatid 5 µg og 10 µg (dagligt) er rekommanderet i særlige tilfælde. Lixisenatid bør trods en neutral kardiovaskulær effekt ikke være førstevalg, da denne har en mindre effekt på HbA1c sammenlignet med de rekommanderede GLP-1-analoger. Det samme gælder for exenatid 5 µg og 10 µg (dagligt), som foruden mindre effekt på HbA1c sammenlignet med de rekommanderede GLP-1-analoger også synes at have en mindre gunstig bivirkningsprofil. Dertil kommer, at den skal administreres to gange dagligt (1,2,3,4).

Glitazoner

I gruppen af glitazoner er der kun markedsført pioglitazon. Glitazonerne virker ved at reducere insulinresistensen. DES/DSAM anfører, at glitazoner kan anvendes i udvalgte tilfælde med svær insulinresistens efter forudgående konference med endokrinolog/diabetescenter. Der er en mulig gunstig effekt på kardiovaskulær risiko hos patienter med type 2-diabetes med makrovaskulær sygdom samt gunstig effekt hos patienter med nonalkoholisk steatohepatitis. DES/DSAM skriver, at man skal være opmærksom på væskeretention med øget risiko for forværring af hjertesvigt, især ved samtidig insulinbehandling. Derudover anføres, at der ved behandling med glitazoner kan ses vægtstigning, og for kvinder er der fordoblet risiko for frakturer. Brugen af pioglitazon er forbundet med øget risiko for blærecancer og er underlagt risikostyringsprogram (1,9).

Glitazoner er ikke inkluderet i *Den Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes*, da behandling med glitazoner også her betegnes som en specialistopgave (1,2).

Vores overordnede synspunkter

Den farmakologiske behandling af diabetes består af lægemidler fra en række forskellige lægemiddelgrupper. Lægemiddelgrupperne har forskellige egenskaber, der gør dem velegnede til forskellige patientgrupper. Vi mener, at stort set alle lægemiddelgrupper har en relevant plads i behandlingen af type 2-diabetes.

Metformin er som udgangspunkt førstevalg. For patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom er der i behandlingsvejledningerne anbefalinger om hurtigt at implementere en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog uanset blodsukkerniveauet, og metformin kan hos disse patienter tillægges efter initiering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog. For patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, vil supplerende behandling først komme på tale, hvis behandlingsmålet for Hb1Ac ikke nås med metformin.

SGLT-2-hæmmerne har en central plads i behandlingen af type-2-diabetes. Behandlingspriserne for de enkelte SGLT-2-hæmmere er alle på niveau med hinanden, og derfor anbefaler vi, at de anbefalede SGLT-2-hæmmere bevarer generelt tilskud. Vi mener, at der ikke er de samme behandlingsmæssige fordele ved ertugliflozin, som ved de øvrige SGLT-2-hæmmere. Det skyldes, at der for ertugliflozin ikke er fundet samme risikoreduktion i kardiovaskulære hændelser, som for dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin. Vi anbefaler derfor, at ertugliflozin og kombinationer hermed fremover ikke har generelt tilskud. I forhold til de øvrige kombinationer af en SGLT-2-hæmmer og metformin anbefaler vi, at det kun er de kombinationer, hvor behandlingspriserne er lavere end, eller på niveau med, behandlingspriserne for kombinationer af lægemiddelstofferne som separate lægemidler, der bevarer generelt tilskud.

Indenfor gruppen af DPP-4-hæmmere vurderer vi, at alle lægemidler kan betragtes som ligeværdige. Der er betydelige prisforskelle mellem de enkelte lægemidler i gruppen. På denne baggrund anbefaler vi, at kun de billigste DPP-4-hæmmere (sitagliptin og vildagliptin) bevarer generelt tilskud. Dette gælder også for kombinationer med metformin, hvor vi anbefaler, at kun den billigste kombination (metformin+vildagliptin) bevarer generelt tilskud.

Indenfor gruppen af β -cellestimulerende lægemidler er der forskelle i anbefalinger og forskel på behandlingspriserne. Vi anbefaler, at kun gliclazid og glimepirid, der er anbefalet og har de laveste behandlingspriser, fremover har generelt tilskud.

Der er betydelige prisforskelle mellem GLP-1-analogerne og de andre lægemiddelgrupper. Vi mener, at der ikke er behandlingsmæssige fordele ved GLP-1-analoger for alle patienter, der kan retfærdiggøre de højere behandlingspriser. Vi mener, at det er mest rationelt, at der før igangsættelse af behandling med en GLP-1-analog er forsøgt behandling med blandt andet en SGLT-2-hæmmer, medmindre dette ikke er muligt på grund af svært nedsat nyrefunktion. For visse patientgrupper mener vi endvidere, at det er mest rationelt, at der foruden en SGLT-2-hæmmer også er forsøgt lægemidler fra andre lægemiddelgrupper, før behandling med en GLP-1-analog igangsættes.

Der har i den seneste tid været stort fokus på det stigende forbrug af GLP-1-analogerne og de afledte stigende tilskudsudgifter. Der er flere og flere personer, der opstarter behandling med GLP-1-analoger. Alene fra 2021 til 2022 var der en stigning i antallet af nye brugere af GLP-1-analoger fra 20.800 til 32.000. I 2022 fik 25.300 af de 32.000 nye brugere tilskud til mindst ét af deres køb af GLP-1-analoger. Data viser, at kun 33 pct. af de 25.300 forinden havde forsøgt behandling med en SGLT-2-hæmmer. Samtidig viser data, at mere end halvdelen (57 pct.) af de 25.300 personer ikke havde forsøgt behandling med hverken en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. Af de 25.300 personer havde 25 pct. hverken forsøgt behandling med metformin, en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. I 2021 var den tilsvarende andel 16 pct. Vi er opmærksomme på, at der i efteråret 2022 er foretaget ændringer i behandlingsvejledningerne, der nu angiver, at det for visse patientgrupper kan være relevant at prioritere organbeskyttelse med en SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog før opstart med metformin. Vi vurderer dog, at der allerede før disse ændringer har været en stor andel af nye brugere af GLP-1-analoger, der ikke har forsøgt behandling med metformin, ligesom vi vurderer, at det er usandsynligt at to ud af tre af de patienter, der opstartede behandling med en GLP-1-analog med tilskud, ikke kunne have forsøgt behandling med en SGLT-2-hæmmer forud for behandling med en GLP-1-analog. På baggrund af ovenstående data vurderer vi ligesom

Sundhedsstyrelsen¹¹, at der er et irrationelt forbrug af GLP-1-analogerne med tilskud, ligesom vi vurderer, at en stor del af patienterne har fået klausuleret tilskud uden at være omfattet af den nuværende tilskudsklausul. Vi vurderer derfor, at generelt klausuleret tilskud til GLP-1-analogerne - uanset tilskudsklausul - vil medføre risiko for uhensigtsmæssigt førstevalg udenfor tilskudsklausulen, hvor øvrige rationelle behandlingsmuligheder ikke er udtømte. Vi anbefaler derfor, at det generelt klausulerede tilskud til GLP-1-analogerne bortfalder. Vi mener, at denne anbefaling er i tråd med Sundhedsstyrelsens vurdering¹¹.

Vi er opmærksomme på, at der er mange patienter, der har forsøgt behandling med andre behandlingsalternativer, herunder en SGLT-2-hæmmer, for hvem behandling med en GLP-1-analog er rationel, og som dermed er berettigede til tilskud. For disse patienter opfordrer vi lægerne til at søge om enkelttilskud.

Vi er ligeledes opmærksomme på, at vi med dette forslag lægger op til, at der er en stor del af de patienter, der aktuelt behandles med en GLP-1-analog med tilskud, der skal skifte behandling for fortsat at kunne få tilskud. For patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, vurderer vi, at behandling med en SGLT-2-hæmmer vil kunne give mindst samme organbeskyttende effekt. For øvrige patienter vurderer vi, at langt de fleste vil kunne opnå behandlingsmålet for HbA1c - eventuelt ved behandling med lægemidler fra flere forskellige lægemiddelgrupper, hvilket kan ske til en samlet behandlingspris, der er lavere end behandlingsprisen for en GLP-1 analog alene.

Vi er endvidere opmærksomme på, at der er et arbejde med at søge enkelttilskud og med at skifte patienter fra et lægemiddel til et andet, som kan kræve ekstra konsultationer. Vi vurderer dog, at der er tale om engangsomkostninger, og patienterne forventes at være i langvarig behandling.

Begrundelser

De forbrugsdata, som er anført nedenfor, fremgår af bilag B, og behandlingspriserne er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per døgn, jævnfør bilag C.

Ad 1 - Lægemidler med indhold af metformin

Metformin er det eneste biguanid og virker ved at øge insulinfølsomheden og glukoseoptagelsen i muskula-turen og reducere frigørelse af glukose fra leveren. Metformin er godkendt til behandling af type 2-diabetes, når livsstilsintervention ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol, både i monoterapi og i kombination med andre glukosesænkende lægemidler (2,15).

Behandlingsprisen er 0,47 kr. - 0,94 kr. afhængig af dosis. I 2022 indløste 213.600 personer recept på metformin.

Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er endvidere ledsaget af et mindre vægttab, og monoterapi med metformin øger ifølge Sundhedsstyrelsen ikke risikoen for klinisk betydende hypoglykæmi. Metformin er førstevalg ved type 2-diabetes og anbefales uafhængig af HbA1c sammen med en individuel tilrettelagt plan for livsstilsændring. For patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom anbefales en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog uanset blodsukkerniveauet, og metformin kan hos disse patienter tillægges efter initiering af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-analog. Metformin er rekommanderet af Sundhedsstyrelsen (1,3,8).

Vores vurdering og begrundelse

I vores vurdering af tilskudsstatus for metformin, lægger vi vægt, at metformin ifølge DES/DSAM er førstevalg ved behandling af type 2-diabetes uanset HbA1c samt, at metformin er rekommanderet af

¹¹ <https://www.sst.dk/da/nyheder/2023/Forbruget-af-GLP-1-receptor-agonister-til-behandling-af-diabetes-skal-ned>

Sundhedsstyrelsen. Data fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at størstedelen af patienter med type 2-diabetes, der opstarter behandling med glukosesænkende lægemidler i 2021, starter op med metformin. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen for metformin er blandt de laveste for lægemidler til behandling af type 2-diabetes. Vi mener på denne baggrund, at metformin opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at metformin bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for metformin, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Ad 2 og 3 - Lægemidler med indhold af gliclazid, glimepirid, glipizid og repaglinid

Gliclazid, glimepirid og glipizid er alle sulfonylurinstoffer (SU'er), og repaglinid er et meglitinid. De virker ved at stimulere β -cellerne i de langerhanske øer i pancreas til en øget insulinsekretion. Lægemidlerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes til patienter, hvor livsstilsintervention ikke giver tilstrækkelig effekt (2,15).

Behandlingspriser samt forbrugstal fremgår af Tabel 1:

Tabel 1: Behandlingspriser og antal personer med receptindløsninger på betacellestimulerende lægemidler i 2022.

Lægemiddelstof	Behandlingspris (kr.)	Forbrug i 2022 (Antal personer)*
Gliclazid	1,38	2.090
Glimepirid	3,27	10.210
Glipizid	4,54	155
Repaglinid	3,12	300

* Kilde: Medstat.dk

Alle lægemidler i gruppen giver en signifikant og klinisk relevant sænkning af HbA1c i kombination med metformin i forhold til metformin alene. Der er ifølge Sundhedsstyrelsen ikke dokumentation for klinisk relevante forskelle på sænkning af HbA1c imellem de enkelte lægemidler i gruppen. Der er for SU'erne en øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med metformin. Dog er denne risiko ifølge DES/DSAM sjældent et klinisk betydende problem. For repaglinid ses ikke øget risiko for hypoglykæmi. Lægemidlerne reducerer ikke den kardiovaskulære risiko og er forbundet med en mindre vægtøgning (1,2,8).

SU'erne er ifølge DES/DSAM og Medicinrådet mulige andetvalg i tillæg til metformin til patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt og nyresygdom og med mindre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom, eller hvis SGLT-2-hæmmere og GLP-1-analoger ikke tåles. Sundhedsstyrelsen skriver, at SU'er kan anvendes som andetvalg hos patienter, hvor et vægttab ikke er centralt, og patienten ikke har risikofaktorer for hypoglykæmi. Den relativt lave pris betyder, at SU'en ifølge Sundhedsstyrelsen kan vælges frem for andre væsentlig dyrere lægemiddelgrupper. De er derudover også mulige tredjevalg til patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom eller mindst 3 risikofaktorer for hjertesygdom (1,3,4).

Gliclazid og glimepirid anbefales primært blandt SU'erne og er vurderet klinisk ligestillede af DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen. Glipizid og repaglinid er begge rekommanderet i særlige tilfælde, da der med glipizid potentielt er øget risiko for klinisk relevant hypoglykæmi og med repaglinid begrænset videns- og erfaringsgrundlag i forhold gliclazid og glimepirid. Glipizid kan dog ifølge Sundhedsstyrelsen anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede lægemidler ikke er egnede, og repaglinid kan anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (1,2).

Vores vurdering og begrundelse

Gliclazid og glimepirid

I vores vurdering af tilskudsstatus for SU'erne, lægger vi vægt på ovenstående anbefalinger omkring anvendelse som muligt andetvalg eller tredjevalg.

For gliclazid og glimepirid lægger vi vægt på, at der foreligger anbefalinger om, at disse SU'er primært anvendes og er vurderet ligeværdige af DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen. På denne baggrund, samt med henvisning til de lave behandlingspriser mener vi, at disse lægemidler opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at gliclazid og glimepirid bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for gliclazid og glimepirid, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ved generelt tilskud til gliclazid og glimepirid ikke vil være risiko for, at disse lægemidler anvendes som førstevalg før metformin. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at der i 2021 kun var ganske få patienter med type 2-diabetes, der blev opstartet med disse lægemidler som det første glukosesænkende lægemiddel.

Glipizid og repaglinid

I vores vurdering af tilskudsstatus for glipizid og repaglinid lægger vi vægt på, at Sundhedsstyrelsen rekommanderer disse i særlige tilfælde på grund af potentiel større risiko for hypoglykæmi ved behandling med glipizid og begrænset videns- og erfaringsgrundlag for repaglinid i forhold til de rekommanderede SU'er. På denne baggrund, samt med henvisning til den højere behandlingspriser for glipizid i forhold til de SU'er, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud, vurderer vi, at prisen ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Vi anbefaler derfor, at det generelle tilskud til glipizid og repaglinid bortfalder.

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

Vi er opmærksomme på, at repaglinid ifølge Sundhedsstyrelsen med fordel kan anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. For de patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvor lægen vurderer, at repaglinid er den mest hensigtsmæssige behandling, kan den behandlende læge søge om enkelttilskud.

Ad 4, 5, 6, 7 og 8 - Lægemidler med indhold af vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, sitagliptin og linagliptin samt kombinationer med metformin

Vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, sitagliptin og linagliptin er alle DPP-4-hæmmere og virker ved at hæmme kroppens eget nedbrydende GLP-1 enzym, hvorved effekten af dette hormon øges. Det medfører øget insulinfrigivelse samt nedsat glukagonfrigivelse efter måltider, hvilket medfører en sænkning af blodsukkeret. Lægemidlerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes i tillæg til livsstilsintervention, for at forbedre den glykæmiske kontrol både i monoterapi, når metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance og som tillægsbehandling til andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes (2,15).

Behandlingspriser samt forbrugstal for DPP-4-hæmmerne samt kombinationslægemidler med DPP-4-hæmmere og metformin fremgår af Tabel 2:

Tabel 2: Behandlingspriser og antal personer med receptindløsninger på DPP-4-hæmmere, inklusive kombinationer med metformin i 2022.

Lægemiddelstof	Behandlingspris (kr.)	Forbrug i 2022 (Antal personer)*
Vildagliptin	1,32	2.615
Saxagliptin	12,71	280
Alogliptin	10,49	705
Sitagliptin	1,10	12.470
Linagliptin	12,53	5.995
Metformin+vildagliptin	1,90	5.115
Metformin+saxagliptin	15,66	25
Metformin+alogliptin	11,08	290
Metformin+sitagliptin	6,72	10.110
Metformin+linagliptin	13,60	100

* Kilde: Medstat.dk

Alle DPP-4-hæmmerne giver, i tillæg til eksisterende glukosenedsættende behandling, en klinisk relevant sænkning af HbA1c. DPP-4-hæmmerne øger ikke risikoen for alvorlig hypoglykæmi og har ofte få bivirkninger og kan derfor være velegnet til skrøbelige ældre patienter. Lægemidlerne reducerer ikke den kardiovaskulære risiko og er vægtneutrale (2,3).

DPP-4-hæmmerne er mulige andetvalg i tillæg til metformin til patienter uden hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom og med mindre end 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom, eller hvis SGLT-2-hæmmere og GLP-1-analoger ikke tåles. De er derudover også mulige tredjevalg til patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt, nyresygdom, eller patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertesygdom. Sundhedsstyrelsen skriver, at DPP-4-hæmmere kan vælges hos patienter, hvor et vægttab ikke er afgørende (1,2,3,4,8).

DES/DSAM anbefaler primært alogliptin, linagliptin og sitagliptin blandt DPP-4-hæmmerne. Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet rekommanderer herudover også saxagliptin. Både DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen anfører, at der ved hjertesvigt foretrækkes linagliptin eller sitagliptin. Sundhedsstyrelsen rekommanderer vildagliptin kun i særlige tilfælde, da der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier. Vildagliptin bør derfor ikke være førstevalg blandt DPP-4-hæmmere (1,2,3).

Vores vurdering og begrundelse

DPP-4-hæmmere som enkeltstoffer

I vores vurdering af tilskudsstatus for DPP-4-hæmmerne, lægger vi vægt på ovenstående anbefalinger omkring anvendelse som muligt andetvalg eller tredjevalg.

Vi vurderer, at alle DPP-4-hæmmere kan betragtes ligeværdige. I denne vurdering lægger vi vægt på, at der foreligger anbefalinger om, at alogliptin, linagliptin og sitagliptin primært anvendes, og at disse er vurderet ligeværdige af DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen. Vi lægger vægt på, at Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet herudover også rekommanderer saxagliptin. Vi noterer os endvidere, at vildagliptin er rekommanderet i særlige tilfælde på grund af manglende kardiovaskulær outcome studier, men lægger vægt på, at der til dato ikke er fundet signaler om øget kardiovaskulær risiko forbundet med vildagliptin.

I vores vurdering af tilskudsstatus for sitagliptin og vildagliptin lægger vi vægt på ovenstående forhold og på behandlingspriserne, der er de laveste blandt DPP-4-hæmmere. Vi mener på denne baggrund, at disse DPP-4-hæmmer opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at sitagliptin og vildagliptin

bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for sitagliptin og vildagliptin, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ved generelt tilskud til sitagliptin og vildagliptin ikke vil være risiko for, at disse lægemidler anvendes som førstevalg før metformin. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data fra Lægemedelstatistikregisteret viser, at der i 2021 kun var ganske få patienter med type 2-diabetes, der blev opstartet med en DPP-4-hæmmer som det første glukosesænkende lægemiddel.

I vores vurdering af tilskudsstatus for saxagliptin, alogliptin og linagliptin lægger vi vægt på, at behandlingspriserne er højere end for sitagliptin og vildagliptin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud. På denne baggrund mener vi, at prisen for disse lægemidler ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler derfor, at det generelle tilskud til saxagliptin, alogliptin (12,5 mg og 25 mg) og linagliptin bortfalder, og at alogliptin 6,25 mg fortsat ikke har generelt tilskud.

Vi er opmærksomme på, at linagliptin i modsætning til de øvrige DPP-4-hæmmere ikke udskilles renalt og derfor kan være velegnede hos ældre patienter med aftagende nyrefunktion. Vi vurderer dog, at det også hos denne patientgruppe vil være muligt at anvende øvrige DPP-4-hæmmere med lavere behandlingspris, da både sitagliptin og vildagliptin kan anvendes ved stærkt nedsat nyrefunktion, hvis der foretages dosisreduktion.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke saxagliptin, alogliptin og linagliptin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

Kombinationer med DPP-4-hæmmere og metformin

I vores vurdering af tilskudsstatus for kombinationslægemidler med metformin og en DPP-4-hæmmer lægger vi vægt på de samme forhold som i vurderingen af tilskud til lægemidlerne som separate lægemidler. Der er forskel i behandlingspriserne indenfor gruppen af kombinationslægemidlerne. Kombinationen med metformin+vildagliptin er den billigste, og behandlingsprisen er på niveau den samlede behandlingspris for metformin og vildagliptin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud, som separate lægemidler. Vi vurderer derfor, at det er mest rationelt, at patienterne behandles med dette kombinationslægemiddel. På denne baggrund mener vi, at dette kombinationslægemiddel opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at metformin+vildagliptin bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for metformin+vildagliptin, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ved generelt tilskud til metformin+vildagliptin ikke vil være risiko for, at dette kombinationslægemiddel anvendes som førstevalg før metformin. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data fra Lægemedelstatistikregisteret viser, at der i 2021 kun var ganske få patienter med type 2-diabetes, der blev opstartet med dette lægemiddel som det første glukosesænkende lægemiddel.

For kombinationslægemidler med metformin+sitagliptin, metformin+saxagliptin, metformin+alogliptin samt metformin+linagliptin lægger vi vægt på, at behandlingspriserne er højere end for metformin+vildagliptin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud. Vi mener derfor, at prisen for disse kombinationslægemidler ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Vi vurderer, at det er mest rationelt, at patienter, der er i kombinationsbehandling med metformin+sitagliptin, i stedet behandles med metformin og sitagliptin som separate lægemidler, eller skifter til kombinationslægemidlet med metformin+vildagliptin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud. Vi anbefaler på den baggrund, at det generelle tilskud til

metformin+sitagliptin, metformin+saxagliptin, metformin+alogliptin samt metformin+linagliptin bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, metformin+sitagliptin, metformin+saxagliptin, metformin+alogliptin samt metformin+linagliptin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

Ad 9, 10, 11 og 12 - Lægemidler med indhold af dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin samt kombinationer med metformin

Dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin er alle SGLT-2-hæmmere, der virker ved at øge udskillelsen af glukose i urinen ved at hæmme transportøren SGLT-2, der under normale forhold reabsorberer glukose fra urinen til blodbanen. Lægemidlerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes i tillæg til livsstilsintervention for at forbedre den glykæmiske kontrol både i monoterapi, når metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance, og som tillægsbehandling til andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes. Dapagliflozin og empagliflozin er herudover godkendt til behandling af symptomatisk kronisk hjerteinsufficiens og kronisk nyresygdom (2,14). Disse indikationer er ikke omfattet af denne revidering.

Behandlingspriser samt forbrugstal for SGLT-2-hæmmere samt kombinationslægemidler med SGLT-2-hæmmere og metformin fremgår af Tabel 3:

Tabel 3: Behandlingspriser og antal personer med receptindløsninger på SGLT-2-hæmmere, inklusive kombinationer med metformin i 2022.

Lægemiddelstof	Behandlingspris (kr.)	Forbrug i 2022 (Antal personer)*
Dapagliflozin	15,37 – 15,77	40.205
Canagliflozin	13,00 - 15,16	1.510
Empagliflozin	15,00 - 15,54	44.605
Ertugliflozin	14,84 – 15,25	40
Metformin+dapagliflozin	13,60	2.965
Metformin+canagliflozin	18,06	75
Metformin+empagliflozin	11,94 – 13,12	5.910
Metformin+ertugliflozin	14,98	15

* Kilde: Medstat.dk

Alle SGLT-2-hæmmere medfører en klinisk relevant sænkning af HbA1c. Behandling med SGLT-2-hæmmere synes ikke at øge risikoen for alvorlig hypoglykæmi. Behandlingen medfører endvidere et statistisk signifikant vægttab, der dog ikke er klinisk relevant, som med korrektion for placeboeffekten er defineret som 5 kg. Dog vurderer Sundhedsstyrelsen, at mange patienter vil tillægge den vægtreducerende virkning positiv værdi. Den glukosesænkende effekt er begrænset ved eGFR < 45 ml/min, men der vil fortsat være organbeskyttende effekt. Behandling ved eGFR < 30 ml/min bør ske i samråd med nefrolog eller endokrinolog (1,2,9).

SGLT-2-hæmmere er af DES/DSAM og Medicinrådet anbefalet til patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt og nyresygdom ved diabetes, uafhængigt af HbA1c. Det er vigtigt, at implementering af SGLT-2-hæmmer ikke forsinkes af optitrering af metformin, og derfor kan metformin tillægges efter initiering af SGLT-2-hæmmer. Baggrunden for dette er, at SGLT-2-hæmmere har vist at reducere den kardiovaskulære risiko, risikoen for indlæggelse for hjertesvigt samt progressionen af nyresygdom hos de nævnte patientgrupper (1,3,4).

DES/DSAM og Medicinrådet angiver endvidere, at der ved patienter med mindst 3 risikofaktorer for

hertekarsygdom kan overvejes tillæg af en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling. DES/DSAM bemærker, at evidensen for denne anbefaling ikke er så stærk som ved manifest hjerte- eller nyresygdom. Også for patienter med under 3 risikofaktorer for hjertesygdom er en SGLT-2-hæmmer et muligt andetvalg (1,3,4,11).

Der er ikke enighed om andetvalg for patienter med diabetes og svær overvægt. Medicinrådet angiver, at SU'er, DPP-4-hæmmere, SGLT-2-hæmmere og GLP-1-analoger alle er vurderet ligeværdige for denne patientgruppe. DES/DSAM samt Sundhedsstyrelsen anbefaler, at SGLT-2-hæmmere eller GLP-1-analoger på grund af deres vægtreducerende egenskaber kan tillægges metformin ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling. Både Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet anbefaler at vælge en SGLT-2-hæmmer fremfor en GLP-1-analog på grund af lavere behandlingspris (1,3,4,11).

Canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin anbefales primært blandt SGLT-2-hæmmerne og er vurderet klinisk ligestillede af DES/DSAM, Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet. Sundhedsstyrelsen rekommanderer ertugliflozin i særlige tilfælde på grund af manglende publicerede data for kardiovaskulære outcomes og bemærker af denne grund, at ertugliflozin ikke bør være førstevalg. Efter opdatering af *Den Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes* er data fra det omtalte studie publiceret, som viser, at der for ertugliflozin ikke er forskel på kardiovaskulære endepunkter og mortalitet i forhold til placebo. For de øvrige SGLT-2-hæmmere findes en reduktion i risikoen i MACE (major adverse cardiovascular events), der er et sammensat endepunkt defineret ved ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi samt kardiovaskulær mortalitet hos patienter med manifest aterosklerose. Også Medicinrådet skriver, at ertugliflozin ikke er anbefalet, da det ikke adskiller sig signifikant fra placebo på flere kliniske endepunkter (1,2,4,12,13).

Vores vurdering og begrundelse

SGLT-2-hæmmere som enkeltstoffer

I vores vurdering af tilskudsstatus for SGLT-2-hæmmere, lægger vi vægt på, at de har en central plads i behandlingen af patienter med type 2-diabetes. For udvalgte patientgrupper (patienter med hertekarsygdom, hjertesvigt og nyresygdom) anbefales de uafhængigt af HbA1c på grund af deres organbeskyttende egenskaber. For alle øvrige patienter er de mulige andetvalg ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling.

For canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin lægger vi vægt på, at der foreligger anbefalinger om, at disse SGLT-2-hæmmere primært anvendes, og at de er vurderet klinisk ligestillede, ligesom vi lægger vægt på, at behandlingspriserne for disse er på niveau med hinanden. Behandlingspriserne for SGLT-2-hæmmere er højere end for DPP-4-hæmmerne og de β -cellestimulerende lægemidler, men vi lægger vægt på, at SGLT-2-hæmmerne, foruden glukosesænkende egenskaber også besidder organbeskyttende egenskaber, hvilket fremgår af de nationale behandlingsvejledninger, hvor disse anbefales uafhængigt af HbA1c for visse patientgrupper. På denne baggrund finder vi, at disse SGLT-2-hæmmere opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ved generelt tilskud til dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin ikke vil være risiko for, at lægemidlerne anvendes uhensigtsmæssigt som førstevalg før metformin. Knap 15 pct. af patienter, der opstarter behandling med et glukosesænkende lægemiddel i 2021, opstarter behandling med en SGLT-2-hæmmer. Vi vurderer, at dette i høj grad afspejler, at opstart med disse lægemidler kan være det rationelle valg hos nogle patientgrupper. Vi lægger i denne vurdering vægt på, at nogle SGLT-2-hæmmere har andre

indikationer, såsom hjerteinsufficiens, og derved kan anvendes til andre patientgrupper end patienter med type 2-diabetes.

For ertugliflozin lægger vi vægt på, at lægemidlet ikke er anbefalet på lige fod med de øvrige SGLT-2-hæmmere og, at der ikke er fundet en tilsvarende risikoreduktion i kardiovaskulære hændelser blandt patienter med manifest aterosklerose, som for de øvrige SGLT-2-hæmmere. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen for ertugliflozin er på niveau med behandlingspriserne for dapagliflozin, canagliflozin, og empagliflozin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud. Vi mener på denne baggrund, at prisen for ertugliflozin ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler, at det generelle tilskud til ertugliflozin bortfalder.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke ertugliflozin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

Kombinationer med SGLT-2-hæmmere og metformin

I vores vurdering af tilskudsstatus for kombinationslægemidler med metformin og SGLT-2-hæmmerne dapagliflozin eller empagliflozin lægger vi vægt på de samme forhold, som i vurderingen af tilskud til lægemidlerne som separate lægemidler. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingspriserne for disse kombinationslægemidler er lavere end eller på niveau med behandlingspriserne for kombinationer af lægemiddelseffektstofferne som separate lægemidler. På denne baggrund finder vi, at disse kombinationslægemidler opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at metformin+dapagliflozin og metformin+empagliflozin bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for kombinationslægemidler med metformin+dapagliflozin og metformin+empagliflozin, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ved generelt tilskud til metformin+dapagliflozin og metformin+empagliflozin ikke vil være risiko for, at disse lægemidler anvendes som uhensigtsmæssigt førstevalg. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at der i 2021 kun var ganske få patienter med type 2-diabetes, der blev opstartet med disse lægemidler som det første glukosesænkende lægemiddel.

For kombinationslægemidlet med metformin+canagliflozin lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er højere end behandlingsprisen for en kombination af lægemiddelseffektstofferne som separate lægemidler og højere end behandlingsprisen for metformin+dapagliflozin og metformin+empagliflozin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud. Vi mener på denne baggrund, at prisen for dette kombinationslægemiddel ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler, at det generelle tilskud til metformin+canagliflozin bortfalder.

For kombinationslægemidlet med metformin+ertugliflozin lægger vi vægt på de samme forhold, som i vurderingen af tilskudsstatus for ertugliflozin som enkeltstof. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen er højere end behandlingsprisen for metformin+dapagliflozin og metformin+empagliflozin, som vi anbefaler bevarer generelt tilskud, og hvor der er set en risikoreduktion i kardiovaskulære hændelser blandt patienter med manifest aterosklerose. Vi mener på denne baggrund, at prisen for dette kombinationslægemiddel ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler, at det generelle tilskud til metformin+ertugliflozin bortfalder.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke kombinationslægemidler med metformin+canagliflozin og metformin+ertugliflozin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

Ad 13 og 14 - Lægemidler med indhold af exenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid og semaglutid

Exenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid og semaglutid er alle GLP-1-analoger, der virker ved at stimulere insulinproduktionen, hæmme glukagonfrigivelsen, hæmme appetit samt forsinke ventrikeltømningen. Lægemidlerne er godkendt til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus for at opnå glykæmisk kontrol i kombination med orale glucosesænkende lægemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diæt og motion, ikke giver en tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Nogle af GLP-1-analogerne er godkendt som monoterapi, hvor behandling med metformin ikke er mulig pga. intolerans eller kontraindikationer, ligesom nogle også er godkendt til brug hos børn og unge fra 10 år. Semaglutid findes til injektion under huden (ugentlig) og som tabletbehandling (daglig). De øvrige GLP-1-analoger findes til injektion under huden 1-2 gange dagligt (exenatid 5 µg og 10 µg, liraglutid og lixisenatid) eller 1 gang ugentligt (exenatid 2 mg og dulaglutid). For dulaglutid, liraglutid og semaglutid (til injektion) er det muligt at øge dosis og dermed øge effekten (2,14,15).

Dulaglutid i styrkerne 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg har ikke generelt tilskud. De øvrige GLP-1-analoger, inklusive dulaglutid i styrken 1,5 mg, har generelt klausulereret tilskud til *"patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig"*.

Behandlingspriser samt forbrugstal for GLP-1-analogerne fremgår af Tabel 4:

Tabel 4: Behandlingspriser og antal personer med receptindløsninger på GLP-1-analoger (eksklusive Saxenda og Wegovy) i 2022.

Lægemiddelstof	Behandlingspris (kr.)	Forbrug i 2022 (Antal personer)
Exenatid		
- 5 µg (dagligt)	34,20	65*
- 10 µg (dagligt)	34,20	
- 2 mg (ugentligt)	36,05	
Liraglutid***	30,78 - 46,17	9.080**
Lixisenatid	32,00 ¹ - 33,65	-
Dulaglutid		
- 0,75 mg	40,88	1.080*
- 1,5 mg	35,32	
- 3,0 mg	33,28	
- 4,5 mg	42,86	
Semaglutid***		
- Injektion (ugentligt)	47,08	88.680**
- Tabletter (dagligt)	33,01 – 34,34	

* Kilde: Medstat.dk

** Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret. Sundhedsdatastyrelsen.

*** Saxenda er ikke medtaget under liraglutid og Wegovy er ikke medtaget under semaglutid.

¹Udgået - prisen er seneste registrerede pris fra 7. september 2020.

Alle GLP-1-analogerne giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og effekten er gennemsnitlig større end for de øvrige glukosesænkende lægemidler. Der synes ikke at være en øget risiko for alvorlig hypoglykæmi, men der er risiko for gastrointestinale bivirkninger (2).

Behandling med GLP-1-analoger medfører statistisk signifikante, men i gennemsnit ikke klinisk relevante vægttab, der med korrektion for placeboeffekten er defineret som 5 kg. En del patienter vil dog opnå et klinisk relevant vægttab, og Sundhedsstyrelsen vurderer, at mange patienter vil tillægge opnåede vægttab positiv værdi. Effekten af dette vægttab synes ifølge Sundhedsstyrelsen at fortsætte så længe

behandlingen pågår. DES/DSAM skriver, der er stor variation i vægtresponset (1,2).

GLP-1-analogerne reducerer risikoen for progression af kardiovaskulær sygdom, samt for udviklingen af nyresygdom hos patienter med høj risiko for og ved kendt hjertekarsygdom. De anbefales af denne grund til patienter med hjertekarsygdom på lige fod med SGLT-2-hæmmere. GLP-1-analogerne er også et alternativ til patienter med nyresygdom, hvis behandling med SGLT-2-hæmmer ikke er mulig. Disse anbefalinger gælder uafhængigt af HbA1c. For patienter med mindst 3 risikofaktorer for hjertekarsygdom kan tillæg af en GLP-1-analog overvejes på lige fod med en SGLT-2-hæmmer ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling (1,2,3,4,11).

Der er ikke enighed om andetvalg for patienter med diabetes og svær overvægt. Medicinrådet angiver, at DPP-4-hæmmere, GLP-1-analoger, SGLT-2-hæmmere og SU'er alle er vurderet ligeværdige for denne patientgruppe, mens DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen anbefaler, at SGLT-2-hæmmere eller GLP-1-analoger på grund af deres vægtreducerende egenskaber, kan tillægges metformin ved behov for intensivering af den blodsukkersænkende behandling. Sundhedsstyrelsen skriver, at vægttabet kan være lidt større ved behandling med GLP-1-analog, men det er usikkert, om forskellen vil være klinisk relevant for hovedparten af patienterne. GLP-1-analogerne kan ligeledes anvendes til øvrige patientgrupper, hvor de er mulige andetvalg på lige fod med DPP-4-hæmmere, SGLT-2-hæmmere og SU'er (1,3,4).

Både Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet anbefaler generelt at vælge en SGLT-2-hæmmer fremfor en GLP-1-analog på grund af lavere behandlingspris. GLP-1-analoger kan anvendes i stedet for SGLT-2-hæmmere, hvis denne behandling ikke tåles eller ved eksempelvis lav nyrefunktion (1,3,4,11).

Dulaglutid, exenatid 2 mg (ugentligt), liraglutid, semaglutid (til injektion og som tablet) anbefales primært blandt GLP-1-analogerne og er vurderet klinisk ligestillede af DES/DSAM, Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet. Lixisenatid og exenatid 5 µg og 10 µg (dagligt) er af Sundhedsstyrelsen rekommanderet i særlige tilfælde på grund af mindre effekt på HbA1c sammenlignet med de rekommanderede GLP-1-analoger. For lixisenatid gælder endvidere, at der er en neutral kardiovaskulær effekt, og for exenatid 5 µg og 10 µg (dagligt) er der en mindre gunstig bivirkningsprofil. Dertil kommer, at lixisenatid skal administreres to gange dagligt. Sundhedsstyrelsen skriver endvidere, at der for exenatid 5 µg og 10 µg (dagligt) ikke er gennemført kardiovaskulære/-renale outcome studier og lægemidlet er af denne grund heller ikke anbefalet af Medicinrådet (1,2,3,4).

Vores vurdering og begrundelse

I vores vurdering af tilskudsstatus for GLP-1-analogerne lægger vi vægt på ovenstående anbefalinger, hvor GLP-1-analogerne er anbefalet enten på lige fod med SGLT-2-hæmmere eller hvis behandling med SGLT-2-hæmmer ikke er mulig. Vi vurderer derfor, at SGLT-2-hæmmere er et relevant alternativ til GLP-1-analogerne for alle patienter med type 2-diabetes, fraset de patienter, hvor en SGLT-2-hæmmer ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion. Dette gælder både de patienter, der har brug for organbeskyttende effekt, og generelt for alle patienter med type 2-diabetes, uanset samtidig komorbiditet, der har behov for at intensivere den glukosesænkende behandling. For patienter uden samtidig komorbiditet, vurderer vi, at også DPP-4-hæmmere og SU'erne er relevante alternativer til GLP-1-analogerne. I denne vurdering lægger vi vægt på ovennævnte anbefalinger for disse patientgrupper.

Behandlingspriserne for GLP-1-analogerne er væsentligt højere end for DPP-4-hæmmere, SGLT-2-hæmmere og SU'erne. Vi mener ikke, at der er behandlingsmæssige fordele ved GLP-1-analogerne for alle patienter, der kan retfærdiggøre den højere behandlingspris. Vi vurderer således, at prisen for GLP-1-analogerne ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle patienter, når behandling med GLP-1-analoger stilles overfor behandling med SGLT-2-hæmmere, og for visse patientgrupper endvidere også overfor DPP-4-hæmmere og SU'erne.

Med henvisning til ovennævnte anbefalinger mener vi, at behandling med GLP-1-analoger kan være et rationelt behandlingsvalg hos patienter med type 2-diabetes med enten manifesteret hjertekar- eller nyresygdom eller patienter med mindst tre risikofaktorer for hjertekarsygdom uden tilstrækkelig glykæmisk kontrol, hvor SGLT-2-hæmmere ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion eller ikke tolereres. Derudover til patienter med type 2-diabetes, som ikke har opnået tilfredsstillende glykæmisk kontrol ved forudgående behandling med alle relevante orale antidiabetika, inklusive SGLT-2-hæmmere.

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, at medmindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset det efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet.

Vi vurderer, at der ved et generelt klausuleret tilskud til ovenstående patientgrupper, for hvem vi vurderer, at behandling med GLP-1-analoger kan være et rationelt behandlingsvalg, vil være risiko for uhensigtsmæssigt førstevalg til patienter, som ikke tidligere er forsøgt behandlet med andre relevante, billigere behandlingsalternativer. Vi vurderer, at denne risiko er stor, da et stort antal patienter, der i dag er i behandling med GLP-1-analoger med tilskud, ikke vil være omfattet af en potentiel tilskudsklausul.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at data fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at kun 33 pct. af de 25.300 patienter, der i 2022 opstarter behandling med GLP-1-analoger med offentligt tilskud, forinden havde forsøgt behandling med en SGLT-2-hæmmer. I 2021 var denne andel 37 pct. Endvidere viser data, at 57 pct. af de patienter, der startede behandling med GLP-1-analoger i 2022 med offentligt tilskud, ikke forinden havde forsøgt behandling med hverken en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. I 2021 var denne andel 46 pct. I 2022 havde 25 pct. af de 25.300 personer foruden en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU heller ikke forsøgt behandling med metformin inden opstart af behandling med GLP-1-analoger. I 2021 var den tilsvarende andel 16 pct. Vi er opmærksomme på, at der i efteråret 2022 har været ændringer i behandlingsvejledninger, der angiver, at det for visse patientgrupper kan være relevant at prioritere organbeskyttelse med en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-analog før opstart med metformin. Der var dog allerede før disse ændringer en stor andel af nye brugere af GLP-1-analoger med tilskud, der ikke havde forsøgt behandling med hverken metformin, en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. På baggrund af disse data vurderer vi, at der er et irrationelt forbrug af GLP-1-analogerne, hvor de i stort omfang anvendes uhensigtsmæssigt som førstevalg, og at der fra 2021 til 2022 er sket en stigning i dette. Vi vurderer endvidere på baggrund af tilgængelige data, at en væsentlig del af de patienter, der får tilskud til behandlingen i dag, ikke er omfattet af den gældende tilskudsklausul, da de ikke som minimum, har forsøgt behandling med metformin.

GLP-1-analoger kan med henvisning til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, dermed ikke oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud med mindre ganske særlige forhold foreligger. Vi vurderer, at der ikke foreligger ganske særlige forhold.

Vi anbefaler på denne baggrund, at det generelt klausulerede tilskud til i dulaglutid (1,5 mg), exenatid (dagligt og ugentligt), liraglutid, lixisenatid og semaglutid bortfalder og at dulaglutid (0,75 mg, 3 mg og 4,5 mg) fortsat ikke har tilskud.

Ad 15 - Lægemidler med indhold af kombinationerne linagliptin+empagliflozin, saxagliptin+dapagliflozin og sitagliptin+ertugliflozin

Der er tale om kombinationer af SGLT-2-hæmmere og DPP-4-hæmmere. Lægemidlerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes mellitus for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin og/eller SU og et af enkeltstofferne ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Lægemidlerne har generelt klausuleret tilskud til "patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved

behandling med metformin i kombination med enten en DPP-4-hæmmer eller en SGLT-2-hæmmer".

Behandlingspriserne for kombinationslægemidler med DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere fremgår af Tabel 5:

Tabel 5: Behandlingspriser og antal personer med receptindløsninger på kombinationslægemidler med DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere i 2022.

Lægemiddelstof	Behandlingspris (kr.)	Forbrug i 2022 (Antal personer)*
Linagliptin+empagliflozin	26,31	35
Saxagliptin+dapagliflozin	26,29	40
Sitagliptin+ertugliflozin	27,54	5

* Kilde: Medstat.dk

Der kan være behov for yderligere intensivering, såfremt det fastsatte behandlingsmål ikke kan nås med metformin og andetvalget. Både Sundhedsstyrelsen og Medicinrådet skriver, at for patienter med kardiovaskulær sygdom, nyresygdom eller hjertesvigt, bør en SGLT-2-hæmmer og/eller en GLP-1-analog indgå i behandlingen. Medicinrådet angiver endvidere, at dette også gælder patienter med høj risiko for hjertekar-sygdom (1,3,4).

DES/DSAM skriver generelt, at valget af et tredje lægemiddel beror på en individuel vurdering af patienten, lægemidlenes egenskaber, erfaringsgrundlaget og prisen. Medicinrådet anfører, at der ikke er påviselige forskelle mellem de fire klasser af lægemidler ved behov for at tillægge et tredje lægemiddel. Det er ifølge DES/DSAM og Sundhedsstyrelsen vigtigt, at tredjevalget tilhører en anden lægemiddelgruppe og dermed har en anden virkningsmekanisme end andetvalget (1,3,4).

Vores vurdering og begrundelse

I vores vurdering af tilskudsstatus for kombinationslægemidler med DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere lægger vi vægt på, at vi som tidligere anført vurderer, at alle DPP-4-hæmmere kan betragtes som ligeværdige, og at alle SGLT-2-hæmmere, fraset ertugliflozin, kan betragtes som ligeværdige. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen for kombinationslægemidlerne med DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere er højere end den samlede behandlingspris for sitagliptin eller vildagliptin og en af de SGLT-2-hæmmere, vi indstiller til at bevare generelt tilskud, som separate lægemidler. Vi vurderer derfor, at det er mest rationelt, at patienter, der skal have kombinationsbehandling med DPP-4-hæmmer og SGLT-2-hæmmer, behandles med sitagliptin eller vildagliptin og den billigste SGLT-2-hæmmer, vi indstiller til at bevare generelt tilskud. For sitagliptin+ertugliflozin lægger vi ud over prisen vægt på, at der ved ertugliflozin ikke er set en risikoreduktion i kardiovaskulære hændelser blandt patienter med manifest aterosklerose, som der er for de øvrige SGLT-2-hæmmere. Vi mener på ovenstående baggrund, at prisen for kombinationslægemidler med DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler, at det generelt klausulerede tilskud til linagliptin+empagliflozin, saxagliptin+dapagliflozin og sitagliptin+ertugliflozin bortfalder.

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke linagliptin+empagliflozin, saxagliptin+dapagliflozin eller sitagliptin+ertugliflozin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er den samme som ovenfor.

Ad 16 - Lægemidler med indhold af pioglitazon samt kombination med alogliptin

Pioglitazon er det eneste glitazon, der er godkendt til markedsføring, og virker ved at reducere insulinresistensen. Pioglitazon og piglitazon+alogliptin er godkendt som anden- eller tredjevalgsbehandling til voksne

med type 2-diabetes.

DES/DSAM anfører, at glitazoner kan anvendes i udvalgte tilfælde med svær insulinresistens efter forudgående konference med endokrinolog/diabetescenter. Der er en mulig gunstig effekt på kardiovaskulær risiko hos type 2 diabetespatienter med makrovaskulær sygdom samt gunstig effekt hos patienter med nonalkoholisk steatohepatitis. DES/DSAM skriver, at man skal være opmærksom på væskeretention med øget risiko for forværring af hjertesvigt, især ved samtidig insulinbehandling. Derudover anføres, at der ved behandling med glitazoner kan ses vægtstigning, og for kvinder er der fordoblet risiko for frakturer. Brugen af pioglitazon er forbundet med øget risiko for blærecancer og er underlagt risikostyringsprogram. Glitazoner er ikke inkluderet i *Den Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes*, da behandling med glitazoner også her betegnes som specialistopgave (1,2,9).

Behandlingsprisen for pioglitazon er 2,01 kr. - 6,35 kr. afhængig af dosis og 12,30 kr. for kombinationslægemidlet med pioglitazon og alogliptin. Ingen af lægemidlerne er markedsført, og den angivne pris for pioglitazon er seneste registrerede pris fra 25. juli 2022 og for kombinationslægemidlet seneste registrerede pris fra 14. august 2017. I 2021 indløste 110 personer recept på pioglitazon.

Vores vurdering og begrundelse

I vores vurdering af tilskudsstatus for pioglitazon og kombinationslægemidlet med pioglitazon+alogliptin lægger vi vægt på, at behandling med pioglitazon er forbundet med en øget risiko for forværring af hjertesvigt og en fordoblet risiko for frakturer hos kvinder. Vi lægger endvidere vægt på, at brugen af pioglitazon er forbundet med øget risiko for blærecancer. Lægemidlerne har en begrænset plads i behandlingen af type 2-diabetes, og det er anbefalet, at behandlingen er en specialistopgave. På den baggrund mener vi, at prisen for disse lægemidler ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler, at pioglitazon og kombinationslægemidlet med pioglitazon+alogliptin fortsat ikke har generelt tilskud.

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

Afsluttende bemærkninger

Stort set alle lægemiddelgrupper omfattet af denne indstilling er relevante i behandlingen af type 2-diabetes. Vi har i vores anbefalinger generelt lagt vægt på, at de lægemidler inden for lægemiddelgrupperne SU'er, SGLT-2-hæmmere (inklusive kombinationer) og DPP-4-hæmmere (inklusive kombinationer), der primært er anbefalet, og som har de laveste behandlingspriser, bevarer generelt tilskud for at understøtte en rationel lægemiddelanvendelse.

På baggrund af, at det aktuelle stigende forbrug af GLP-1-analogerne efter vores vurdering ikke er rationelt, anbefaler vi, at det generelt klausulerede tilskud bortfalder. Vi anerkender, at behandling med GLP-1-analogerne er det rationelle valg for visse patientgrupper, hvor relevante behandlingsalternativer er afprøvet. For disse patienter opfordrer vi lægen til at søge om enkelttilskud. Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at udarbejde vejledende kriterier for enkelttilskud med udgangspunkt i gældende nationale behandlingsvejledninger og herudover at udforme et særligt ansøgningskema, der vil gøre det enklere og smidigere for læger at søge om enkelttilskud til disse lægemidler til de relevante patienter.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi til, at ændringerne gennemføres på et for patienter, læger og apoteker hensigtsmæssigt tidspunkt og under hensyntagen til, at patienter og læger får mulighed for at tage stilling til den fremtidige behandling, så vidt muligt i forbindelse med den regelmæssige lægekontakt.

Vi anbefaler Lægemiddelstyrelsen at følge både forbruget og priserne af de omfattede lægemidler, når styrelsen har truffet afgørelse om fremtidig tilskudsstatus. Særligt for GLP-1-analogerne anbefaler vi, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget tæt.

På nævnets vegne



Palle Mark Christensen
Formand

Bilag

- A. Grafisk oversigt af 25. december 2023 over ATC-gruppe A10B, glukosesænkende midler, eksklusive insulin.
- B. Oversigt af 25. december 2023 over glukosesænkende midler, eksklusive insulin, i ATC-gruppe A10B med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2020-2022.
- C. Prisoversigt af 25. december 2023 over glukosesænkende midler, eksklusive insulin, i ATC-gruppe A10B.
- D. Høringsnotat.

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://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>.
- ² Farmakologisk glukosebehandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste, Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Ansvarlig-medicine-ring/Rationel-farmakoterapi/Den-Nationale-Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-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 1.1. 2023. Tilgængelig fra <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/type-2-diabetes>
- ⁵ Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. <http://www.medstat.dk>
- ⁶ Sundhedsdatastyrelsen. <https://www.esundhed.dk/Emner/Operationer-og-diagnoser/Udvalgte-kroniske-sygdomme-og-svaere-psykiske-lidelser> (opdateret 21. december 2023).
- ⁷ Styrket indsats for mennesker med diabetes, Fagligt oplæg til en national handlingsplan 2017-2020. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kronisk-sygdom/~media/20532F80C337496F836778C1DBFC121A.ashx>
- ⁸ Type 2-diabetes - opfølgning og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin. 2019. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/type2/>

⁹ Type 2- diabetes. Lægehåndbogen. Opdateret 31. oktober 2023. Tilgængelig fra:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/type-2-diabetes/>

¹⁰ Tilskuddet til en række insuliner ændres - langt de fleste patienter vil fortsat få tilskud. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2022/tilskuddet-til-en-raekke-insuliner-aendres-langt-de-fleste-patienter-vil-fortsat-faa-tilskud/>

¹¹ Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes. Version 1.3. 2023. Tilgængelig fra <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/type-2-diabetes>.

¹² Cannon et. al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-35.

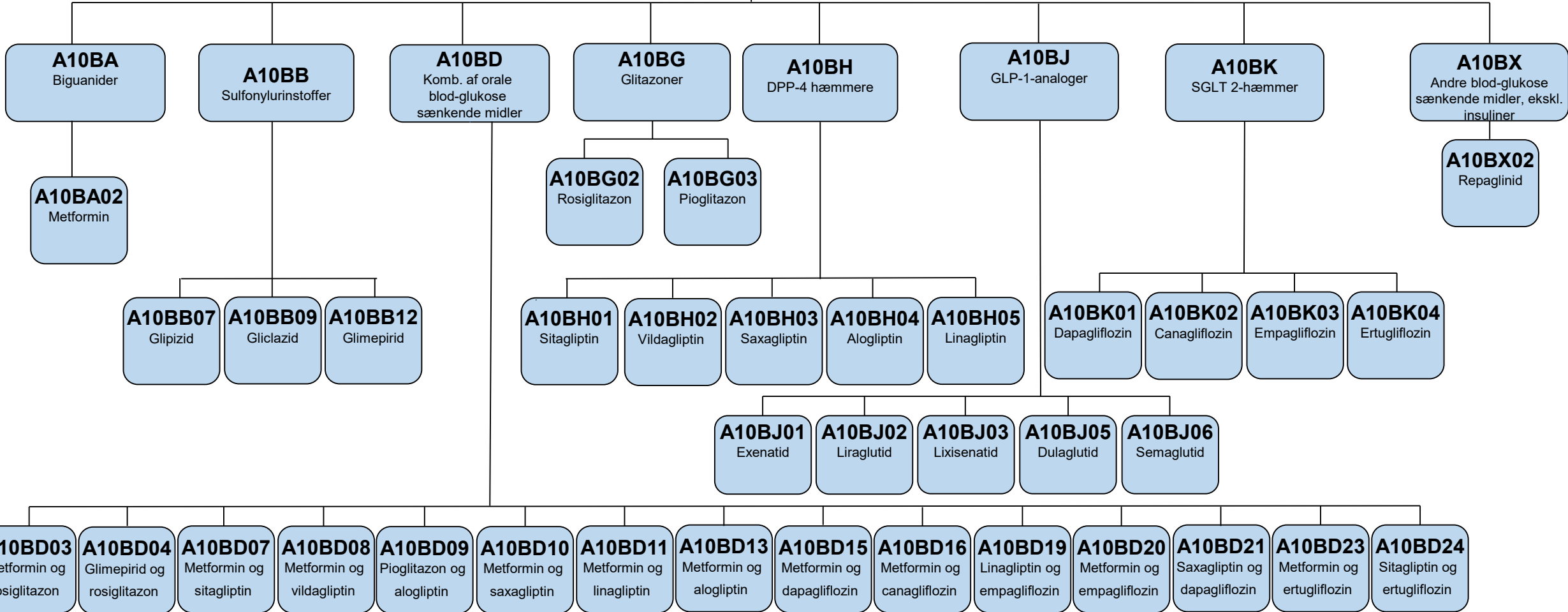
¹³ Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2019;18(1):112-019-0916-z.

¹⁴ Cox D, Zhuoxin Y, Boye K, et al. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with investigational dulaglutide doses added to metformin (AWARD-11). Abstract EASD 2020. <https://www.easd.org/media-centre/#/resources/patient-reported-outcomes-in-patients-with-type-2-diabetes-treated-with-investigational-dulaglutide-doses-added-to-metformin-award-11-149b6b9e-2a03-4596-ab72-7fc70b9547eb>

¹⁵ Produktresumé.dk

A10
Antidiabetika

A10B
Blod-glukose sænkende midler ekskl. insulin



Oversigt over lægemidler til diabetes, eksklusive insuliner, i ATC-gruppe A10B

Læsevejledning til skemaer nedenfor

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

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 25. december 2023.

Godkendt indikation: Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeer for de enkelte lægemidler¹. Der kan være tale om en sammenskrivning.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 6 i Bekendtgørelse nr. 1703 om recepter og dosisdispensering af lægemidler af 08. december 2023².

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

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

A10B, Midler mod diabetes, eksklusive insuliner

A10BA - Biguanider

A10BA02	Metformin
Lægemidler	Metformin "Accord" filmovertrukne tabletter Metformin "Actavis", filmovertrukne tabletter Metformin "Aurobindo", filmovertrukne tabletter Metformin "Bluefish", filmovertrukne tabletter Metformin "Medical Valley", filmovertrukne tabletter Metformin "Orifarm", filmovertrukne tabletter Metformin "Sandoz", filmovertrukne tabletter Metformin "Stada", filmovertrukne tabletter Metformin "Teva", filmovertrukne tabletter Metformin "Teva B.V.", filmovertrukne tabletter Metformin "Vitabalans", filmovertrukne tabletter Metformin "Zentiva" filmovertrukne tabletter Mitforgen, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2 diabetes mellitus, primært hos overvægtige patienter, når kostomlægning og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. <ul style="list-style-type: none">Hos voksne kan metformin anvendes som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetiske midler eller med insulin.Hos børn fra 10 år og unge, kan metformin anvendes som monoterapi eller i kombination med insulin. En reduktion i diabetiske komplikationer er blevet vist hos voksne overvægtige type 2-diabetiske patienter behandlet med metformin som førstevalgsbehandling efter diætsvigt.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 192.780 2021: 203.410 2022: 213.595

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

² <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2023/1703>

A10BB07	Glipizid
Lægemidler	Minodiab, tabletter
Godkendt indikation	Stabil type 2-diabetes hos voksne, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2019: 305 2020: 235 2021: 185

A10BB09	Gliclazid
Lægemidler	Diamicon Uno, tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Krka", tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Paranova", tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Teva", tabletter med modificeret udløsning
Godkendt indikation	Ikke-insulinkrævende type 2-diabetes hos voksne, når kostomlægning, motion og vægtreduktion alene ikke er tilstrækkeligt til at genoprette blodsukkerbalancen.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 2.380 2021: 2.225 2022: 2.090

A10BB12	Glimepirid
Lægemidler	Glimepirid "Bluefish", tabletter Glimepirid "Paranova", tabletter Glimepirid "Sandoz", tabletter Glimepirid "Stada", tabletter Glimonor, tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af type II diabetes mellitus, hvor kostregulering, motion og vægtreduktion alene ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 13.600 2021: 11.775 2022: 10.110

A10BX - Meglitinider

A10BX02	Repaglinid
Lægemidler	NovoNorm, tabletter Repaglinide "Accord", tabletter Repaglinide "Krka", tabletter Repaglinid "Teva", tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, hvis hyperglykæmi ikke længere kan kontrolleres tilfredsstillende med diæt, vægttab og motion. Repaglinid kan også bruges i kombination med metformin til voksne med ikke insulinkrævende type 2 diabetes, som ikke er tilfredsstillende kontrolleret med metformin alene. Behandlingen bør påbegyndes som et tillæg til diæt og motion for at sænke blodglucose i forbindelse med måltiderne.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud

A10BX02	Repaglinid
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 360 2021: 340 2022: 300

A10BD – Kombination af orale blodglukose-sænkende midler

A10BD03	Metformin og rosiglitazon <i>OBS: suspenderet i 2010 pga. øget kardiovaskulær risiko</i>
Lægemidler	Avandamet, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af type 2-diabetes melitus patienter, særligt hos overvægtige patienter: <ul style="list-style-type: none"> Som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimale tolererede dosis af oral metformin alene. Som oral tripel-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficiant glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	<i>Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg Markedsført den 24.11.2003. Karantæne i 2010.</i>

A10BD04	Glimepirid og rosiglitazon <i>OBS: suspenderet i 2010 pga. øget kardiovaskulær risiko</i>
Lægemidler	Avaglim, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved optimal dosis af sulfonylurinstof som monoterapi, og hvor metformin er uegnet på grund af kontraindikation eller intolerance.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	<i>Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg Markedsført den 18.12.2006 Karantæne og pakning deaktiveret i 2010.</i>

A10BD07	Metformin og sitagliptin
Lægemidler	Janumet, filmovertrukne tabletter Sitagliptin/Metformin "Glenmark", filmovertrukne tabletter Sitagliptin/Metformin "Krka", filmovertrukne tabletter Sitagliptin/Metformin "Sandoz", filmovertrukne tabletter Sitagliptin/Metformin "Stada", filmovertrukne tabletter Velmetia, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene eller hos de patienter, som allerede er i behandling med en kombination af sitagliptin og metformin. som supplement til diæt og motion i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. tripel kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof.

A10BD07	Metformin og sitagliptin
	<ul style="list-style-type: none"> som tripel kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferatoraktiveret receptor-gamma (PPAR γ)-agonist (dvs. et glitazon) som supplement til diæt og motion hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og en PPAR γ-agonist. <p>som tillægsbehandling til insulin (dvs. tripel kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, når stabil dosering af insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 11.365 2021: 10.420 2022: 10.110

A10BD08	Metformin og vildagliptin
Lægemidler	Eucreas, filmovertrukne tabletter Icandra, filmovertrukne tabletter Vildagliptin/Metforminhydrochlorid "Zentiva", filmovertrukne tabletter Vildagliptin/Metformin "Krka", filmovertrukne tabletter Vildagliptin/Metformin "Sandoz", filmovertrukne tabletter Vildagliptin/Metformin "Stada", filmovertrukne tabletter Vildagliptin/Metformin "Teva", filmovertrukne tabletter Zomarist, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret som supplement til diæt og motion for at forbedre glykæmisk kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin hydrochlorid alene. hos patienter som allerede behandles med kombinationen af vildagliptin og metformin hydrochlorid, i form af separate tabletter. i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 7.085 2021: 6.210 2022: 5.115

A10BD09	Pioglitazon og alogliptin <i>OBS: Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden.</i>
Lægemidler	Incresync, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret som anden- eller tredjevalgsbehandling til voksne patienter på 18 år eller derover med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> Som supplement til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret med pioglitazon alene, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans. I kombination med metformin (dvs. kombinationsbehandling med tre stoffer) som tillæg til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret på den

A10BD09	<p>Pioglitazon og alogliptin <i>OBS: Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden.</i></p>
	<p>maksimalt tolererede dosis metformin og pioglitazon.</p> <p>Incresync kan desuden benyttes til at erstatte separate tabletter med alogliptin og pioglitazon hos voksne patienter på 18 år eller der over med type 2-diabetes mellitus, som allerede er i behandling med denne kombination. 3 til 6 måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Incresync skal patienten tilses, så det kan vurderes, om behandlingen har tilstrækkelig effekt (f.eks. fald i HbA1c). Hvis patienten ikke opnår tilstrækkelig effekt af behandlingen, skal behandlingen med Incresync afbrydes. De ordinerende læger skal ved længerevarende behandling med pioglitazon ved de efterfølgende rutinekontrolbesøg undersøge, om Incresync fortsat har den ønskede virkning.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: - 2021: - 2022: -

A10BD10	Metformin og saxagliptin
Lægemidler	Komboglyze, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hos patienter med utilstrækkelig kontrol på deres maksimalt tålte dosis af metformin alene. I kombination med anden medicin til diabetesbehandling, herunder insulin, til patienter med utilstrækkelig kontrol på metformin og denne anden medicin. <p>Hos patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af saxagliptin og metformin som separate tabletter.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 20 2021: 25 2022: 25

A10BD11	Metformin og linagliptin
Lægemidler	Jentadueto, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene. I kombination med andre antidiabetika, herunder insulin, hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin og disse lægemidler. Hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af linagliptin og metformin som separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 120 2021: 105 2022: 100

A10BD13	Metformin og alogliptin
Lægemidler	Vipdomet, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af voksne patienter i alderen 18 år og opefter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> Som supplement til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt reguleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene, eller som allerede behandles med en kombination af alogliptin og metformin. I kombination med pioglitazon (dvs. trestofbehandling) som supplement til diæt og motion hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og pioglitazon. I kombination med insulin (dvs. trestofbehandling) som supplement til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter, som ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin i stabil dosis og metformin alene.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 395 2021: 340 2022: 290

A10BD15	Metformin og dapagliflozin
Lægemidler	Xigduo, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret til voksne til behandling af type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> til patienter, hvis maksimalt tålte dosis af metformin alene ikke giver tilstrækkelig kontrol. i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes til patienter, hvor metformin og disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig kontrol. til patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af dapagliflozin og metformin som separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 2.000 2021: 2.555 2022: 2.965

A10BD16	Metformin og canagliflozin
Lægemidler	Vokanamet, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret til voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> Hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrollerede med den maksimale tolererede dosis metformin alene. I kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrollerede med metformin og disse lægemidler. Hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af canagliflozin og metformin som separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B

A10BD16	Metformin og canagliflozin
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 70 2021: 75 2022: 75

A10BD19	Linagliptin og empagliflozin <i>OBS: Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden.</i>
Lægemidler	Glyxambi, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret til voksne med type 2-diabetes mellitus i alderen 18 år og derover: <ul style="list-style-type: none"> for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin og/eller sulfonylurinstof (SU) og et af enkeltstofferne i Glyxambi ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. når patienten allerede er i behandling med en kombination af empagliflozin og linagliptin som særskilte tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med enten en DPP-4-hæmmer eller en SGLT2-hæmmer.
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 35 2021: 40 2022: 35

A10BD20	Metformin og empagliflozin
Lægemidler	Synjardy, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> hvis patienten er utilstrækkeligt kontrolleret med den maksimalt tolererede dosis metformin som monoterapi. i kombination med andre antidiabetika, hvis patienten er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og disse lægemidler. hvis patienten allerede er i behandling med en kombination af empagliflozin og metformin som særskilte tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 4.305 2021: 5.260 2022: 5.910

A10BD21	Saxagliptin og dapagliflozin
Lægemidler	Qtern, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til voksne personer på 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> For at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin og/eller sulfonylurinstof (SU) og et af enkeltstofferne i Qtern ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Når patienten allerede er i kombinationsbehandling med dapagliflozin og saxagliptin som enkeltstoffer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med enten en DPP-4-hæmmer eller en SGLT2-hæmmer.

A10BD21	Saxagliptin og dapagliflozin
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 60 2021: 50 2022: 40

A10BD23	Metformin og ertugliflozin <i>OBS: Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes.</i>
Lægemidler	Segluromet, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til voksne til behandling af type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> • hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin som monoterapi. • i kombination med andre antidiabetika hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og disse lægemidler. • hos patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af ertugliflozin og metformin som separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 10 2021: 15 2022: 15

A10BD24	Sitagliptin og ertugliflozin <i>OBS: Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes.</i>
Lægemidler	Steglujan, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til voksne i alderen 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> • til forbedring af den glykæmiske kontrol, når metformin og/eller et sulfonylurinstof (SU) og et af enkeltstofferne i Steglujan ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. • hos patienter, der allerede behandles med kombinationen af ertugliflozin og sitagliptin som separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med enten en DPP-4-hæmmer eller en SGLT2-hæmmer.
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 10 2021: 10 2022: 5

A10BG - Glitazoner

A10BG02	Rosiglitazon <i>OBS: Markedsføringstilladelsen er suspenderet</i>
Lægemidler	Avandia, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af type 2-diabetes: <p>Som monoterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Til patienter (særligt overvægtige patienter), som er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og ved motion, og for hvem metformin er et u hensigtsmæssigt behandlingsvalg på grund af kontraindikationer eller intolerans.

A10BG02	Rosiglitazon <i>OBS: Markedsføringstilladelsen er suspenderet</i>
	<p>Som kombinationsbehandling med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin, til patienter (særligt overvægtige patienter) med insufficient glykæmisk kontrol trods maksimal tolereret dosis af monoterapi med metformin. • Et sulfonylurinstof, kun til patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods monoterapi med et sulfonylurinstof, og som har udvist intolerance over for metformin eller for hvem metformin er kontraindiceret. <p>Som tripel-kombinationsbehandling med Metformin og et sulfonylurinstof, til patienter (særligt overvægtige patienter) med insufficient glykæmisk kontrol trods kombinationsbehandling.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: - 2021: - 2022: -

A10BG03	Pioglitazon
Lægemidler	Actos, tabletter Pioglitazone "Accord", tabletter
Godkendt indikation	<p>Er indiceret som andet- eller tredjevalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus som beskrevet nedenfor:</p> <p>Som monoterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans. <p>Som oral kombinationsbehandling, sammen med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi på trods af maksimalt tolereret metformindosis. • Sulfonylurinstof hos voksne patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med sulfonylurinstof på trods af maksimalt tolereret sulfonylurinstofdosis; dog kun hos patienter, der udviser intolerans over for metformin, eller for hvem metformin er kontraindiceret. <p>Som trippel oral kombinationsbehandling, sammen med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin og sulfonylurinstof hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af oral kombinationsbehandling med to præparater. • Pioglitazon er også indiceret til kombinationsbehandling med insulin hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus, der har utilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin, og for hvem metformin er uhensigtsmæssig på grund af kontraindikationer eller intolerans. <p>Efter påbegyndelse af behandling med pioglitazon bør patienten monitoreres</p>

A10BG03	Pioglitazon
	efter 3-6 måneder for at vurdere, om behandlingsresponsen er acceptabelt (f.eks. reduktion i HbA1c). Hos patienter, der ikke udviser et acceptabelt respons, bør pioglitazon seponeres. I lyset af de potentielle risici ved længerevarende behandling bør den ordinerende læge ved efterfølgende rutinemæssige kontroller bekræfte den kliniske fordel ved pioglitazon.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 100 2021: 110 2022: 85

A10BH - Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4) hæmmere

A10BH01	Sitagliptin
Lægemidler	Januvia, filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Glenmark", filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Grindeks", filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Krka", filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Orion", filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Sandoz", filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Stada", filmovertrukne tabletter Sitagliptin "Teva", tabletter Sitagliptin "Zentiva", filmovertrukne tabletter Xelevia, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus. Sitagliptin er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol: Som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssigt pga. kontraindikationer eller intolerance. Som dual oral behandling sammen med <ul style="list-style-type: none"> Metformin, i de tilfælde hvor diæt og motion plus metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Et sulfonylurinstof, når diæt og motion plus maksimal tolereret dosis af et sulfonylurinstof alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol, og når metformin ikke er hensigtsmæssigt pga. af kontraindikationer eller intolerance. En peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR)-agonist (dvs. et glitazon), når anvendelse af en PPAR-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus PPAR-agonisten alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Som trippel oral behandling sammen med <ul style="list-style-type: none"> Et sulfonylurinstof og metformin, når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. En PPAR-agonist og metformin, når anvendelse af en PPAR-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Sitagliptin er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (med eller uden

A10BH01	Sitagliptin
	metformin), når diæt og motion plus stabil dosering af insulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 14.035 2021: 13.170 2022: 12.470

A10BH02	Vildagliptin
Lægemidler	Galvus, tabletter Jalra, tabletter Vildagliptin "Accord", tabletter Vildagliptin "Krka", tabletter Vildagliptin "Stada", tabletter Vildagliptin "Teva", tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret som supplement til diæt og motion for at forbedre glykæmisk kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi hos patienter hvor metformin er uhensigtsmæssigt grundet kontraindikationer eller intolerans. • i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 2.105 2021: 1.945 2022: 2.615

A10BH03	Saxagliptin
Lægemidler	Onglyza, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi når metformin er uhensigtsmæssig på grund af intolerans eller Kontraindikationer. • i kombination med anden medicin til diabetesbehandling, herunder insulin, når den ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 470 2021: 360 2022: 280

A10BH04	Alogliptin
Lægemidler	Vipidia, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter i alderen 18 år og opefter med type 2-diabetes mellitus. Vipidia gives i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin, hvis disse sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Vipidia 12,5 og 25 mg har generelt tilskud Vipidia 6,25 mg har ikke tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 750 2021: 735

A10BH04	Alogliptin
	2022: 705

A10BH05	Linagliptin
Lægemidler	Trajenta, tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af voksne patienter med type 2-diabetes mellitus som tillæg til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol: Som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> Når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. intolerans eller kontraindiceret pga. nedsat nyrefunktion. Som kombinationsterapi I kombination med andre antidiabetika, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 6.615 2021: 6.490 2022: 5.995

A10BJ – GLP-1-analoger

A10BJ01	Exenatid
Lægemidler	Bydureon, pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen Byetta, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Bydureon er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover for at forbedre den glykæmiske kontrol ved kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder basal insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Byetta er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus i kombination med: - metformin - sulfonylurinstoffer - thiazolidindioner - metformin og sulfonylurinstof - metformin og thiazolidindion til voksne, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved den maksimalt tolererede dosis for disse orale behandlinger. Byetta er også indiceret som tillægsbehandling til basal insulin med eller uden metformin og/eller pioglitazon hos voksne, som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol med disse lægemidler.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> 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.
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 120 2021: 95 2022: 65

A10BJ02	Liraglutid <i>OBS: Saxenda er ikke en del af revurderingen, da det ikke er godkendt til behandling af diabetes.</i>
Lægemidler	Victoza, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Victoza er indiceret som et supplement til kost og motion til voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer • som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.
Udleveringsgruppe	Victoza har udleveringsgruppe: B
Tilskudsstatus	Victoza: Generelt klausuleret tilskud til patienter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Ingen tilskud til Saxenda</p>
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 19.505 2021: 21.460 2022: 30.230 <i>I forbruget indgår også Saxenda</i>

A10BJ03	Lixisenatid
Lægemidler	Lyxumia, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Til behandlingen af voksne med type 2-diabetes mellitus for at opnå glykæmisk kontrol i kombination med orale glucosesænkende lægemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diæt og motion, ikke giver en tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 25 2021: - 2022: -

A10BJ05	Dulaglutid
Lægemidler	Trulicity 0,75 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Trulicity 1,5 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Trulicity 3 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Trulicity 4,5 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Godkendt indikation	Type 2-diabetes mellitus

A10BJ05	Dulaglutid
	<p>Trulicity er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion</p> <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi, hvor behandling med metformin ikke er tilrådelig pga. intolerans eller kontraindikationer. • i tillæg med andre lægemidler til behandling af diabetes.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	<p>Trulicity 1,5 mg: Generelt klausuleret tilskud til patienter med type 2-diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>Trulicity 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg har ikke tilskud.</i></p>
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 1.455 2021: 1.285 2022: 1.080</p>

A10BJ06	Semaglutid OBS: Wegovy er ikke en del af revurderingen, da det ikke er godkendt til behandling af diabetes.
Lægemidler	Ozempic, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Rybelsus, tabletter
Godkendt indikation	<p>Ozempic er indiceret som et supplement til kost og motion til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret</p> <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer • som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes. <p>Rybelsus er indiceret som supplement til kost og motion til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret</p> <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer • i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	<p>Generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Ingen tilskud til Wegovy.</p>
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 38.285 2021: 59.510 2022: 88.680</p>

A10BK – SGLT-2-hæmmer

A10BK01	Dapaglifozin
Lægemidler	Edistride, filmovertrukne tabletter

A10BK01	Dapagliflozin
	Forxiga, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p><u>Type 2-diabetes mellitus</u></p> <p>Forxiga er indiceret til voksne og børn i alderen 10 år og derover til behandling af utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion</p> <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi når metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance. • som tillægsbehandling til andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes. <p><u>Hjertesvigt</u> Forxiga er indiceret til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion.</p> <p><u>Kronisk nyresygdom</u> Forxiga er indiceret til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne. □</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 15.300 2021: 26.310 2022: 40.205

A10BK02	Canagliflozin
Lægemidler	Invokana, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi når metformin ikke bør anvendes på grund af intolerance eller kontraindikationer • sammen med andre lægemidler til behandling af diabetes.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 1.710 2021: 1.695 2022: 1.510

A10BK03	Empagliflozin
Lægemidler	Jardiance, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p><u>Type 2-diabetes mellitus</u></p> <p>Til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion</p> <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi, når metformin betragtes som uhensigtsmæssigt på grund af intolerance • som supplement til andre antidiabetika For studieresultater vedrørende kombinationer, effekt på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser samt studiepopulationer. <p><u>Hjertesvigt</u> Jardiance er indiceret til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt hos voksne.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud

A10BK03	Empagliflozin
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 29.035 2021: 36.065 2022: 44.605

A10BK04	Ertugliflozin <i>OBS: Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes</i>
Lægemidler	Steglatro, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion: <ul style="list-style-type: none"> • som monoterapi, når metformin ikke er hensigtsmæssigt på grund af intolerans eller kontraindikationer. • som supplement til andre antidiabetika.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 40 2021: 45 2022: 40

Prisoversigt for antidiabetika i ATC-gruppe A10B

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

Generelt tilskud

Klausuleret tilskud

Ikke tilskud

Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 16/10 til 25/12 - 2023)

1. ATC	2. Lægemedelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis ¹	4. Lægemedelform	5. Styrke(r)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris (per døgn) (kr.)
A10AE Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende						
A10AE54	Ins. glargin + lixisenatid	40 E	Inj.væske opl., pen	100 E + 33/50 mikg	84,97 ¹² 112,92	
A10AE56	Ins. degludec + liraglutid	40 E	Inj.væske opl., pen	100 E + 3,6 mg/ml	114,15	45,66

A10BA Biguanider						
A10BA02	Metformin	1000 - 2000 ^{8,10}	Tabletter	1000 mg	0,47	0,47 - 0,94
			Tabletter	500 mg 850	0,19 / 0,33	
A10BB Sulfonylurinstoffer						
A10BB07	Glipizid	10 ^{8,11}	Tabletter	5 mg	2,27	4,54
A10BB09	Gliclazid	60 ^{2,8,10}	Tabletter m. mod. udløsning	30 mg	0,69	1,38
A10BB12	Glimepirid	3 ^{2,8,10}	Tabletter	1 mg 2	3,14 / 3,42	
			Tabletter	3 mg 4	3,27 / 4,50	3,27
A10BD Kombination af orale blodglukosesænkende midler						
A10BD07	Metformin + sitagliptin	2000+100 mg	Tabletter	1000+50 mg	3,36	6,72
			Tabletter	850+50 mg	1,44	
A10BD08	Metformin + vildagliptin	2000+100 mg	Tabletter	1000+50 mg	0,95	1,90
			Tabletter	850+50 mg	1,57	
A10BD10	Metformin + saxagliptin	2000+5 mg	Tabletter	1000+2,5 mg	7,83	15,66
A10BD11	Metformin + linagliptin	2000+5 mg	Tabletter	1000+2,5 mg	6,80	13,60
A10BD13	Metformin + alogliptin	2000+25 mg	Filmovertrukne tabl.	1000+12,5 mg	5,54	11,08

			Filmovertrukne tabl.	850+12,5 mg	5,54	
A10BD15	Metformin + dapagliflozin	2000+10 mg	Filmovertrukne tabl.	1000+5 mg	6,80	13,60
			Filmovertrukne tabl.	850+5 mg	7,01	
A10BD16	Metformin + canaglifozin	2000+100-300	Filmovertrukne tabl.	1000+50/150 mg	9,03	18,06
A10BD20	Metformin + empagliflozi	2000+10/25	Filmovertrukne tabl.	1000+5/12,5 mg	5,97 / 6,56	11,94 - 13,12
A10BD23	Metformin + ertugliflozin	2000+5/15	Filmovertrukne tabl.	1000+2,5/7,5 mg	7,49 ¹³	14,98
A10BD09	Pioglitazon + alogliptin		Tabletter	30+25 mg	12,30 ¹⁴	
A10BD19	Linaglipt. + empaglifloz.	5+10/25	Filmovertrukne tabl.	5+10/25 mg	26,31	26,31
A10BD21	Saxagliptin + dapagliflozi	5+10 mg	Filmovertrukne tabl.	5+10 mg	26,29	26,29
A10BD24	Sitagliptin + ertugliflozin	100+5/15	Filmovertrukne tabl.	100+5/15 mg	27,54 ¹⁵	27,54
A10BG Glitazoner						
A10BG02	Rosiglitazon		Tabletter	4 mg 8	11,57 ¹⁶ 18,08	
A10BG03	Pioglitazon	15 - 45	Tabletter	15 mg 30	6,35 ¹⁷ 2,01	
A10BH DPP-4-hæmmere						
A10BH01	Sitagliptin	100 ^{8,10}	Tabletter	100 mg	1,10	1,10
			Tabletter	25 mg 50	0,68 / 0,84	
A10BH02	Vildagliptin	100 ^{3,8,11}	Tabletter	50 mg	0,66	1,32
A10BH03	Saxagliptin	5 ^{8,10}	Tabletter	5 mg	12,71	12,71
			Tabletter	2,5 mg	14,54	
A10BH04	Alogliptin	25 ^{8,10}	Filmovertrukne tabl.	25 mg	10,49	10,49
			Filmovertrukne tabl.	6,25 mg 12,5	11,09 / 10,65	
A10BH05	Linagliptin	5 ^{8,10}	Tabletter	5 mg	12,53	12,53
A10BJ GLP-1-analoger						
A10BJ01	Exenatid	10 - 20 ^{3,8,11}	Inj. væske opl. pen	5 µg 10	17,10 ¹⁸ 25,17	34,20 - 34,20
		2 mg ugtl. ^{8,10}	Inj. væske, susp, depot	2 mg	252,32 ¹⁹	36,05
A10BJ02	Liraglutid	1,2 - 1,8 ^{8,10}	Inj. væske, opl., pen	6 mg/ml	461,72 ⁹	30,78 - 46,17
A10BJ03	Lixisenatid	10 - 20 ^{8,11}	Inj. væske opl. pen	10 µg 20	471,10 ²⁰ 448,03	33,65 - 32,00
A10BJ05	Dulaglutid (ugentligt)	0,75 - 1,5 ^{8,10}	Inj. væske opl. pen	0,75 mg 1,5	286,18 / 247,27	40,88 - 35,32
			Inj. væske opl. pen	3 mg 4,5	232,96 300,00	33,28 / 42,86
A10BJ06	Semaglutid (ugentligt)	0,5 - 1 ^{8,10}	Inj. væske opl. pen	0,5 mg 1	329,56 / 329,56	47,08 - 47,08
				0,25 mg	329,56	47,08
	Semaglutid	7 - 14 ^{8,10}	Tabletter	7 / 14	34,34 / 33,01	34,34 - 33,01
			Tabletter	3	32,75	

A10BK SGLT-2-hæmmere						
A10BK01	Dapagliflozin	5 - 10 ^{8,10}	Filmovertrukne tabletter	5 / 10	15,77 / 15,37	15,77 - 15,37
A10BK02	Canagliflozin	100 - 300 ^{8,10}	Filmovertrukne tabletter	100 / 300	13,00 / 15,16	13,00 - 15,16
A10BK03	Empagliflozin	10 - 25 ^{8,10}	Filmovertrukne tabletter	10 / 25	15,54 / 15,00	15,54 - 15,00
A10BK04	Ertugliflozin	5 - 15 ^{8,11}	Filmovertrukne tabletter	5 / 15	15,25 ²¹ / 14,84	15,25 - 14,84
A10BX Andre blodglukosesænkende midler, ekskl. insuliner						
A10BX02	Repaglinid	3 ^{4,8,11}	Tabletter	0,5 / 2	1,19 / 1,22	3,12
			Tabletter	1	1,04	

Noter/forklaringer:

1	Medmindre andet er angivet, kan der doseres én gang dagligt
2	Doseres 1-2 gange dagligt
3	Doseres 2 gange daglig
4	Doseres 3 gange daglig
5	Dosis fra produktresumeeet
6	Doseres en gang ugentligt
7	DDD
8	Dosering fra den Nationale Rekommandationsliste
9	Pris for 3 ml
10	Rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste
11	Rekommanderet i særlige tilfælde i den Nationale Rekommandationsliste
12	Senest markedsført i prisperioden, der startede 15. juni 2020. Denne pris er anvendt.
13	Senest markedsført i prisperioden, der startede 6. marts 2023. Denne pris er anvendt.
14	Senest markedsført i prisperioden, der startede 14. august 2017. Denne pris er anvendt.
15	Senest markedsført i prisperioden, der startede 15. maj 2023. Denne pris er anvendt.
16	Senest markedsført i prisperioden, der startede 18. oktober 2010. Denne pris er anvendt.
17	Senest markedsført i prisperioden, der startede 25. juli 2022. Denne pris er anvendt.
18	Senest markedsført i prisperioden, der startede 12. juni 2023. Denne pris er anvendt.
19	Senest markedsført i prisperioden, der startede 12. december 2022. Denne pris er anvendt.
20	Senest markedsført i prisperioden, der startede 7. september 2020. Denne pris er anvendt.
21	Senest markedsført i prisperioden, der startede 17. april 2023. Denne pris er anvendt.

Høringsnotat

Vores forslag af 24. november 2022 og 21. august 2023 til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes, eksklusive insulin, har været i høring hos berørte virksomheder, relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Danmarks Apotekerforening, Lægeforeningen, Praktiserende Lægers Organisation og Medicinrådet. Herudover har høringen været offentligt tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Der var høringsfrist henholdsvis 26. februar 2023 og 8. oktober 2023.

I forbindelse med høringen over første forslag til indstilling modtog vi høringssvar fra følgende 11 interessenter:

- AstraZeneca
- Boehringer Ingelheim
- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)
- Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)
- Dansk Stroke Selskab og Dansk Neurologisk Selskab (et fælles høringssvar)
- Diabetesforeningen
- Lægemiddelindustriforeningen (Lif)
- Medicinrådet
- Novo Nordisk

I forbindelse med høringen over andet forslag til indstilling modtog vi høringssvar fra følgende 14 interessenter:

- Boehringer Ingelheim
- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Endokrinologisk Selskab
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Stroke Selskab, Dansk Neurologisk Selskab og Hjernesagen (et fælles høringssvar)
- Diabetesforeningen
- Lægemiddelindustriforeningen
- Medicinrådet
- Min Identitet med Type 2 Diabetes
- Novo Nordisk
- Praktiserende Lægers Organisation (PLO)
- Region Midtjylland

Vi modtog derudover høringssvar fra 5 privatpersoner.

Vi takker for de modtagne høringssvar, som vi har læst med stor interesse og forholdt os til. Høringssvarene kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, fraset de 5 høringssvar fra privatpersonerne, da de indeholder personfølsomme oplysninger.

I dette notat kommenterer vi på nogle af de synspunkter, der er blevet fremført i høringssvarene, og som fortsat er relevante i forhold til vores endelige indstilling. Vi har grupperet synspunkterne under forskellige temaer og kommenteret på dem i kursiv nedenfor.

Vi har indledningsvis konstateret, at Boehringer Ingelheim, Medicinrådet og Region Midtjylland støtter op om vores andet forslag om at ændre tilskudsstatus for GLP-1-analogerne fra generelt klausuleret tilskud til ikke generelt tilskud. Medicinrådet konstaterer, at forbruget af GLP-1-analoger fortsat stiger, og at disse lægemidler ofte anvendes som første- og andetvalg til patienter, som ikke har afprøvet en SGLT-2-hæmmer

eller andre lægemiddelgrupper først. DES og Region Midtjylland anerkender, at der fortsat er stigende tilskudsudgifter til GLP-1-analogerne, ligesom DSAM anerkender, at der er et behov for at reducere tilskudsudgifter, så udgiften står mål med den sundhedsmæssige gevinst. DES skriver, at udgifterne til medicintilskud til GLP-1-analogerne berettiger en justering af tilskudsform og -kriterier. Region Midtjylland skriver, at en uændret tilskudsstatus til GLP-1-analoger vil risikere en fortsat u hensigtsmæssig udnyttelse af ressourcerne på lægemiddelområdet.

Manglende mulighed for individualisering af behandlingen

DES og Apotekerforeningen skriver, at det skal være muligt at tilrettelægge en individuel behandling i henhold til de gældende nationale behandlingsvejledninger og stadig kunne få tilskud. Apotekerforeningen anfører endvidere, at medicintilskud bør understøtte rationel lægemiddelbehandling.

Lif skriver, at lægerne bør have adgang til et bredt udvalg af lægemidler med tilskud, og at lægemidler, der ikke har generelt eller generelt klausuleret tilskud, kun anvendes i begrænset omfang. Diabetesforeningen, Lif og Novo Nordisk mener, at vores anbefalinger forringer mulighederne for en individualiseret behandling. Lif og Novo Nordisk mener, at vores forslag ikke støtter op om den nationale diabetesbehandlingsplan, hvor behov for tidlig og individualiseret behandling fremhæves. Novo Nordisk anfører, at implementering af vores forslag vil betyde, at adgangen til GLP-1-analoger vil være blandt de mest restriktive i Europa.

Vi mener, at vores anbefalinger fortsat giver mulighed for en individualiseret behandling af patienter med diabetes. Stort set alle lægemiddelgrupper, der er omfattet af denne revurdering, har en relevant plads i behandlingen af type 2-diabetes. Det danske tilskudssystem skal understøtte rationel lægemiddelanvendelse til gavn for patienterne og samfund. For at give mulighed for individualiseret behandling har vi i vores anbefalinger lagt vægt på, at der skal være generelt tilskud til de billigste lægemidler inden for alle lægemiddelgrupper fraset GLP-1-analogerne, hvor vi anbefaler, at det generelt klausulerede tilskud bortfalder. Det skyldes, at GLP-1-analogerne er væsentlig dyrere end andre lægemiddelgrupper, uden at der er behandlingsmæssige fordele ved dem for alle patienter. Vi mener derfor, at det er mest rationelt, at der før igangsættelse af behandling med en GLP-1-analog er forsøgt behandling med andre relevante behandlingstilskud, blandt andet en SGLT-2-hæmmer, medmindre dette ikke er muligt på grund af svært nedsat nyrefunktion. Data viser, at dette aktuelt ikke er praksis. Såfremt der er utilstrækkelig effekt med andre behandlingstilskud, kan behandling med en GLP-1-analog være rationel. For disse patienter vil der fortsat være mulighed for tilskud, og vi opfordrer lægerne til at søge om enkelttilskud til disse patienter. Med muligheden for enkelttilskud giver vores anbefalinger dermed fortsat mulighed for en individualiseret behandling.

Behandlingsskift, polyfarmaci og velbehandlede patienter

Diabetesforeningen udtrykker bekymring for, om de 93.000 patienter med type 2-diabetes i behandling med GLP-1-analoger, risikerer at skulle igennem en række medicinskifte på trods af, at de og deres læge, med udgangspunkt i behandlingsvejledninger, vurderer, at deres diabetes er velbehandlet i dag. De vurderer ydermere, at et medicinskifte kan medføre forhøjet blodsukker, der igen kan have konsekvenser i form af tidligere udvikling af følgesygdomme. Apotekerforeningen, Diabetesforeningen, Dansk Stroke Selskab, Dansk Neurologisk Selskab og Hjernesagen samt Novo Nordisk opfordrer til, at GLP-1-analoger bevarer generelt klausuleret tilskud med en tilpasning af ordlyden af klausulen i stedet for, at tilskudsstatus ændres. Diabetesforeningen opfordrer endvidere til, at personer, der er velbehandlet med GLP-1-analoger i dag, undtages fra at blive omfattet af ændringerne. Også Lif skriver, at velbehandlede patienter ikke bør tvinges til medicinskifte af økonomiske årsager, og at et behandlingsskift er forbundet med et øget behandlingsfratald. Novo Nordisk skriver, at vores forslag om at fjerne det generelt klausulerede tilskud til GLP-1-analogerne ikke er proportionalt med de menneskelige, økonomiske og ressourcemæssige omkostninger, som forslaget vil have.

I forbindelse med revurdering af lægemidlers tilskudsstatus er det fast praksis, at vi inddrager viden omkring den faktiske anvendelse af medicinen. Vi har i denne revurdering taget udgangspunkt i salgsdata fra Lægemiddelstatistikregisteret, hvor vi ser, at der er flere og flere personer, der opstarter behandling med GLP-1-analoger med tilskud. Alene fra 2021 til 2022 var der en stigning i antallet af nye brugere af GLP-1-analoger fra 20.800 til 32.000. I 2022 fik 25.300 af de 32.000 nye brugere tilskud til mindst ét af deres køb af GLP-1-analoger. Data viser, at kun 33 pct. af de 25.300 forinden havde forsøgt behandling med en SGLT-2-hæmmer. Samtidig viser data, at mere end halvdelen (57 pct.) af de 25.300 personer ikke havde forsøgt behandling med hverken en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. Af de 25.300 personer havde 25 pct. hverken forsøgt behandling med metformin, en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. Vi kan heraf se, at der fra 2021 til 2022 er en uhensigtsmæssig stigning i andelen af patienter, der får udskrevet GLP-1-analoger med tilskud, uden at de først har afprøvet andre lægemidler, der i de nationale behandlingsvejledninger er anbefalet på lige fod med GLP-1-analogerne. Vi ser endvidere, at patienter behandles med GLP-1-analoger uden at være omfattet af den nuværende klausul. Således har 26 pct. af de nye brugere af GLP-1-analoger i 2022 ikke forsøgt metformin forinden opstart af behandling med en GLP-1-analog. Det mener vi ikke er rationelt, og derfor er vores anbefalinger rettet mod både nye patienter og patienter, der allerede får en GLP-1-analog med tilskud, herunder også de patienter, der i dag er velbehandlede. Patienter, som har forsøgt andre lægemidler, og hvor en GLP-1-analog er den rationelle behandling, vil fremover kunne få enkelttilskud.

For patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, vurderer vi, at behandling med en SGLT-2-hæmmer vil kunne give mindst samme organbeskyttende effekt. For øvrige patienter vurderer vi, at langt de fleste patienter vil kunne opnå behandlingsmålet for HbA1c - eventuelt ved behandling med lægemidler fra flere forskellige lægemiddelgrupper, hvilket kan ske til en samlet behandlingspris, der er lavere end behandlingsprisen for en GLP-1-analog alene. Vi vurderer, at det er muligt at foretage et sikkert skift fra en GLP-1-analog til eksempelvis en SGLT-2-hæmmer.

Diabetesforeningen, DES og Novo Nordisk skriver, at GLP-1-analogerne har en gennemsnitlig større effekt på HbA1c end de øvrige glukosesænkende lægemidler. Både DES og Novo Nordisk skriver, at en omlægning til flere andre lægemidler ofte vil være nødvendig hos patienter med type 2-diabetes, resulterende i uhensigtsmæssig polyfarmaci forbundet med nedsat compliance. Ved en optitreringsperiode vil reguleringen ifølge DES være dårligere end før omlægningen. Behandlingsinerti og polyfarmaci kan ifølge DES resultere i et langstrakt forløb uden det glykæmiske mål nås.

Vi anerkender, at den glukosesænkende effekt af GLP-1-analogerne er gennemsnitlig større end for de øvrige lægemidler til behandling af type 2-diabetes. Behandlingspriserne for GLP-1-analogerne er også væsentligt højere end for andre lægemiddelgrupper, og vi mener ikke, at der er behandlingsmæssige fordele ved GLP-1-analogerne for alle patienter, der kan retfærdiggøre den højere behandlingspris. Vi vurderer derfor, at prisen for GLP-1-analogerne ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle patienter, når behandling med GLP-1-analoger stilles overfor SGLT-2-hæmmerne, og for visse patientgrupper endvidere også overfor DPP-4-hæmmerne og SU'erne, som i behandlingsvejledninger er anbefalet på lige fod med GLP-1-analoger. For patienter med hjertekarsygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, vurderer vi, at behandling med en SGLT-2-hæmmer vil kunne give mindst samme organbeskyttende effekt. For øvrige patienter vurderer vi, at langt de fleste vil kunne opnå behandlingsmålet for HbA1c, eventuelt ved behandling med lægemidler fra flere forskellige lægemiddelgrupper, hvilket kan ske til en samlet behandlingspris, der er lavere end behandlingsprisen for en GLP-1-analog alene. Såfremt alle relevante behandlingstilbud er udtømte uden tilstrækkelig effekt på HbA1c, kan behandling med en GLP-1-analog være rationel. I sådan et tilfælde opfordrer vi lægen til at revurdere patientens anden diabetes medicin for at undgå unødige polyfarmaci og mindske risikoen for nedsat compliance, og herudover også undgå unødige udgifter. For patienter med complianceproblemer opfordrer vi lægerne til at anvende kombinationslægemidler i det omfang, det er muligt. Vi vil endvidere opfordre Sundhedsstyrelsen til at

udarbejde en vejledning om behandlingsskift og seponering, for eksempel som en artikel i Månedssbladet *Rationel Farmakoterapi*.

Vi anerkender, at et medicinskifte kan virke indgribende for nogle patienter, og at der vil kunne opleves udsving i blodglukosekontrollen i perioden omkring selve medicinskiftet. Vi mener dog, at disse forhold ikke har indflydelse på længere sigt, og de har derfor ikke haft afgørende betydning for vores anbefalinger. Patienter, der allerede har forsøgt behandling med relevante behandlingsalternativer i en relevant tidsperiode, herunder en SGLT-2-hæmmer, og som ikke har opnået tilstrækkelig effekt, skal ikke prøve behandlingen på ny for fortsat at få tilskud. Vi opfordrer lægen til at ansøge om enkelttilskud til disse patienter.

I forbindelse med vores endelige indstilling har vi opfordret Lægemedelstyrelsen til at gøre en ekstra indsats i forhold til informationskampagnen i forbindelse med afgang, med henblik på at læger og patienter får den nødvendige viden, der kan sikre en smidig overgang til ny medicin eller til ansøgning om enkelttilskud. Vi har særligt opfordret Lægemedelstyrelsen til at have tæt dialog med relevante patientforeninger og bidrage med relevant viden og information. Det kan hjælpe patientforeningerne til at rådgive deres medlemmer optimalt samt begrænse den mulige utryghed et medicinskifte kan resultere i for patienterne.

Sundhedsøkonomisk analyse

Lif opfordrer os til at udarbejde en vurdering af den samlede samfundsøkonomiske omkostning, herunder kort- og langsigtede effekter af compliance og behandlingsfrafald, ved et medicinskift for velbehandlede patienter. De data, der er anvendt i vores indstilling, kan ifølge Lif ikke anvendes til at vurdere, om patienterne får en behandling, hvor prisen ikke står mål med lægemidlets værdi. Diabetesforeningen mener, at den potentielle økonomiske gevinst ved vores forslag ikke står mål med de menneskelige og økonomiske konsekvenser, som det vil have, hvis personer med diabetes ikke tilbydes den rette behandling på det rette tidspunkt.

Vurderingen af et lægemiddels behandlingsmæssige værdi sker efter fast praksis ved, at det pågældende lægemiddel stilles over for relevante behandlingsalternativer, der anvendes til behandling af samme sygdom. I de nationale behandlingsvejledninger er andre lægemiddelgrupper anbefalet på mindst lige fod med GLP-1-analoger. Vi vurderer, at SGLT-2-hæmmerne er et relevant alternativ til GLP-1-analogerne for alle patienter med type 2-diabetes, undtagen de patienter, hvor en SGLT-2-hæmmer ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion. I nogle situationer vurderer vi, at også DPP-4-hæmmerne og SU'erne er relevante alternativer til GLP-1-analogerne. Vi vurderer, at både organbeskyttelse samt behandlingsmålet for mange patienter fortsat vil kunne nås ved behandling med disse behandlingsalternativer.

Ved ændring af lægemidlets tilskudsstatus som følge af de regelmæssige revurderinger, har det ved indførelsen heraf ikke været forudsat, at der er foretaget en bred sundhedsøkonomisk analyse af mulige konsekvenser.

Vi er opmærksomme på, at arbejdet med at skifte patienter fra et lægemiddel til et andet, kan medføre ekstra omkostninger til konsultationer. Vi vurderer dog, at der er tale om engangsomkostninger, og langt de fleste af patienterne forventes at være i langvarig behandling. Vi opfordrer Lægemedelstyrelsen til, at ændringerne gennemføres på et for patienter, læger og apoteker hensigtsmæssigt tidspunkt og under hensyntagen til, at patienter og læger får mulighed for at tage stilling til den fremtidige behandling, så vidt muligt i forbindelse med den regelmæssige lægekontakt.

Vi har videre opfordret Lægemedelstyrelsen til, at der i forbindelse med afgang gøres en særlig indsats for at orientere alle relevante parter om hvilke patienter, der kan søges enkelttilskud til, således at patienter, der er berettiget til enkelttilskud, kan bevilges tilskud før ændringerne træder i kraft.

Ulighed blandt patienter med diabetes

PLO skriver, at omkostningerne ved at være diabetiker allerede har en anseelig størrelse, og at det er en udfordring for en lang række diabetespatienter, idet sygdommen har en social slagside. Allerede i dag er der en udfordring i at overbevise en mindre gruppe af meget socialt udsatte patienter om, at de skal anvende GLP-1-analoger, idet de viger tilbage fra omkostningerne ved egenbetaling, og dette arbejde vil blive vanskeligere, når patienten potentielt skal betale for en ansøgning om enkelttilskud.

Både DSAM og PLO anfører, at en ansøgning om enkelttilskud ikke er dækket af overenskomsten mellem PLO og Regionernes Lønnings- og Takstnævn. Et stort antal nye ansøgninger vil pålægge almen praksis i nogle områder et stort ekstra arbejde og vil ligeledes pålægge patienterne en ekstra udgift for at kunne få den nødvendige behandling. DSAM opfordrer til at finde muligheder for at få denne udgift dækket for nogle patienter, mens PLO opfordrer til, at vi finder en anden måde at indskrænke brugen af GLP-1-analoger. Det kunne for eksempel være ved, at der rettes direkte henvendelse til de behandlere, der ikke overholder klausulen, og følge op med sanktion.

Diabetesforeningen og PLO mener derfor, at vores forslag vil øge uligheden i sundhed yderligere, fordi ansøgning om enkelttilskud vil være forbundet med en ekstraudgift for patienterne. Ifølge Diabetesforeningen vil de, der har mulighed for at betale for ansøgningen, kunne få adgang til GLP-1-analoger, mens de resterende ikke kan.

Vi anerkender, at der ved ændring i tilskudsstatus af GLP-1-analogerne i henhold til vores anbefalinger, vil være et ekstra arbejde for lægerne forbundet med ansøgning om enkelttilskud, herunder beskrivelse af tidligere behandling. Vi er bekendt med, at denne ansøgning kan være forbundet med en egenbetaling for patienten, da ydelsen ikke er omfattet af overenskomsten. Det er ikke en del af de tilskudskriterier, vi skal lægge vægt på i vores vurdering af fremtidig tilskudsstatus at inddrage, hvorvidt ansøgning om enkelttilskud kan medføre egenbetaling for patienten eller ej. Vi opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at gøre ansøgningsprocessen så enkel og smidig som muligt ved at udarbejde vejledende kriterier for enkelttilskud med udgangspunkt i gældende anbefalinger fra lægevidenskabelige selskaber, Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen, så det er tydeligt for lægen, hvilke patientgrupper, der opfylder kriterierne for at få enkelttilskud.

Lif skriver, at større brug af enkelttilskudsordningen vil øge risikoen for større ulighed i medicintilskudssystemet og medvirke til at udfordre den lige og lette adgang til lægemiddelbehandling. Lif henviser til, at Folketinget af denne årsag i 2015 besluttede at automatisere kronikertilskuddet, der før 2016 var betinget af en ansøgning fra behandlende læge.

Vi mener ikke, at der er grundlag for at antage, at resultaterne fra den nævnte analyse i relation til kronikertilskud direkte kan overføres til enkelttilskudssystemet. Ved kronikertilskud fik patienterne allerede tilskud til medicinen, og det var et spørgsmål om at få dækket den sidste egenbetaling på 15 pct. for udgifter, der overstiger et vist beløb.¹ Med enkelttilskud er det derimod et spørgsmål om, hvorvidt patienten får tilskud til et lægemiddel eller har fuld egenbetaling. Der er derfor tale om to forskellige tilskudstyper med forskellige forudsætninger. Vi er ikke bekendt med andre analyser, der viser, at større brug af enkelttilskudsordningen øger risikoen for ulighed i medicintilskudssystemet, og dermed mener vi ikke, at der er grundlag for at antage, at vores anbefalinger kommer til at resultere i en øget social ulighed blandt patienter med diabetes. Vi har generelt tillid til, at lægerne søger enkelttilskud, når det er relevant.

Pres på sundhedsvæsenet og implementering af ændringer

DES, Diabetesforeningen, Novo Nordisk, Lif og PLO påpeger, at vores andet forslag vil pålægge ekstra administrativt arbejde for et sundhedsvæsen, der i forvejen er under pres, ved at de praktiserende læger skal gennemgå et stort antal patienter og sende ansøgninger om enkelttilskud for en stor del af dem. Dertil

¹ Beløbet reguleres hvert år og er i 2024 sat til 21.298 kr. for voksne svarende til en egenbetaling på 4.575 kr.

kommer yderligere nye patienter, der af PLO er estimeret til 30.000 personer per år. De administrative omkostninger vil være store, uden at der ifølge Diabetesforeningen vil være reduktion i medicintilskudsudgifter. Også Lif udtrykker bekymring for en udvidet brug af enkelttilskudsordningen, da tilskud til behandlingen med GLP-1-analoger fremover vil være afhængig af, at lægen søger om enkelttilskud. PLO skriver, at det såkaldte økonomiløft ifølge en prognose på baggrund af aktiviteten de første otte måneder af 2023 står til at blive overskredet og der derfor ikke er ledig kapacitet i almen praksis til denne ekstraopgave, og en fastholdelse af vores anbefaling vil betyde, at andre opgaver må nedprioriteres.

DES anfører, at det er essentielt, at der defineres klare kriterier og etableres en smidig sagsgang i forbindelse med ansøgning om enkelttilskud. Også Medicinrådet opfordrer til, at der bliver udarbejdet klare kriterier, herunder kriterier til 3. eller 4. valg, for tildeling af enkelttilskud, så det er tydeligt for sundhedspersonale, om det er relevant at bruge kapacitet på at ansøge om tilskud til den enkelte patient.

Apotekerforeningen og Diabetesforeningen opfordrer til, at der ved tilskudsændringer skal udarbejdes målrettet information til patienter og sundhedspersoner. Apotekerforeningen anbefaler derfor, at Lægemedelstyrelsen udgiver patientrettede vejledninger på relevante sprog. De udtrykker bekymring for forveksling af lægemidler, hvis ikke ændringer i behandlingen gennemføres ved korrekt seponering af den afsluttede behandling i det Fælles Medicinkort, og opfordrer derfor til, at dette tydeligt fremgår i det informationsmateriale, der udsendes ved eventuelle ændringer i tilskudsstatus.

Diabetesforeningen skriver, at de i forbindelse med ikrafttrædelse af tilskudsændringer for insuliner modtog henvendelser fra medlemmer, som udtrykte bekymring og forvirring over ændringerne. De opfordrer derfor til, at eventuelle ændringer i tilskudsstatus bliver kommunikeret endnu mere tydeligt til berørte brugere af lægemidlerne, og at sundhedspersonale er klædt på til at besvare deres spørgsmål. Både DES og Diabetesforeningen opfordrer til at eventuelle ændringer bliver varslet i god tid, så patienter og sundhedspersonale i fællesskab kan nå at tage stilling til den fremtidige behandling og få behandlet tilskudsansøgninger. Patientforeningen Min Identitet med Type 2 Diabetes opfordrer til åben dialog mellem de forskellige parter for at finde en løsning til at opretholde værdigheden for patienter med type 2-diabetes, og som opretholder patient-læge-forholdet og sikrer lige adgang til kritisk medicin.

Vi anerkender, at det er en ekstra opgave for lægerne på ny at tage stilling til patienternes medicin og for nogle patienter at søge om enkelttilskud. Vi opfordrer Lægemedelstyrelsen til at gøre en ekstra indsats i forhold til informationskampagnen med henblik på, at læger og patienter får den nødvendige viden, der kan sikre en smidig overgang til ny medicin eller til ansøgning om enkelttilskud, og ligeledes til at udarbejde vejledende kriterier for enkelttilskud med udgangspunkt i gældende anbefalinger fra lægevidenskabelige selskaber, Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen. Vi vil gerne bistå Lægemedelstyrelsen i dette arbejde. Vi opfordrer endvidere styrelsen til at inddrage relevante videnskabelige selskaber, herunder DES og DSAM, både i arbejdet med at identificere relevante patientgrupper samt opstille kriterier for enkelttilskud. Vi vil også opfordre Sundhedsstyrelsen til at videreformidle disse kriterier til de alment praktiserende læger for eksempel gennem Månedssbladet Rationelt Farmakoterapi. Slutteligt opfordrer vi Lægemedelstyrelsen til at udforme et særligt ansøgningsskema, der vil gøre det enklere og smidigere for læger at søge om enkelttilskud til disse lægemidler til de relevante patienter, ligesom vi har opfordret Lægemedelstyrelsen til at have tæt dialog med relevante patientforeninger og bidrage med relevant viden og information. Det kan hjælpe patientforeningerne til at rådgive deres medlemmer optimalt samt begrænse den mulige utryghed et medicinskifte kan resultere i for patienterne.

Herudover har vi opfordret Lægemedelstyrelsen til, at ændringerne gennemføres på et for patienter, læger og apoteker hensigtsmæssigt tidspunkt og under hensyntagen til, at patienter og læger får mulighed for at tage stilling til den fremtidige behandling, så vidt muligt i forbindelse med den regelmæssige lægekontakt.

Vi er opmærksomme på, at eventuelle tilskudsændringer kan virke indgribende for nogle patienter, og vi opfordrer derfor Lægemedelstyrelsen til at inddrage patientforeninger og andre relevante aktører i forbindelse med information om eventuelle tilskudsændringer. I den forbindelse anbefaler vi, at

Lægemiddelstyrelsen laver et informationsark til patienterne i lighed med tidligere tilskudsændringer, som gør patienterne opmærksomme på, at de skal tale med lægen om den fremtidige behandling.

Ændring i nævnets anbefalinger om tilskudsstatus uden ændringer i nationale anbefalinger

Diabetesforeningen undrer sig over, at der i vores andet forslag er anbefaling om at fjerne det generelt klausulerede tilskud til GLP-1-analoger, når der ikke er sket ændringer i nationale anbefalinger, siden vi kom med vores første forslag. De antager, at det er økonomi, der er årsag til anbefalingen.

Diabetesforeningen skriver, at der er et spinkelt datagrundlag til en entydig konklusion om uhensigtsmæssigt brug af GLP-1-analoger. Også Lif anfører, at der er sket ændring i vores anbefaling uden ændringer i de bagvedliggende data, som blev anvendt i vores første forslag.

Vores faglige vurdering af hvilken patientgruppe, der er berettiget til tilskud, er uændret. Vi mener fortsat, at behandling med GLP-1-analoger kan være et rationelt behandlingsvalg hos patienter med type 2-diabetes med enten manifest hjertekar- eller nyresygdom eller patienter med mindst tre risikofaktorer for hjertekarsygdom uden tilstrækkelig glykæmisk kontrol, hvor SGLT-2-hæmmere ikke kan anvendes på grund af svært nedsat nyrefunktion eller ikke tolereres og derudover hos patienter med type 2-diabetes, som ikke har opnået tilfredsstillende glykæmisk kontrol ved forudgående behandling med alle relevante orale antidiabetika, inklusive SGLT-2-hæmmere.

Vores ændring i anbefaling skyldes, at vi har fået nyere forbrugsdata fra Lægemiddelstatistikregisteret, der viser, at der fra 2021 til 2022 er et stigende uhensigtsmæssigt forbrug af GLP-1-analoger med tilskud, hvor disse lægemidler i stort omfang anvendes som førstevalg. Derudover kan vi se, at en stor del af patienterne har fået klausuleret tilskud uden at være omfattet af den nuværende tilskudsklausul. Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, at medmindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset det efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet. Vi vurderer, at der ved et generelt klausuleret tilskud til ovenstående patientgrupper, vil være risiko for uhensigtsmæssigt førstevalg til patienter, som ikke tidligere er forsøgt behandlet med andre relevante, billigere behandlingsalternativer. Disse patienter vil dog fortsat kunne få tilskud, såfremt Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse, der følger vores anbefalinger. Lægen vil for disse patienter skulle søge om enkelttilskud.

Særlige patientgrupper

DES skriver, at der er en patientgruppe, der vil være i behandling med både en GLP-1-analog og insulin, og anbefaler, at patienter i behandling med basalinsulin sidestilles med patienter, der har afprøvet alle relevante orale antidiabetika, og således tildeles enkelttilskud. Ellers vil det resultere i behov for enten opstart af måltidsinsulin eller øgning af dosis af eksisterende basalinsulin med deraf følgende øget behov for klinisk kontrol med henblik på insulintitrering og blodsukkerkontrol foretaget af patienten selv.

Dansk Stroke Selskab, Dansk Neurologisk Selskab og Hjerneforeningen anfører, at der hos patienter med samtidig type 2-diabetes efter iskæmisk stroke/TCl, er evidens for at behandle med en GLP-1-analog frem for en SGLT-2-hæmmer (eller andet anti-diabetisk middel), da GLP-1-analoger reducerer risikoen for ny stroke og risikoen for "major kardiovaskulære events". Der er derfor sket opdatering af nationale såvel som internationale diabetes- og strokeguidelines.

Vi opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at udarbejde vejledende kriterier for enkelttilskud med udgangspunkt i de nationale behandlingsvejledninger. Vi vurderer, at der vil være nogle patientgrupper, der på forhånd vil kunne defineres ved disse kriterier, mens der også vil være patienter, hvor vurderingen i højere grad vil bero på en individuel vurdering, og som dermed ikke på forhånd vil kunne defineres. Her vil lægen skulle beskrive mere omkring patienthistorikken og forudgående behandling for at kunne begrunde behandling med en GLP-1-analog.

Overvægt som vigtigt element i behandlingen af diabetes

Novo Nordisk skriver, at der er en større andel af patienter i behandling med semaglutid, der udover reduktion i HbA1c også vil opnå et klinisk relevant vægttab på 10-15%.

DES skriver, at der er patienter med type-2 diabetes med samtidig svær overvægt, der kan have gavn af det GLP-1-analog inducerede vægttab, der er større end det vægttab, der kan opnås med en SGLT-2 hæmmer. Manglende tilskud til denne patientgruppe vil formodentlig resultere i, at en del patienter med overvægt ikke vil opnå et tilfredsstillende vægttab og på sigt udvikle forhøjet HbA1c ved behandling med metformin + SGLT-2-hæmmer alene. Disse patienter vil potentielt ende i trestofsbehandling med metformin + SGLT-2-hæmmer + GLP-1-analoger. DES foreslår derfor, at der for patienter med svær overvægt kan ske en undtagelse fra kravet om at afprøve et tillæg til metformin med SGLT-2-hæmmer først.

Vi anerkender, at behandling med GLP-1-analoger for nogle patienter vil medføre et klinisk relevant vægttab, der er defineret som 5 kg, og disse patienter vil tillægge det opnåede vægttab positiv værdi. Ifølge Sundhedsstyrelsen kan vægttabet være lidt større ved behandling med GLP-1-analog i de vurderede doser end med SGLT-2-hæmmer, men det er usikkert, om forskellen vil være klinisk relevant for hovedparten af patienterne. Som det er nu, er der ikke entydige anbefalinger for valg af lægemiddel for patienter med diabetes og overvægt. I den nationale behandlingsvejledning fra DES/DSAM er SGLT-2-hæmmere anbefalet på lige fod med GLP-1-analoger for denne patientgruppe. I behandlingsvejledningen fra Medicinrådet er DPP-4-hæmmere, GLP-1-analoger, SGLT-2-hæmmere og SU'er vurderet ligeværdige. Både Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen anbefaler at vælge en SGLT-2-hæmmer, før en GLP-1-analog på grund af lavere behandlingspris. Vi vurderer derfor ikke, at der er grundlag for generelt at give tilskud til patienter med type 2-diabetes og samtidig svær overvægt, uden at de først er forsøgt behandlet med en SGLT-2-hæmmer.

Supplerende analyser af patientkarakteristika blandt brugere af GLP-1-analoger

Diabetesforeningen, Lif og Novo Nordisk skriver, at en analyse af populationen, der behandles med GLP-1-analoger, vil give datagrundlag til at vurdere, om der er tale om et irrationelt forbrug. Lif opfordrer os til at lave en analyse af baggrundskarakteristika hos de patienter, som vi foreslår, skal skifte lægemiddelbehandling. Novo Nordisk anfører, at vores anbefaling for fremtidig tilskudsstatus for GLP-1-analoger udelukkende baserer sig på en analyse af patienternes forudgående lægemiddelforbrug, der ifølge dem kun kan belyse første del af tilskudsklausulen. De har af den grund indsendt supplerende analyser for at vise, at forbruget af GLP-1-analogerne i dag er rationelt. Novo Nordisk skriver, at skræddersyede analyser, baseret på data fra danske sundhedsregistre, viser at forbruget er rationelt, og at 90 pct. af alle patienter i behandling med GLP-1-analoger i 2022 – 2023 behandles i overensstemmelse med nuværende klausul for GLP-1-analogerne.

Vi har læst analyserne fra Novo Nordisk med stor interesse. Resultaterne ændrer dog ikke vores vurdering af, at der i dag er et irrationelt forbrug af GLP-1-analogerne med tilskud, hvor en stor del af anvendelsen er udenfor den nuværende tilskudsklausul.

Siden 2013 har GLP-1-analogerne haft generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

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

Klausulen understøtter brugen af metformin som førstevalg i henhold til retningslinjerne, som var gældende frem til oktober 2022. Er der ikke opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller er sådan supplerende behandling ikke hensigtsmæssig, kan der ydes tilskud til GLP-1-analoger. Det er således i alle tilfælde en betingelse for

tilskuddet, at behandlingen med en GLP-1-analog sker som supplement til tidligere behandling med metformin, hvilket Novo Nordisk ikke har lagt til grund for sine analyser.

I forbindelse med revurdering af lægemidlers tilskudsstatus er det fast praksis, at vi inddrager viden omkring den faktiske anvendelse af de lægemidler, der er omfattet af revurderingen, uanset deres gældende tilskudsstatus. Denne viden inddrages i vurderingen af, om den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen for alle de patienter, der anvender de omfattede lægemidler.

Metformin har tidligere været et veletableret førstevalg til patienter med type 2-diabetes. I 2019 havde 7 pct. af de knap 8.400 patienter, der opstartede behandling med semaglutid, ikke forsøgt behandling med metformin². Dette tal er væsentligt ændret nu. Seneste data viser, at af de 25.300 personer, der i 2022 opstartede behandling med GLP-1-analoger med tilskud, havde 26 pct. ikke forsøgt behandling med metformin og 25 pct. havde hverken forsøgt behandling med metformin, en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. For alle patienter i behandling med GLP-1-analoger i 2022 med tilskud, er der også et uhensigtsmæssigt forbrug. Her ser vi, at blandt de 87.440 personer, der er i behandling med GLP-1-analoger i 2022 med tilskud, har 11 pct. ikke forsøgt behandling med metformin, en DPP-4-hæmmer, en SGLT-2-hæmmer eller et SU. Disse data indikerer, at der er en stigende uhensigtsmæssig anvendelse af GLP-1-analoger med tilskud, og en stor del af anvendelsen er udenfor den nuværende klausul, idet der ikke er forsøgt behandling med metformin. På den baggrund vurderer vi derfor fortsat, at generelt klausuleret tilskud til GLP-1-analogerne - uanset tilskudsklausul - vil medføre risiko for uhensigtsmæssigt førstevalg udenfor tilskudsklausulen, hvor øvrige rationelle behandlingsmuligheder ikke er udtømte.

² MedicinForbrug – Indblik. Behandlingsskift blandt brugere af diabetesmedicin. Sundhedsdatastyrelsen. 2020.
https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/find-tal-og-analyser/tal-og-analyser/lægemedler/diabetes_overvaegt