

## **Svar på Medicintilskuds nævnets høring over nævnets forslag til indstilling til tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10**

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

- Bayer A/S
- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Endokrinologisk Selskab
- Diabetesforeningen
- JDRF – Fonden for diabetesforskning
- Lægemedelindustriforeningen – Lif
- MSD Danmark ApS
- Novo Nordisk Scandinavia AB
- Sanofi-aventis Denmark A/S (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)

Medicintilskudsnævnet, den 21. november 2012



Medicintillskudsnettets sekretariat  
Axel Heides gade 1  
2300 København S

**Partshøring over forslag til indstilling  
Angående Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod  
diabetes i ATC-gruppe A10**

Bayer har modtaget Medicintillskudsnettets brev angående omprøvelse af tilskudsstatus for lægemiddel mod diabetes i ATC-gruppen A10, med følgende forslag for Bayers lægemiddel Glucobay® (acarbose): *Lægemidler i ATC-gruppe A10BF (Alfa-glukosidase hæmmere) med indhold af lægemiddelstoffet acarbose (A10BF01) ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.*

Bayer er af avvikende mening og mener at produktet även fortsättningsvis skall ha tilskudsstatus, generelt tilskud. Detta för att inte försämrade och försvåra behandlingen för den lilla, och minskade patientgrupp som trots allt har nytta av produktet.

Bayer mener at det finns ett medicinskt värde av produktet i vissa patientgrupper exempelvis för de som är i behov av intensifierad behandling vid otillfredsställande behandlingseffekt. Detta avspeglas också i Guidelines for type 2-diabetes där man mener att: *...acarbose kan kombineras med alle de øvrige lægemidler og kan anvendes ved behov for intensiveret behandling i kombination med flere af de andre lægemidler.* Acarbose har en unik verkningsmekanisme gennem at hæmme  $\alpha$ -glucosidase i tarmen og dermed folångsamma upptaget av glukos från tarmen. Genom att på detta sätt minska den postprandiella hyperglykemin och, därmed flera kardiovaskulära riskfaktorer, har lækemidlet utöver den antidiabetiska effekten även kardioprotektiva egenskaper. Dess användning har i huvudsak begränsats på grund av gastrointestinal biverkningar (flatulens), men rätt använt är det ett väl dokumenterat behandlingsalternativ.

Acarbose är även rekommenderat i den Nationale Rekommandationsliste från IRF. Där man för gruppen andra antidiabetika, där acarbose ingår, skriver att alfa-glukosidase hæmmere, biguanider, DPP 4-hæmmere, GLP 1-analoger, meglitinider och sulfonylurinstoffer har likande effekt på blodglukos och acceptabla biverkningsprofiler.

24. Oktober 2012

Kajsa Olsson

Bayer A/S  
Market Access

Telefon: +46858022428  
Fax:

Org. nr.: DK16089818



Vidare är behandlingskostnaden för acarbose låg – 4, 08 DKK per dag vid rekommenderad dos om 50 mg 3 gånger dagligen.

Med hänsyn till den lilla patientgruppen, den begänsade användningen och den låga behandlingskostnaden anser Bayer att Glucobay® (acarbose) även fortsättningsvis bör ha tillskudsstatus *generelt tilskud*.

Med venlig hilsen  
Bayer A/S

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Kajsa Olsson".

Kajsa Olsson  
Head of Market Access,  
Scandinavia

Danmarks Apotekerforening  
Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K  
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99  
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

31-10-2012  
HS/610/00005

## **Høring over forslag til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10**

Apotekerforeningen er med brev af 10. juli 2012 anmodet om at fremkomme med bemærkninger til Medicintilskudsrådets forslag til indstilling om fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes.

Det fremgår af forslaget, at Medicintilskudsrådet anbefaler, at en række lægemidler i ATC-gruppe A10, antidiabetika, ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud eller ikke generelt tilskud.

Medicintilskudsrådets indstilling indebærer, at et stort antal diabetes-patienter skal skifte behandling til et billigere lægemiddel, som en forudsætning for at patienterne fortsat kan modtage medicintilskud. Alternativt skal patienternes læger tage stilling til, om den enkelte patient lever op til kriterierne for at kunne modtage klausuleret tilskud og i givet fald anføre "tilskud" på recepten med henblik på, at patienten kan fortsætte med den medicin, som patienten allerede er i behandling med.

I praksis indebærer de foreslåede tilskudsændringer en indskrænkning af de behandlingsalternativer, som er til rådighed for læger og patienter, hvis retten til medicintilskud skal bevares. Medicintilskudsrådets indstilling betyder desuden en væsentlig udvidelse af antallet af lægemidler, som vil være omfattet af ordningen med klausuleret tilskud.

Som Apotekerforeningen tidligere har tilkendegivet i en række høringssvar i forbindelse med Sundhedsstyrelsens revurderinger af tilskudsstatus, er revurderingerne og den stigende anvendelse af ordningen med klausuleret tilskud forbundet med en række problemer for patienter og læger.

Med revurderingerne bliver det mere og mere kompliceret, hvilke tilskudsregler der er gældende inden for de forskellige behandlingsområder og for de enkelte lægemidler, og det er ikke realistisk at forestille sig, at hverken læger eller patienter har overblik over, hvilke lægemidler, der ydes tilskud til, hvilke der ikke gør, og hvilke tilskudsklausuler, der er gældende.

Generelt er det apotekernes erfaring, at en meget stor del af lægerne ikke rettidigt får omstillet patienterne til den ny behandling, eller har taget stilling til, om patienten skal ydes klausuleret tilskud. Problemet forstærkes af, at mange lægesystemer ikke effektivt understøtter lægernes stillingtagen til lægemidlernes tilskudsstatus i forbindelse med ordinationen.

Den manglende stillingtagen til tilskudsstatus betyder, at patienterne ikke længere er berettigede til medicintilskud og påføres en merudgift for deres medicin. I sådanne tilfælde skal patienter, apotekspersonale og læger efterfølgende bruge ressourcer på at udrede, om der er tale om en fejl, dvs. om der i stedet skulle have været ordineret et andet billigere lægemiddel med tilskud, eller om der evt. skal ydes klausuleret tilskud. Det kan skabe utryghed for patienten, forsinke behandlingen og i værste fald have negative behandlingsmæssige konsekvenser.

Apotekerforeningen hæfter sig ved, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har taget skridt til at få gennemført en videnskabelig undersøgelse af de behandlingsmæssige konsekvenser for patienterne af Sundhedsstyrelsens revurderinger af tilskud med afsæt i omlægningen af tilskudsreglerne for blodtryksmedicin. Foreningen hilser en sådan undersøgelse velkommen, men er bekymret for at resultaterne af undersøgelsen vil komme så sent, at revurderingerne for langt de fleste store lægemiddelgrupper allerede er gennemført, hvorved der ikke er mulighed for at tage højde for undersøgelsens resultater i forbindelse med disse revurderinger.

Det fremgår af forslaget til Medicintilskudsnetvænets indstilling at to lægemidler i ATC-gruppe A10AE (insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende) med indhold af lægemiddelstofferne insulin glargin og insulin detemir samt lægemidler i ATC-gruppe A10BX (andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner) med indhold af lægemiddelstofferne exenatid og liraglutid ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud.

Det fremgår af indstillingsforslaget, at henholdsvis ca. 31.000 og 15.000 patienter indløste recept på disse lægemidler i 2011. Hvorvidt patienterne vil kunne fortsætte i behandling med de pågældende lægemidler og modtage klausuleret tilskud vil med de foreslåede tilskudsklausuler blandt andet være betinget af den enkelte læges stillingtagen til, om det "vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte".

Et medicinskifte fra langtidsvirkende til kort- eller middelvirkende insulin vil for mange patienter betyde, at medicinen skal injiceres flere gange daglig. For patienter, som får doseret og givet medicinen af hjemmeplejen, vil dette kunne indebære krav om flere plejebesøg. Det fremgår ikke af tilskudsklausulen, om hensynet til at begrænse antallet af tidspunkter i døgnnet, hvor medicinen skal indtages/indgives (evt. med assistance fra hjemmesygeplejen) kan være en lovlig begrundelse for, at en patient fremover kan behandles med langtidsvirkende insulin eller insulin-analog og modtage klausuleret tilskud.

Det må forudses, at patienter, som ikke opfylder tilskudsklausulen, men som har bedre økonomiske vilkår, vil vælge at fortsætte med den allerede igangsatte behandling, mens patienter med færre midler må gennemgå et medicinskifte for at opretholde tilskud til deres behandling, uagtet at lægen, der har igangsat behandlingen, ved opstarten af behandlingen vurderede, at dette var det bedste lægemiddel for patienten.

Apotekerforeningen har stillet forslag om, at der fremover ydes tilskud til en *behandling* i stedet for til et specifikt lægemiddel. Ordningen vil kunne gennemføres uden meromkostninger for sygesikringen ved, at der kunne ydes et tilskud til patienten, der f.eks. svarer til prisen på det billigste behandlingsalternativ i gruppen. Hvis patienten og lægen ønsker at fortsætte behandlingen med et dyrere behandlingsalternativ, kan patienten selv betale prisdifferencen, og de økonomiske konsekvenser for patienterne vil ikke være så store som med den nuværende ordning, hvor tilskuddet helt fjernes.

For så vidt angår den praktiske administration af klausuleret tilskud, er det Apotekerforeningens opfattelse, at ordningen bør indrettes, så en læges ordination af en pakning, som er omfattet af klausuleret tilskud, er udtryk for, at lægen har taget stilling til, at patienten er omfattet af tilskudsklausuleringen. Det vil betyde, at apoteket "automatisk" kan yde klausuleret tilskud til køb af disse lægemidler, med mindre lægen ved en påtegning på recepten "ikke tilskud" udtrykkeligt har meddelt apoteket, at der ikke skal ydes tilskud. Med en sådan ordning vil tvivlen komme patienterne til gode i de mange tilfælde, hvor lægen i dag ikke ved en påtegning af "tilskud" på recepten har taget stilling til tilskudsspørgsmålet, men hvor det efterfølgende viser sig, at patienterne faktisk var berettigede til tilskud.

Afslutningsvis bemærker Apotekerforeningen, at det fremgår af høringsmaterialets punkt 12 og 13, at lægemidler, der indeholder sitagliptin, bør tildeles tilskud til alle lægemiddelstyrker. Apotekerforeningen finder grundlæggende at et lægemiddels tilskudsstatus ikke bør differentieres afhængig af styrke og lægemiddelform, da det gør det yderligere svært for receptudstederne at have overblik over, om det præparat, som patienten ønskes behandlet med, er forbundet med tilskud. Vi finder derfor, at det bidrager til overskueligheden, at et lægemiddel i alle tilfælde har samme tilskudsstatus for alle styrker.

Med venlig hilsen

Dan Rosenberg Asmussen

## MITRA SALOUT - 9386

---

**Fra:** MITRA SALOUT - 9386  
**Sendt:** 30. oktober 2012 08:42  
**Til:** MITRA SALOUT - 9386  
**Emne:** VS: Bemærkning til medicintilskudsnetets forslag til indstilling vedr revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes

**Sent to GoPro Portal:** 0

---

**Fra:** PRO (Peter Rossing) [<mailto:pro@steno.dk>]

**Sendt:** 29. oktober 2012 14:04

**Til:** medicintilskudsnaevnet

**Emne:** Bemærkning til medicintilskudsnetets forslag til indstilling vedr revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes

Til Medicintilskudsnetets sekretariat

På vegne af Dansk Endokrinologisk Selskab skal jeg hermed takke for muligheden for at komme med bemærkninger til indstillingen vedr diabetesmedicin,

Vi har i den seneste vejledning for behandling af type 2 diabetes, der blev lavet i samarbejde med IRF og DSAM, lagt vægt på at behandlingen af diabetes patienter skulle kunne individualiseres, under hensyntagen til den enkelte patients behov og tilstand, medicinens virkning og bivirkninger samt omkostninger. Vi har også i vores kliniske retningslinjer for behandling af type 1 diabetes tilsvarende betragtninger.

Vi er derfor tilfredse med den fremsatte indstilling hvor der tages hensyn til dette, og gives mulighed for at lægen kan foretage individuelle skøn i valg af behandling.

med venlig hilsen  
Peter Rossing

---

**Peter Rossing**

Head of Research Professor MD DMSc

Steno Diabetes Center A/S

Niels Steensens Vej 2-4

DK-2820 Gentofte

Denmark

+45 4443 7310 (direct)

+45 30757310 (mobile)

+45 4442 8747 (fax)

[pro@steno.dk](mailto:pro@steno.dk)

This e-mail (including any attachments) is intended for the addressee(s) stated above only and may contain confidential information protected by law. You are hereby notified that any unauthorized reading, disclosure, copying or distribution of this e-mail or use of information contained herein is strictly prohibited and may violate rights to proprietary information. If you are not an intended recipient, please return this e-mail to the sender and delete it immediately hereafter. Thank you.





Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

### **Diabetesforeningens høringssvar på indstillingen vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes (ATC-gruppe A10)**

Først og fremmest vil vi gerne takke for muligheden for at afgive høringssvar på indstillingen vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes.

Diabetesforeningen har af to omgange sendt input til revurderingsprocessen. Her har vi bl.a. understreget vigtigheden af en individuel og optimal behandling for den enkelte patient.

Derfor er vi også glade for at se, at der i indstillingen er fokus på, at det skal være muligt for den behandlende læge at sammensætte den mest optimale behandling til den enkelte patient.

Samtidig kan vi dog være bekymrede for, at forslaget om klausulering af tilskud til de langtidsvirkende insulinanaloger og GLP-1 analoger kan få den konsekvens, at lægerne kan føle sig "presset" til at lade økonomiske hensyn komme før optimal behandling af patienten.

Diabetesforeningen mener ikke, at man på grund af sparehensyn bør opfordre til, at ellers velbehandlede patienter skal skifte medicin på et ikke behandlingsindikeret grundlag. Et medicinskifte er aldrig en neutral handling - som tidligere påpeget kan et medicinskifte, ud over manglende compliance og utryghed betyde, at patienten i en periode vil være dårligere reguleret, hvilket kan gøre det sværere at passe sit arbejde og almindelige liv. Derfor vil Diabetesforeningen endnu engang understrege med henblik på, at det tydeliggøres i indstillingen, at en klausulering af de langtidsvirkende insulinanaloger og GLP-1 analoger kun bør virke fremadrettet og med ovennævnte in mente.

Vi finder det positivt, at lægemidler som medfører flere bivirkninger, flere interaktioner eller større risiko for hypoglykæmi vil få ændret tilskudsstatus til ikke generelt tilskud. Positivt er det også, at det i forhold til GLP-1 analogerne fremhæves at f.eks. overvægtige og dysregulerede patienter har særlig gavn af disse lægemidler. Det kan overvejes, om dette bør skrives ind i selve klausuleringen på side 4 i indstillingen.

#### Odense:

Rytterkasernen 1  
5000 Odense C

#### København:

Skindergade 38,1  
1159 København K

Telefon 66 12 90 06

Fax 65 91 49 08

df@diabetesforeningen.dk

www.diabetes.dk

CVR DK - 35 23 15 28

Protector:

H.K.H. Prins Joachim





Som indstillingen foreligger nu, berøres begrebet livskvalitet ikke. Efter-  
som også den medicinske behandling af diabetes kan have stor betydning  
for patientens livskvalitet, mener Diabetesforeningen, at Medicintilskuds-  
nævnet også bør inddrage overvejelser herom i indstillingen.

Diabetesforeningen ser med den seneste udvidelse af Medicintilskuds-  
nævnet frem til, at patientperspektivet bliver et mere fremtrædende ele-  
ment i Medicintilskudsnævnets fremtidige arbejde.

Jævnfør Medicintilskudsnævnets anbefaling om, at Sundhedsstyrelsen bør  
monitorere det efterfølgende forbrug af de berørte lægemidler, så mener  
Diabetesforeningen, at eventuelle konsekvenser for patienten, ligeledes  
bør undersøges.

Generelt vil Diabetesforeningen opfordre til, at der som led i de konkrete  
revurderingsprocesser indføres systematisk afdækning og inddragelse af  
konsekvenserne for de forskellige patientgrupper, som berøres af til-  
skudsændringerne.

Diabetesforeningen vil afsluttende gerne henstille til, at der oplyses grun-  
digt og i god tid om eventuelle tilskudsændringer.

Skulle ovennævnte medføre behov for yderligere drøftelse står vi natur-  
ligvis til disposition.

Med venlig hilsen

Henrik Nedergaard  
Adm. direktør

## JDRFs bemærkninger til Medicintilskudsrådets forslag til indstilling vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes

25. oktober 2012

JDRF - Fonden for diabetesforskning noterer med glæde at Medicintilskudsrådet anbefaler at de fleste antidiabetika, heriblandt de hurtigtvirkende insulinanaloger fortsat skal have generelt tilskud.

Det er altafgørende for god blodsukkerregulering hos patienter med type 1 diabetes at de optimale behandlingsmetoder er umiddelbart tilgængelige, således også de hurtigtvirkende insulinanaloger. Blot den mindste forbedring i blodsukkerreguleringen reducerer risikoen for udvikling af de omkostningstunge følgesygdomme betydeligt, og øger patientens livskvalitet væsentligt.

Vedrørende de langtidsvirkende analoger, som står til at miste det generelle tilskud, har vi ganske vist stadig studier til gode der dokumenterer en forbedring af blodsukkerreguleringen, udtrykt ved lavere HbA1c, ved brug af disse. Vi har imidlertid adskillige studier<sup>1</sup> til rådighed der dokumenterer betydelig større sikkerhed og forudsigelighed i virkningen af de langtidsvirkende analoge insuliner, udtrykt ved et fald i tilfælde af hypoglykæmi og mindre dag-til-dag variation, sammenholdt med de tilsvarende humane insuliner. Patienterne oplever således større tryghed ved brug af langtidsvirkende analoge insuliner, hvilket også ses indikeret i JDRFs egen, uvidenskabelige, spørgeskemaundersøgelse<sup>2</sup>.

Selvom det ikke er dokumenterede forbedringer i blodsukkerreguleringen ved brug af de langtidsvirkende analoger, er det dog let at forestille sig at eventuelle mindre fald i HbA1c er absorberet af patienten selv, gennem oplevelsen af større tryghed og deraf følgende større frihed i valg af diet, spisetidspunkter og aktivitet. Dette ses ligeledes indikeret i JDRFs egen, uvidenskabelige, spørgeskemaundersøgelse<sup>2</sup>.

Derfor mener vi at det ud fra en helhedsbetragtning, hvor både de økonomiske langtidskonsekvenser og patientens livskvalitet indgår, endnu engang bør overvejes at også de langsomtvirkende insulinanaloger fastholder det generelle tilskud.

Med venlig hilsen



Finn Kristensen  
Sekretariatschef, JDRF - Fonden for diabetesforskning

### Kilder

<sup>1</sup>[Long-Acting insulin analogues vs human insulin A meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009](#)

<sup>1</sup>[ISPAD Guidelines 2009 - Insulin treatment](#)

<sup>1</sup>[Comparing insulin lispro with human insulin in patients. Diabetes Medicine 2001](#)

<sup>2</sup>[JDRF spørgeskema pr 2012-10-25](#)



Medicintilskudsnevnet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

info@lif.dk  
www.lif.dk

Medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

Dato: 31-10-2012

SENDT VIA E-MAIL

### **Vedrørende høring over revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10**

Medicintilskudsnevnet har den 10. juli 2012 sendt indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af diabetes (ATC-gruppe A10) i høring.

I indstillingen anbefaler Medicintilskudsnevnet, at en række lægemidler fratages generelt tilskud med henvisning til lægemidlernes bivirkningsprofil og interaktionsrisici. Medicintilskudsnevnet anbefaler endvidere at klausulere det generelle tilskud til en række lægemidler, der i dag er omfattet af generelt tilskud, med henblik på at understrege disse lægemidlers position som 2.-linje behandling.

Overordnet set finder Lif det positivt, at Medicintilskudsnevnet i sin indstilling anerkender patienternes behov for en individuelt tilpasset behandling og dermed også behovet for, via det offentlige tilskudssystem, at understøtte et bredt behandlingsudbud, hvor lægen efter en individuel vurdering kan ordinere det lægemiddel, som vurderes at medføre det bedst mulige behandlingsresultat.

Medicintilskudsnevnet anbefaler dog at klausulere det generelle tilskud til visse lægemidler med henblik på at understrege disse lægemidlers position som 2.-linje behandling. Det er Lifs opfattelse, at de foreslåede klausuleringer af det generelle tilskud "stødfæster" den praksis, som hovedparten af de praktiserende læger i dag anvender i forbindelse med ordination af medicin mod diabetes. Følger Sundhedsstyrelsen indstillingen fra Medicintilskudsnevnet vil det medføre yderligere kompleksitet i et tilskudssystem, som de praktiserende læger i forvejen har vanskeligt ved at overskue og administrere, og dermed skabe en unødigt barriere for patienternes adgang til den rette medicinske behandling.

Såfremt Sundhedsstyrelsen alligevel vælger at følge Medicintilskudsnettets afgørelse, skal Lif derfor også opfordre til, at Sundhedsstyrelsen gennemfører en grundig informationskampagne med henblik på at orientere de praktiserende læger og patienter om ændringerne i de pågældende lægemidlers tilskudsstatus. I forlængelse heraf skal Lif også opfordre til, at afgørelsens ikrafttrædelsestidspunkt fastsættes under hensyntagen til, at de praktiserende læger gives en rimelig mulighed for at sætte sig ind



i de ændrede tilskudsregler.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ida Sofie Jensen'. The signature is fluid and cursive.

Ida Sofie Jensen  
Koncernchef



Medicintilskudsnet  
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

MSD Danmark ApS  
Lautrupbjerg 4  
DK-2750 Ballerup  
T (+45) 44 82 40 00  
F (+45) 44 82 40 99  
CVR-nr. 29 88 37 18  
msd.dk

Ballerup den 26. oktober 2012

### Vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A10

Medicintilskudsnet har med brev af 10. juli 2012 inviteret til, at synspunkter vedrørende nævnets indstilling til revurdering af lægemidler i ATC-gruppe A10 fremsendes.

MSD markedsfører Januvia® (sitagliptin) og Janumet® (sitagliptin og metformin) og har i forhold til disse lægemidler bemærket, at følgende indstilles:

- Metformin og sitagliptin (A10BD07) indstilles til fortsat generelt tilskud.
- Sitagliptin (A10BH01) filmovertrukne tabletter i styrken 100 mg indstilles til fortsat generelt tilskud.
- Sitagliptin (A10BH01) filmovertrukne tabletter i styrkerne 25 og 50 mg indstilles til generelt tilskud.

Revurderingen bygger bl.a. på de nyeste fælles guidelines fra Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Institut for Rationel Farmakoterapi (2011). Disse guidelines placerer DPP-4-hæmmere som muligt 2. valg efter metformin. Januvia og Janumet har således en klar og entydig placering i terapien på en velafgrænset indikation.


MSD har endvidere bemærket, at Medicintilskudsnet har lagt vægt på, at:

- *"Vi mener, at DPP-4-hæmmerne kan være en god behandlingsmulighed til patienter, som enten ikke tåler metformin eller ikke har tilstrækkelig effekt heraf. På baggrund af dette forhold sammenholdt med behandlingsprisen finder vi, at alle lægemidler med indhold af DPP-4-hæmmer (herunder kombinationslægemidler med metformin) opfylder kriterierne for generelt tilskud."*

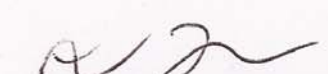
MSD er enige i disse betragtninger.

MSD står naturligvis til rådighed, såfremt der ønskes yderligere oplysninger.

Med venlig hilsen  
**MSD Danmark ApS**



Anupma Farrington  
Medicinsk rådgiver



Andreas Daugaard Jørgensen  
Sundhedsøkonom

Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

1. november 2012

**Følgrebrev: Høringssvar vedr. Medicintilskudsnetns indstilling til ændrede tilskud til Levemir® (Insulin Detemir) og Victoza® (Liraglutid).**

Vedlagt er høringssvar fra Novo Nordisk vedr. Medicintilskudsnetns indstilling til ændrede tilskud til Levemir® og Victoza®.

Såfremt I har spørgsmål til det fremsendte, kontakt da venligst undertegnede.

Med venlig hilsen

Claus Dall Andersen  
Market Access Direktør

## Vedrørende "Forslag til indstilling" i forbindelse med: "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10"

Medicintilskudsnevnet har den 9.juli 2012 indstillet til Sundhedsstyrelsen at Levemir® (insulin detemir) ændrer tilskudsstatus fra *generelt tilskud* til *generelt klausuleret tilskud*.

Baggrunden for denne indstilling kan opsummeres som følger:

- I. Den behandlingsmæssige værdi (ved brug af insulin analoger) står ikke i alle tilfælde mål med prisen
- II. Forbrug og valg af basal insulin analoger virker ikke rationelt, set fra Medicintilskudnævnets side

Novo Nordisk ønsker hermed at gøre indsigelse mod det "forslag til indstilling" som Medicintilskudsnevnet har udarbejdet.

### Ad I

Ved behandling med et basal-insulin er det naturligt at fokusere på præparatets effekt (i dette tilfælde, den blodsukkersænkende effekt) samt de relaterede bivirkninger forbundet med behandlingen. I det i februar 2012 fremsendte "Dossier – Insulin" blev det belyst, hvordan de kliniske studier, der sammenligner Levemir® med NPH er designet som såkaldte Treat-to-target studier (TTT-studier).

Treat-to-target studier er designet til at få de inkluderede patienter i samme glykæmiske kontrol (opnå samme glykæmiske mål), så det er muligt at bedømme øvrige kliniske forskelle ved behandlingen. I et sådant design kan det derfor ikke forventes, at man som udgangspunkt skal kunne påvise forbedret glykæmisk kontrol ved det ene produkt fremfor det andet. Skulle dette dog være tilfældet, ville man samtidigt kunne forvente en øget forekomst af især bivirkningen hypoglykæmi, ved det præparat der sænker blodsukkeret mest, da forbedret glykæmisk kontrol er forbundet med øget hypoglykæmi frekvens<sup>1</sup>.

Som der ligeledes er redegjort for i høringsfasen, er der ved anvendelse af Levemir® vist ligeværdig eller signifikant bedre glykæmisk kontrol til behandling af både type 1- og type 2 diabetes i forhold til human insulin. Meta-analyser af RCT (randomised clinical trials) – studier har således vist signifikant forbedret reduktion af HbA<sub>1c</sub> med en øget reduktion på henholdsvis 0,14 og 0,13 %-point i type 1- og 2-diabetes<sup>2,3</sup>.

I relation til dette, finder studier en statistisk signifikant reduktion af såvel overordnede som natlige tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med Levemir® i forhold til human insulin samtidig med en øget reduktion af HbA<sub>1c</sub>. For type 1-diabetes ses således i meta-analyser af kliniske studier en statistisk signifikant reduktion på 26% af de natlige hypoglykæmi tilfælde, mens der ses en halvering af disse tilfælde i type 2-diabetes<sup>2</sup>. Dette vurderes at være særdeles klinisk relevant, da man burde forvente det modsatte, jvf ovenfor.

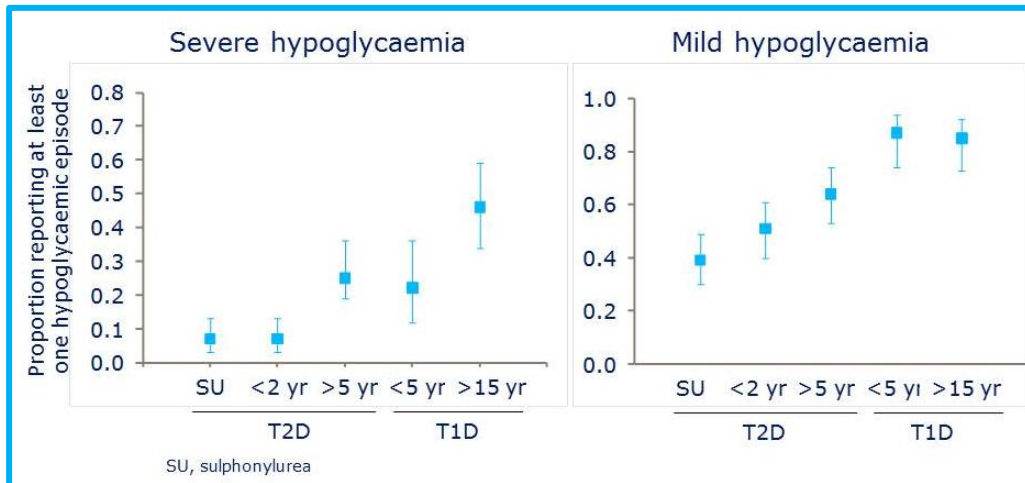
Hypoglykæmi er som anført i Medicintilskudnævnets begrundelse for indstillingen, en af de store udfordringer for behandler og patient ved insulinbehandling og kan være begrænsende for at nå behandlingsmålet. I relation til dette, kan anføres at blandt danske ambulatorier har blot 17% og 29%, for henholdsvis type 1- og type 2-diabetes, opnået en HbA<sub>1c</sub> under 7 mmol/l (DVDD 2012).

Hypoglykæmi forekommer som netop beskrevet i "Behandlerbladet" oktober 2012 med en relativ høj incidens blandt personer med såvel type 1- som 2-diabetes. Der påvises



omtrent 2 tilfælde pr uge blandt type 1-diabetes og ca 1 tilfælde pr uge blandt insulinbehandlede personer med type 2-diabetes<sup>4</sup>.

Prævalensen af mild hypoglykæmi (tilfælde patienten selv kan håndtere), afhænger af varigheden af insulin-behandlingen. Blandt type 1-diabetikere er det omtrent 85% der oplever tilfælde af hypoglykæmi, mens det varierer mellem 51% og 64% for personer med type 2-diabetes som illustreret i figur 1, der viser prævalensen af hypoglykæmi blandt 383 diabetes patienter, som var i behandling med enten sulfonyleurea eller insulin<sup>5</sup>.



**Figur 1: Prævalens af hypoglykæmi ved forskellige behandlings-regimer<sup>5</sup>**

Der anbefales yderligere i Medicintilskudsnevnets indstilling, at der ved tilfælde af natlig hypoglykæmi ved brug af NPH-insulin skiftes til en langtidsvirkende analog. Det bør bemærkes, at natlig hypoglykæmi er associeret med et højt produktivitetstab i forbindelse med et sådant tilfælde<sup>6</sup>, hvilket rammer omtrent 50% af voksne patienter<sup>7</sup>. Derudover er natlig hypoglykæmi, medvirkende til udviklingen af hypoglykæmisk unawareness (manglende erkendelse af hypoglykæmi) som markant øger risikoen for alvorlig hypoglykæmi, utryghed og en nedsat livskvalitet<sup>8,9</sup>.

Som Medicintilskudsnevnet anfører, kan hypoglykæmi være den begrænsende faktor for opnåelse af de opstillede glykæmiske mål for patienten. I henhold til dette og med ovenstående evidens in mente, kan det derfor virke mindre rationelt, at patienter med diabetes der kræver basalinsulin-behandling skal opleve episoder med hypoglykæmi og udsættes for de relaterede risici<sup>10</sup>. Derudover risikerer man en dårligere compliance i den fremtidige behandling, da patienten frygter yderligere hypoglykæmiske episoder<sup>9</sup> samt risikerer manglende opnåelse af de glykæmiske mål. Dette kan føre til fremskyndet udvikling af sen-komplikationer.

Som anført i tidligere fremsendte "Insulin-dossier", anbefaler Novo Nordisk derfor at basalinsulin-analogerne fortsat bør være et behandlingstilbud ligeværdigt med human insulin, til behandlingen af type 1- og 2-diabetes med henblik på behovet for en individualiseret tilgang til patient behandlingen af diabetes. Dette anbefales og efterspørges i såvel danske som udenlandske diabetes guidelines.

## Ad II

Medicintilskudsnevnet anfører i sin indstilling, at udviklingen indenfor ordinerings af basalinsulin-analoger ikke fremtræder rationel. Dette virker dog paradoksalt, når man ser på, ud fra hvilket forventet udskrivningsmønster, Levemir<sup>®</sup> i 2007 fik tilkendt generelt tilskud.

Novo Nordisk ansøgte den 28. september 2007 den daværende Lægemiddelstyrelse om generelt tilskud til Levemir®. I den forbindelse angav Novo Nordisk et estimat over, hvordan forventningen var til udviklingen i salget af analoge basalinsuliner og NPH insulin for perioden 2008-2012.

I tabel 1 er forecastet fra 2007-ansøgningen sammenholdt med det realiserede salg for den relevante periode 2008-2012.

Som det fremgår af tabel 1 er det totale realiserede salg i volumen af basal insulin for perioden 2008-2012 stort set som forecastet tilbage i 2007. Det samme gør sig gældende for forventningerne til udviklingen i henholdsvis det analoge basalinsulin segment og segmentet for NPH insulin.

**Tabel 1: Forecast af volumen vs. realiseret volumen 2008-2012**

| <b>MU<sup>1</sup> sales Forecast<sup>2</sup></b>   | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b>             | <b>2008-12</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|----------------|
| Levemir®   | 118         | 169         | 240         | 340         | 482                     | 1349           |
| Glargine   | 42          | 33          | 22          | 24          | 25                      | 146            |
| <b>Analoge insuliner ialt</b>                      | 160         | 202         | 262         | 364         | <b>507</b>              | <b>1495</b>    |
| <b>NPH insulin</b>                                 | 377         | 366         | 335         | 264         | <b>152</b>              | <b>1494</b>    |
| Total  | 537         | 568         | 597         | 628         | 659                     | 2989           |
|  |             |             |             |             |                         |                |
| <b>MU<sup>1</sup> sales Realiseret<sup>3</sup></b> | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012<sup>4</sup></b> | <b>2008-12</b> |
| Levemir®   | 122         | 173         | 199         | 211         | 217                     | 922            |
| Glargine   | 71          | 106         | 132         | 161         | 185                     | 655            |
| Analoge insuliner ialt                             | 193         | 279         | 331         | 372         | <b>402</b>              | <b>1577</b>    |
| NPH insulin  | 353         | 314         | 293         | 271         | <b>262</b>              | <b>1493</b>    |
| Total  | 546         | 593         | 624         | 643         | 664                     | 3070           |
|  |             |             |             |             |                         |                |
| <b>Index – realiseret vs forecastet</b>            | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b>             | <b>2008-12</b> |
| Index realiseret MI/forecastet MI                  | 1,21        | 1,38        | 1,26        | 1,02        | 0,79                    | 1,05           |
| Index realiseret NPH/forecastet NPH                | 0,94        | 0,86        | 0,87        | 1,03        | 1,72                    | 1,00           |
| Index realiseret basal/forecastet basal            | 1,02        | 1,04        | 1,05        | 1,02        | 1,01                    | 1,03           |

<sup>1</sup>: MU = mega unit of insulin

<sup>2</sup>: "Budget impact analysis of the expected medicine consumption during the first five years with general reimbursement", Novo Nordisk ansøgning om generelt tilskud til Levemir® 28. september 2007

<sup>3</sup>: DLI data, August 2012

<sup>4</sup>: MAT August 2012

Som det fremgår af tabel 2 har andelen af analog basalinsulin i forhold til total markedet ikke udviklet sig anderledes end som forecastet tilbage i 2007. Tværtimod har analog basalinsulin en mindre andel af basal markedet i 2012 end hvad Novo Nordisk forecastede tilbage i 2007.

**Tabel 2: Udviklingen i andelen af forecastet hhv. realiseret analog insulin og NPH ift. total markedet**

| <b>Forecast</b>      | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b> | <b>2008-12</b> |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| Andel analog insulin | 30%         | 36%         | 44%         | 58%         | <b>77%</b>  | 50%            |
| Andel NPH            | 70%         | 64%         | 56%         | 42%         | 23%         | 50%            |
|                      |             |             |             |             |             |                |
| <b>Realiseret</b>    | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b> | <b>2008-12</b> |
| Andel analog insulin | 35%         | 47%         | 53%         | 58%         | <b>61%</b>  | 51%            |
| Andel NPH            | 65%         | 53%         | 47%         | 42%         | 39%         | 49%            |

På baggrund af de forventninger til volumen udviklingen, som Novo Nordisk præsenterede for Lægemiddelstyrelsen i 2007 – sammenholdt med de kliniske benefits Levemir® giver og som sikrede at Levemir® fik tilkendt generelt tilskud - mangler vi umiddelbar evidens, for Medicintilskudsnetværkets ændrede opfattelse af de analoge

basalinsuliners rationale og plads i behandlingen af insulin krævende diabetes. Det er således vanskeligt at forstå, hvilke argumenter der ligger til grund for Medicintilskudsnettets vurdering af udviklingen indenfor ordinationsmønsteret indenfor basal-insulin, som værende mindre rationel.

### **Konklusion**

Novo Nordisk håber med dette høringsvar atter at have belyst de klinisk relevante fordele, der er ved brug af Levemir® i forhold til NPH-insulin ved behandlingen af type 1- og 2-diabetes. Opmærksomheden henledes især på den nedsatte forekomst af hypoglykæmi ved behandlingen med basal insulinanaloger. Dette har stor relevans for at opnå de fastsatte behandlingsmål for den enkelte patient. Som anført i både danske og internationale diabetes guidelines, bør den individuelle patient-tilgang prioriteres højt, da det ikke er muligt at betragte, især personer med type 2-diabetes, som én homogen gruppe<sup>11</sup>.

Vedrørende udskrivningsmønsteret af analog basal insulin, afviger dette ikke væsentligt fra det forventede forbrug, som skitseret af Novo Nordisk ved tilskudsansøgningen i 2007. Forbruget forekommer på den baggrund både rationelt og relevant.

På grundlag af ovenstående, mener Novo Nordisk, at der fortsat bør være generelt tilskud til Levemir®.

## Reference List

- (1) Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997 February;46(2):271-86.
- (2) Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009 February 17;180(4):385-97.
- (3) Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 December;94(3):333-9.
- (4) Thorsteinsson B. Hypoglykæmi: Risiko og behandling. *Behandlerbladet* 2012 October;35.
- (5) UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007 June;50(6):1140-7.
- (6) Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 2011 July;14(5):665-71.
- (7) Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract* 2003 November;9(6):530-43.
- (8) Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993 September;42(9):1233-7.
- (9) Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemic management. *Can J Diabetes* 2005;29:186-92.
- (10) Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther* 2012 June;14 Suppl 1:S51-S58.
- (11) Beck-Nielsen H, Henriksen JE. [Type 2 diabetes in Denmark.]. *Ugeskr Laeger* 2012 September 10;174(37):2132-8.

## Vedrørende "Forslag til indstilling" i forbindelse med: "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10"

Medicintilskudsrådet har den 9. juli 2012 indstillet til Sundhedsstyrelsen at Victoza® (Liraglutid) ændrer tilskudsstatus fra *generelt tilskud* til *generelt klausuleret tilskud*.

Baggrunden for denne indstilling kan opsummeres som følger:

- I. Den behandlingsmæssige værdi (ved brug af GLP-1-RA) står ikke i alle tilfælde mål med prisen
- II. Forbrug og valg af GLP-1-RA virker ikke rationelt set fra Medicintilskudsrådets side

Novo Nordisk ønsker hermed at gøre indsigelse mod det "forslag til indstilling" som Medicintilskudsrådet har udarbejdet.

### Resumé

Novo Nordisk har konstateret, at Tilskudsrådet varsler en ændring af Victoza's nuværende generelle tilskud til et generelt klausuleret tilskud, hvorved det tilskyndes, at GLP-1-RA<sup>1</sup> først skal prøves efter, at SU<sup>2</sup> og/eller DPP-4-i<sup>3</sup> er forsøgt eller overvejet.

Omlægningen begrundes med, at GLP-1-RA'ernes kliniske merværdi i forhold til SU og DPP-4i ikke står mål med prisforskellen versus DPP-4i. Med denne begrundelse underkender Tilskudsrådet imidlertid værdien af GLP-1-RA'ernes unikke kliniske fordele versus SU og DPP-4i'er i forhold til HbA1c-effekt, risiko for hypoglykæmi og vægt, hvilket også vil være i klar modstrid med de nye internationale og nationale kliniske guidelines, hvor lægen som udgangspunkt – på grund af disse forskelle – skal kunne vælge frit mellem lægemidlerne. Det er netop disse forskelle, der sammen med patientens individuelle behov danner fundamentet for valg af den bedste farmakologiske behandling for patienten.

Novo Nordisk anbefaler, at Liraglutid bevarer sit nuværende generelle tilskud, idet vi frygter, at omlægningen vil få en negativ indvirkning på både patienternes helbred og livskvalitet samt på den samlede sundhedsøkonomi i Danmark, idet:

- Omlægningen vil forringe eller forsinke opnåelsen af det glykæmiske mål
- Omlægningen vil medføre større risiko for vægtøgning og/eller hypoglykæmi
- Omlægningen vil ramme patienterne tidligt i sygdommen, hvor forebyggelsespotentialen i forhold til sendiabetiske komplikationer og hjertekarsygdom er størst
- Det ikke er udgiften til medicin, der gør type 2-diabetes til en dyr sygdom, men derimod omkostningerne forbundet med de sendiabetiske komplikationer og hjertekarsygdom

For det første dokumenterer en meta-analyse<sup>1</sup>, at kun ca. 24% af alle patienter, der først behandles med SU og derefter med en DPP-4i, over en længere periode vil opnå det terapeutiske mål. De resterende patienter – ca. 76% – vil derfor ende med at skulle skifte til en anden behandling enten pga. utilstrækkelig effekt på HbA1c eller pga. vægtøgning og/eller hypoglykæmi.

For det andet vil det øgede behov for skift og/eller intensivering i behandlingen videre få den konsekvens, at opnåelsen af det glykæmiske mål forsinkes med op til 4-12 år. Flere skift og intensivering indebærer nemlig flere ambulante kontroller ofte med for lange tidsintervaller – et begreb, der i klinikken, betegnes som klinisk inert. Dette ville kunne undgås, hvis patienterne istedet starter på en GLP-1-RA, der har den mest udtalte glukosesænkende effekt, som hos hovedparten af patienterne medfører vægttab, og hvor risikoen for svær invaliderende hypoglykæmi er fraværende.

For det tredje vil en stor andel af de patienter, der på trods af omlægningen til SU og/eller DPP-4i opnår metabolisk kontrol, til gengæld risikere at pådrage sig vægtøgning og/eller

1 GLP-1RA: GLP-1-receptoragonist

2 SU: Sulfonylurea

3 DPP-4i: DPP-4-inhibitor

hypoglykæmiske episoder, der helt eller delvist kunne være undgået, hvis patienterne istedet var startet på en GLP-1-RA.

For det fjerde vil omlægningen øge omfanget af senkomplikationer, idet forringelsen fortrinsvis vil ramme patienter med kort diabetesvarighed på ca. 2-3 år. Det er veldokumenteret bl.a. i det store engelske UKPDS-studie<sup>vi, vii</sup>, at dårlig glykæmisk kontrol i de første 5-6 år efter diagnosen, selv om, at patienterne efterfølgende bliver godt reguleret, vil øge risikoen for sendiabetiske komplikationer, hjertekarsygdom samt død.

I modsætning til Tilskudsnet, så er det Novo Nordisk's opfattelse, at de dokumenterede unikke kliniske fordele ved Liraglutid sammenlignet med SU og/eller DPP-4i i form af flere patienter i god metabolisk kontrol, færre hypoglykæmiske tilfælde samt vægttab retfærdiggør den prisdifference, der er mellem en GLP-1-RA og en DPP-4i behandling, idet der ikke findes anden behandling, der har samme gunstige effekter på de nævnte variable, inklusiv på patientens livskvalitet. At Liraglutid er blevet en stor behandlingssucces, skyldes, at det for mange patienter for første gang er blevet muligt at opnå glykæmisk kontrol samtidig med et klinisk relevant vægttab over en længere periode samt, at hypoglykæmi, som patienter frygter meget, ikke længere er noget problem.

## Fase III-data, meta-analyse

### Med Liraglutid opnår flere god kontrol versus både DPP-4i og SU

De kliniske fase III-data, der ligger bag brugen af Victoza, bygger på studier af patienter med en median diabetesvarighed på mellem 6,4 og 9,0 år, hvilket svarer udmærket til forholdene hos de danske patienter, hvor median diabetesvarigheden er hhv. 6 år i almen praksis og ca. 8 år i de danske ambulatorier. Herudover er Victoza i fase 3 studierne undersøgt som tillægsbehandling til alle de mest almindelige anti-diabetiske lægemidler. Samlet set kan resultaterne af disse fase III-studier overføres til den danske patient-population<sup>i</sup>.

Som det fremgår af ADA's og EASD's position statement<sup>ii</sup> og de nationale danske guidelines<sup>iii</sup> så bliver kvaliteten af den anti-diabetiske behandling ikke kun vurderet på baggrund af HbA1c-reduktionen, men også på behandlingens indvirkning på vægtkontrol og risiko for hypoglykæmi. Et internationalt anerkendt behandlingsmål er således at få patienterne i god metabolisk kontrol uden hypoglykæmi og uden vægtøgning. I den sammehæng viser en meta-analyse af kliniske fase III-studier på mere end 5000 patienter, at patienter behandlet med Liraglutid havde størst sandsynlighed for at opnå dette ambitiøse, kombinerede endepunkt (Figur 1)<sup>i</sup>

I forhold til lægens kliniske beslutningsproces er det dog væsentligt at knytte følgende kommentarer til Figur 1:

#### **DPP-4i og GLP-1-RA giver ikke klinisk betydende hypoglykæmi**

- De registrerede hypoglykæmiske episoder for DPP-4i og GLP-1-RA var udtryk for "følinger" snarere end klinisk betydende hypoglykæmi
- Ingen alvorlige episoder blev konstateret undtagen i enkelte tilfælde, hvor SU var en del af baggrundsbehandlingen
- Både de nationale og de internationale guidelines vurderer, at hverken DPP-4i- eller GLP-1-RA-klassen giver klinisk betydende hypoglykæmi
- "Følingsepisoder" i forbindelse med DPP-4i og GLP-1-RA vil således aldrig i den kliniske virkelighed medføre et skift til et andet lægemiddel, eller at patienten vil få problemer med at bevare sit kørekort

#### **GLP-1-RA giver altid "bedst mulige" vægtkontrol**

- Selvom vægtøgning kan forekomme under behandling med Liraglutid, så skal det anføres, at vægtkontrollen i reglen kun vil blive forværret ved skift til et andet præparat, og en eventuel mindre vægtstigning vil derfor ikke indicere et skift til et andet lægemiddel

Således kan forskellene mellem GLP-1-RA, DPP-4i og SU sammenfattes til følgende klinisk relevante konklusioner:

#### **GLP-1-RA (Liraglutid)**

- 65% opnår HbA1c < 7%...
  - ...og alle opnår "bedst mulige" vægtkontrol
  - ...og ingen vil opleve klinisk betydende hypoglykæmiske episoder

#### **DPP-4i (Sitagliptin)**

- 30% opnår HbA1c < 7%...
  - ...men kun 17% opnår HbA1c < 7% uden vægtøgning
  - ...hvorimod ingen vil opleve klinisk betydende hypoglykæmiske episoder

#### **SU (Glimepirid)**

- 48% opnår HbA1c < 7%...
  - ...men kun 8% opnår HbA1c < 7% uden vægtøgning og uden hypoglykæmi



**Tabel 1. Sammenfatning af klinisk relevante forskelle mellem SU, DPP-4i og GLP-1-RA<sup>i</sup>**

Meta-analysen kan sammenfattes til følgende klinisk relevante konklusioner

| Lægemiddel            | Andel af patienter, der opnår kliniske behandlingsmål |   |
|-----------------------|---|---|
|                       | HbA1c < 7%  | HbA1c < 7%, vægtkontrol og uden klinisk betydende hypoglykæmiske episoder |
| GLP-1-RA (Liraglutid) | 65%   | 50% (alle opnår dog "bedst mulige" vægtkontrol)                           |
| DPP-4i (Sitagliptin)  | 30%   | 17%   |
| SU (Glimepirid)       | 48%   | 8%  |

**Figur 1. Meta-analyse på kombinerede endepunkter, 7 fase III-studier (>5000 patienter)<sup>i</sup>**

Andel, der efter et ½ år opnår HbA1c < 7% uden vægtøgning eller hypoglykæmi

| Drug/dose          | Proportion of patients achieving: |  |  |                              | Change from baseline to 26 weeks (LS means, LOCF, ITT) |           |             |
|--------------------|-----------------------------------|--|--|------------------------------|--|-----------|-------------|
|                    | HbA1c < 7.0%                      | HbA1c < 7.0%, no weight gain, no hypoglycaemia |  | HbA1c < 7.0%, no weight gain | HbA1c < 7.0%, no hypoglycaemia*                        | HbA1c (%) | Weight (kg) |
|                    |                                   | HbA1c < 7.0%                                   | HbA1c < 7.0%, no weight gain, no hypoglycaemia |                              |  |           |             |
| Liraglutide 1.8 mg | 65%                               | 40%  | 50%  | 51%                          | -1.15  | -2.27     |             |
| Liraglutide 1.2 mg | 56%                               | 32%  | 39%  | 43%                          | -1.05  | -1.69     |             |
| Sulphonylurea      | 48%                               | 8%   | 15%  | 33%                          | -0.86  | 1.65      |             |
| Thiazolidinedione  | 34%                               | 6%   | 9%   | 23%                          | -0.54  | 0.29      |             |
| Glargine           | 53%                               | 15%  | 16%  | 48%                          | -0.88  | 1.14      |             |
| Exenatide          | 45%                               | 25%  | 32%  | 34%                          | -0.81  | -1.78     |             |
| Sitagliptin        | 30%                               | 11%  | 17%  | 21%                          | -0.64  | -0.29     |             |
| Placebo            | 18%                               | 8%   | 11%  | 12%                          | -0.01  | -0.85     |             |

ITT, intent to treat; LOCF, last observation carried forward; LS, least squares.

**Tabel 2. Number needed to treat (NNT) for hhv. SU, DPP-4i og GLP-1-RA for at opnå HbA1c < 7% uden vægtøgning eller hypoglykæmi<sup>i</sup>**

Resultaterne fra tabel 1 omregnet til NNT

Antal patienter behandlet per 6 mdr.

| Lægemiddel            | NNT for at opnå kliniske behandlingsmål |   |
|-----------------------|---|---|
|                       | HbA1c < 7%                              | HbA1c < 7%, vægtkontrol og uden klinisk betydende hypoglykæmiske episoder |
| GLP-1-RA (Liraglutid) | 1,5                                     | 2,0   |
| DPP-4i (Sitagliptin)  | 3,3                                     | 5,9   |
| SU (Glimepirid)       | 2,1                                     | 12,5  |

## Fase III-studier, Liraglutid

### I praksis vil kun 8% kunne opnå god metabolisk kontrol med SU

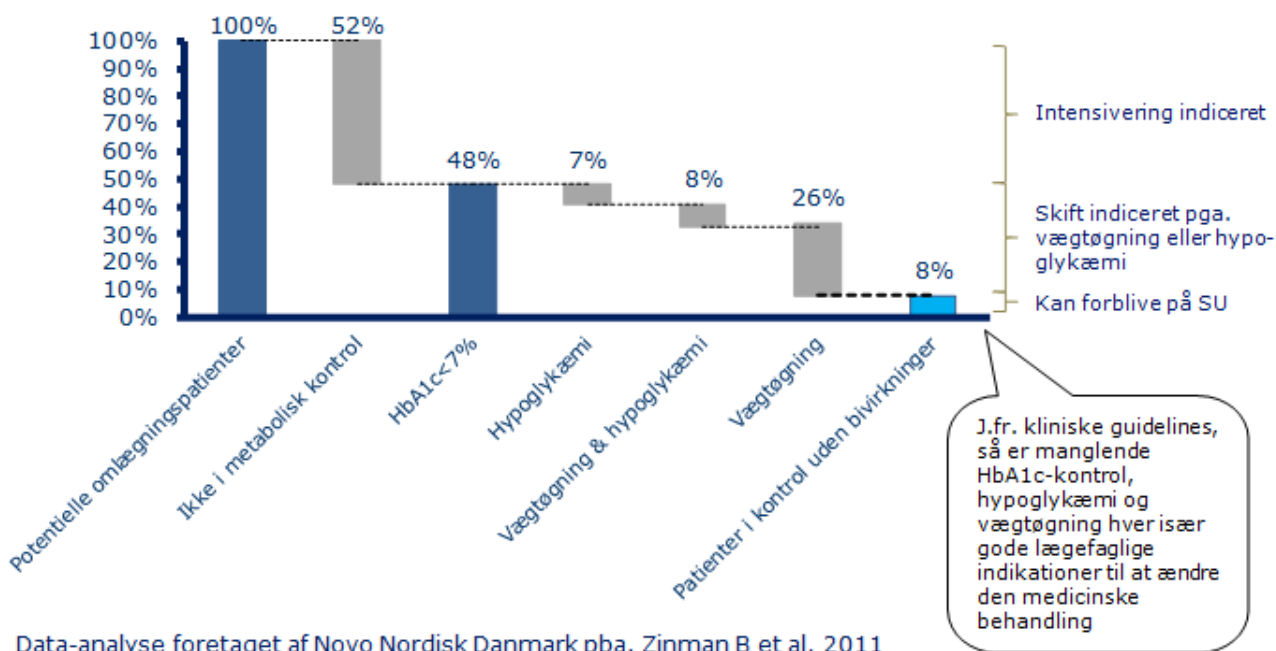
Resultaterne fra Tabel 1 demonstrerer, at meget få patienter vil kunne opnå målet for metabolisk kontrol under behandling med SU alene, idet vægtøgning og hypoglykæmier i henhold til de kliniske guidelines vil medføre, at lægen ofte vil overveje at skifte til et andet præparat. Denne overvejelse var før GLP-1-RA'erne kom på markedet ikke relevant.

Tabel 2 angiver, at i forhold til at opnå glykæmisk kontrol uden vægtøgning og uden klinisk betydende hypoglykæmi, er number needed to treat mere end 6 gange højere for SU sammenlignet med Liraglutid. Figur 2 illustrerer de mekanismer, der medvirker til, at kun 8% vil kunne forblive på SU-behandling.

#### Figur 2. Procentdelen, som opnår HbA1c<7% uden hypoglykæmi eller vægtøgning.

Tillæg til metformin

Efter et ½ års behandling med SU vil kun 8% kunne forblive på aktuelle behandling



Data-analyse foretaget af Novo Nordisk Danmark pba. Zinman B et al, 2011

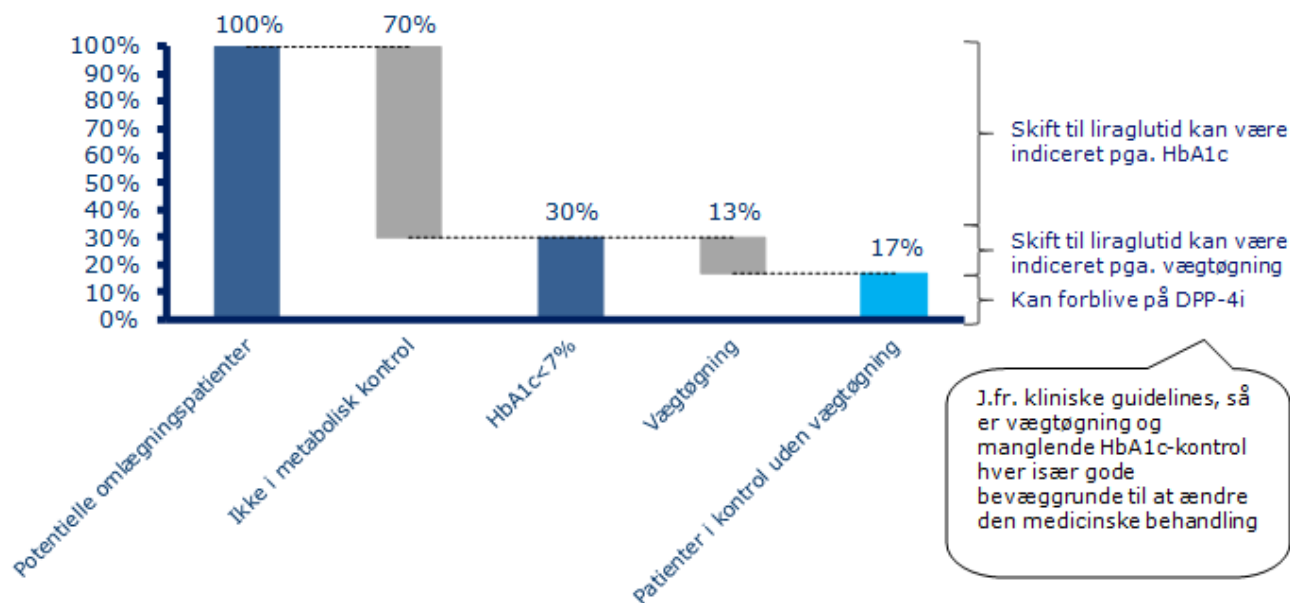
### Fase III-studier, Liraglutid

## I praksis vil kun 17% kunne opnå god metabolisk kontrol under behandling med en DPP-4i

### Figur 3. Procentdelen, som opnår en HbA1c<7% uden vægtøgning

#### Intensivering efter 1 eller 2 OAD

Efter et ½ års behandling med DPP-4i vil kun 17% have opnået metabolisk kontrol uden vægtøgning



Data-analyse foretaget af Novo Nordisk Danmark pba. Zinman B et al, 2011

Meta-analyse-resultaterne sv.t. Tabel 1 viser, at kun 17% af alle patienter med Sitagliptin vil kunne opnå det kombinerede endepunkt HbA1c<7% uden vægtøgning. Tabel 2 illustrerer, at i forhold til opnåelse af metabolisk kontrol uden vægtøgning er number needed to treat mere end ca. 3 gange højere for DPP-4i sammenlignet med Liraglutid. Samlet set medfører Sitagliptins virkningsprofil, at selvom 30% vil kunne opnå målet for glykæmisk kontrol med præparatet, vil det kun være en optimal behandling hos 17% af patienterne, idet de resterende 13% vil opleve vægtøgning, hvilket i henhold til de kliniske guidelines vil kunne indicere et skift til en GLP-1-RA, idet vægttab er en af hjørnesteenene i behandlingen af type 2 diabetes. Endvidere vil de 70%, der ikke opnår det glykæmiske mål, være oplagte kandidater til GLP-1-RA-behandling – især hvis patienterne tidligere har været i behandling med SU. Hos gruppen af patienter, der tidligere har været forsøgt behandlet med SU vil 83% af alle patienter, der opstartes med DPP-4i, inden for ½ år være kandidater til at blive skiftet til Liraglutid (Figur 3).

## Addering af SU og/eller en DPP-4i eller en GLP-1 RA til metformin Omlægning vil give færre patienter i god kontrol

I henhold Tilskudsnevnets tal behandles aktuelt ca. 15.000 patienter i Danmark med GLP-1-RA – heraf er de 25% oprindeligt opstartet med DPP-4-hæmmer.

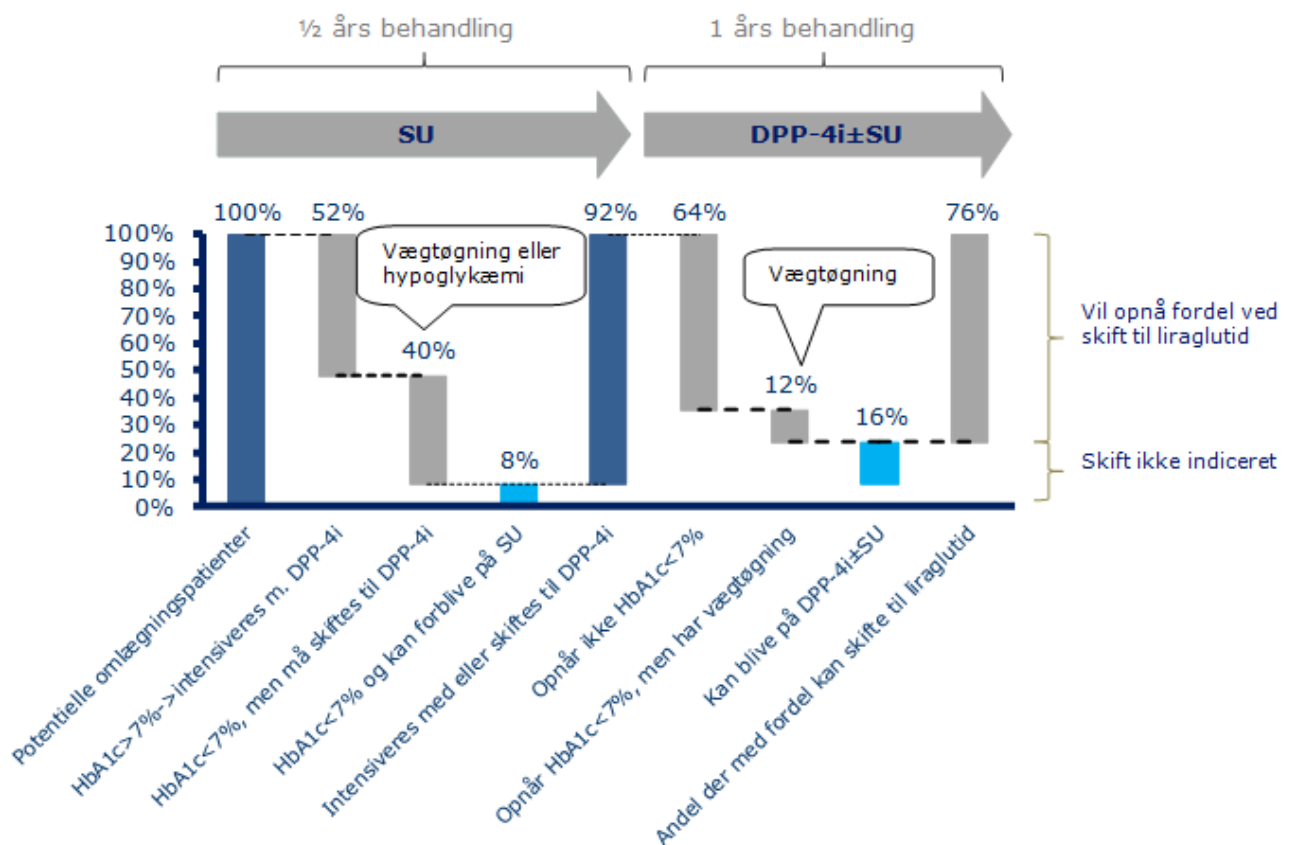
Det fremgår af Tilskudsnevnets redegørelse, at man gerne ser, at også de sidste 75% af de patienter, som behandles med GLP-1-RA, som udgangspunkt opstartes med enten SU og/eller DPP-4-hæmmer inden, der kan forsøges GLP-1-RA. Klausuleringen vil i overensstemmelse hermed prioritere følgende behandlingskaskade:

- Metformin->SU og/eller DPP-4i->GLP-1-RA> insulin

### Figur 4. Procentdelen af patienter som kommer i god metabolisk kontrol uden vægtøgning eller hypoglykæmi med intensiveringsalgoritmen SU->DPP-4i±SU tillagt til metformin

Intensiveringskaskade efter metformin

Efter et 1 års forsøg med først SU og dernæst DPP-4i±SU vil 76% alligevel ende som kandidater til behandling med Liraglutid



Data-analyse foretaget af Novo Nordisk Danmark pba. Zinman B et al, 2011

Imidlertid vil de ovenfor nævnte forskelle mellem SU og DPP-4i på den ene side og GLP-1-RA på den anden side medføre, at flere patienter i Danmark ikke når behandlingsmålet eller at opnåelsen af behandlingsmålet kan blive forsinket, hvilket vil bidrage til yderligere risiko for

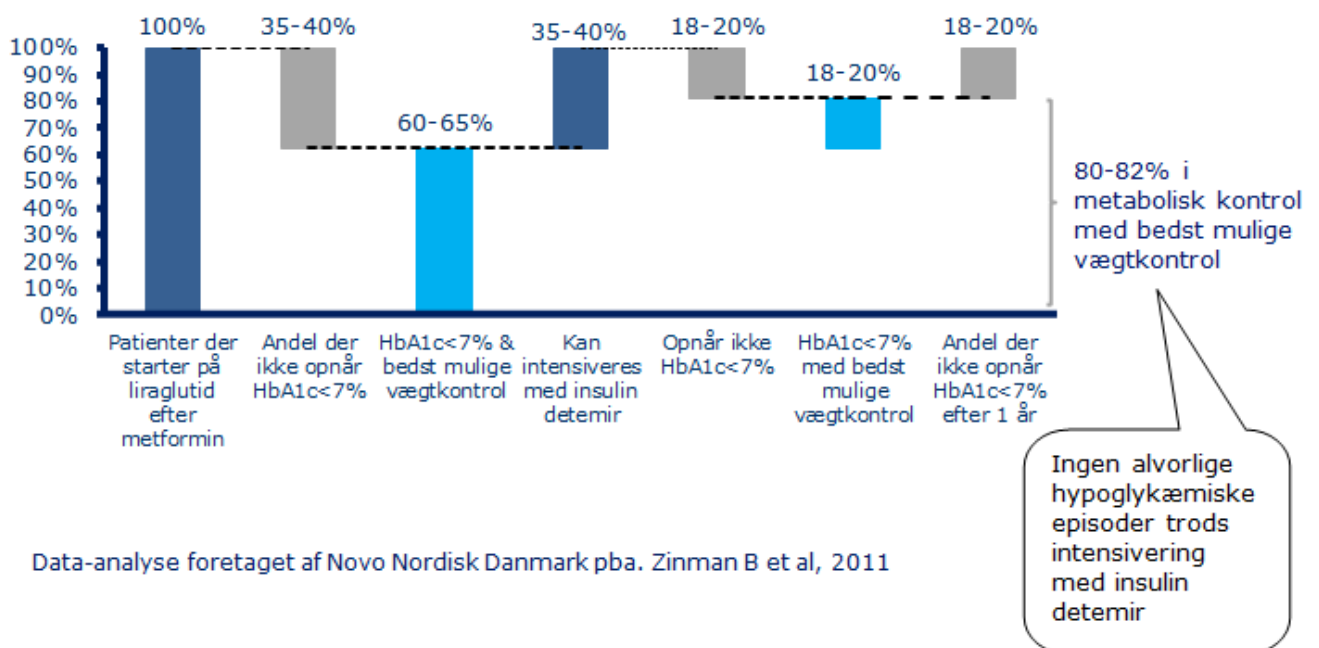
udvikling af de sensdiabetiske komplikation, der udgør et stort problem i den diabetiske behandling i Danmark.

Behandlingsalgoritmen SU -> DPP-4i ± SU efter metformin vil i løbet af et år kun bringe ca. 1/4 af patienterne i metabolisk kontrol uden samtidig at give enten vægtøgning eller hypoglykæmi (Figur 4). Årsagen er dels, at DPP-4i'ernes blodsukkersænkende virkning samt effekt på vægten er beskedne, dels, at SU - selvom det giver en god blodsukkersænkning - desværre samtidigt giver både vægtøgning og øger risikoen for klinisk betydnende hypoglykæmier. Det samlede resultat er, at kun relativt få patienter vil kunne opnå varig sygdomskontrol med DPP-4 og/eller SU behandling, hvorfor ca. ¾-del af de patienter, der prøver et regime baseret på DPP-4i og/eller SU, i sidste ende vil alligevel være kandidater til behandling med en GLP-1-RA.

Behandlingsalgoritmen Liraglutid -> insulin detemir efter metformin vil derimod kunne bringe ca. 80% af patienterne i god metabolisk kontrol (HbA1c<7%) og sammenlignet med alternative regimer vil patienterne samtidig få det bedst mulige udgangspunkt for at opnå vægtkontrol samt for at undgå alvorlige hypoglykæmier (Figur 5).

**Figur 5. Andel som opnår HbA1c<7%, "bedst mulige" vægtkontrol og som vil kunne undgå alvorlig hypoglykæmi:**

*Intensiveringskaskaden "Liraglutid->Liraglutid+detemir efter metformin"*



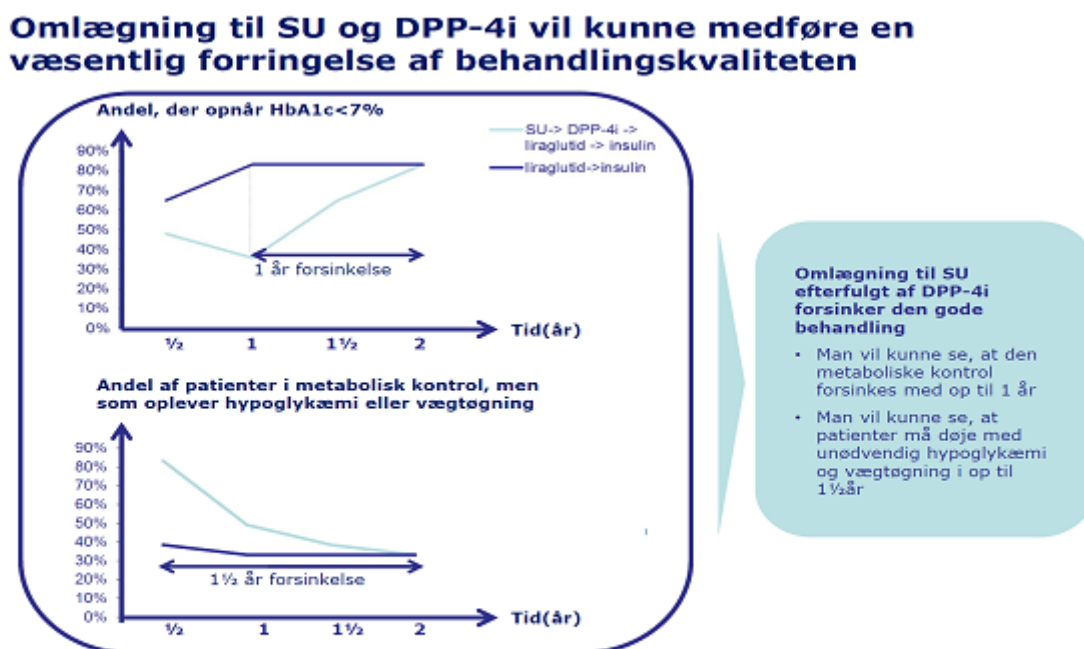
For det første vil 60-65% af alle patienter, som er i dårlig metabolisk kontrol på metforminbehandling, allerede indenfor det første halve år (i realiteten i løbet af de første 3 uger) kunne opnå det terapeutiske mål på HbA1c < 7,0 % med Liraglutid+metformin og 50% vil opnå metabolisk kontrol uden vægtøgning. I den kliniske praksis vil de relativt få patienter, der ikke opnår fuld vægtkontrol på GLP-1-RA, ikke nødvendigvis blive skiftet til et andet præparat, idet ingen præparater vil kunne give en bedre vægtkontrol og glykæmisk kontrol end GLP-1-RA. Således vil skift til både SU, DPP-4i og insulin således med sikkerhed forværre vægtsituationen yderligere. I praksis betyder dette, at 60-65% af patienterne, der opnår metabolisk kontrol med Liraglutid plus metformin, som udgangspunkt er bedst tjent med at

forblive på et GLP-1-RA regime uanset, hvor god vægtkontrol, der opnåes i det enkelte tilfælde.

For det andet viser et nyligt fase III-studie, at ca. 35-40% af patienterne, der ikke indenfor det første ½ år kommer i mål på Liraglutid+metformin alene, med fordel vil kunne intensiveres med tillæg med insulin detemir<sup>iv</sup>. Herved vil yderligere 50% af de sidste 35-40%, der initielt ikke opnåede HbA1c<7% på Liraglutid+metformin alene, kunne komme i metabolisk kontrol. Dermed vil ca. 80% af alle patienter kunne komme i metabolisk kontrol med enten "metformin+Liraglutid" eller "metformin+Liraglutid+insulin detemir" (Figur 5). 21% af alle patienter, der intensiveres med insulin detemir, vil desuden kunne komme i mål uden hverken hypoglykæmi eller vægtøgning. Samtidigt blev der i det pågældende fase III-studie ikke påvist alvorlige hypoglykæmiske tilfælde under sammenlagt et ½ års opfølgning og vægttabet opnået efter et ½ år med metformin+Liraglutid blev fastholdt på trods af intensivering med insulin detemir<sup>iv</sup>.

De ovenfor anførte forskelle vil medføre, at de patienter, der omlægges fra "Metformin→GLP-1-RA→insulin" til "Metformin→SU og/eller DPP-4i→GLP-1-RA→insulin" vil opnå langsommere Glykæmisk kontrol samtidigt med, at de patienter, der opnår glykæmisk kontrol vil være i risiko for vægtøgning og flere hypoglykæmier (Figur 6). Baggrunden for Figur 6 er følgende behandlingsalgoritme: "Metformin->SU->DPP-4i->Liraglutid->insulin detemir".

**Figur 6. Andel i metabolisk kontrol som funktion af tid samt andel af patienter med HbA1c<7%, som vil opleve vægtøgning og/eller hypoglykæmi**



Zinman B et al, Diabetes Obes Metab 2012

Data-analyse foretaget af Novo Nordisk Danmark pba. Zinman B et al, 2011

Figur 6 illustrerer i værste fald et best-case-scenarie, idet tidsintervallet mellem intensivering og/eller skift ofte er væsentligt længere end blot et ½ år. Dette fremgår af en rapport fra IMS Danmark (2012)<sup>v</sup>, der viser, at for de enkelte behandlingstrin ligger

medianvarigheden indtil næste medicinændring på mellem 12-36 måneder ned igennem behandlingskaskaden. Dette svarer til, at forsinkelsen i opnåelsen af metabolisk kontrol i værste fald kan komme op på mellem 4-12 år. Desværre er det den kliniske erfaring, at mange patienter aldrig opnår det glykæmiske mål, da progressionen af sygdommen forløber hurtigere end intensiveringen af terapien (klinisk inert).



## Danske guidelines til behandling af type 2-diabetes

### Der er konsensus omkring GLP-1-RA'ernes fordele vs. DPP-4i og SU

I både de nationale danske guidelines til behandling af T2DM<sup>iii</sup> og de nyeste retningslinjer fra EASD og ADA<sup>ii</sup> er der nu etableret den konsensus, at GLP-1-agonister er mere effektive end DPP-4i samt, at DPP-4i kun er vægtneutrale, mens GLP-1-RA medfører klinisk betydende vægttab. Hertil opfattes SU ganske vist som et effektivt præparat i forhold til HbA1c-reduktion, mens der samtidig er der enighed om, at SU ligeledes giver vægtøgning samt klinisk betydende risiko for hypoglykæmier (Figur 7).

#### Figur 7. Danske Guidelines til behandling af type 2-diabetes<sup>iii</sup>

DPP-4i klassen rangerer som den mindst effektive lægemiddelklasse (Samme position som Acarbose)

**Tabel 2. Valg af farmakologisk behandling ved type 2-diabetes. Egenskaber ved de forskellige lægemidler**

|  | Metformin         | DPP-4         | SU<br>(+repaglinid) | GLP-1             | Insulin         | Pioglitazon                               | Acarbose            |
|--|-------------------|---------------|---------------------|-------------------|-----------------|---|---------------------|
| Effekt på glukoseniveau                          | +++               | ++            | +++*                | +++               | ++++            | +++                                       | ++                  |
| Reduktion af mortalitet og kardiovaskulær risiko | Ja                | Data afventes | Nej                 | Data afventes     | Nej             | Mulig effekt                              | Mulig effekt        |
| Effekt på risikofaktorer                         | Lidt på lipider   | ?             | Nej                 | Blodtryk          | Nej             | Blodtryk og lipider                       | Blodtryk og lipider |
| Vægt   | Neutral           | Neutral       | Op                  | Ned               | Op              | Op  | Ned                 |
| Risiko for hypoglykæmi                           | Nej               | Nej           | Ja                  | Nej               | Ja              | Nej                                       | Nej                 |
| Andre hyppige bivirkninger                       | Gastrointestinale | Nej           | Nej                 | Gastrointestinale | Nej             | Fordoblet frakturrisiko<br>Væskeretention | Gastrointestinale   |
| Pris for maksimal døgndosis                      | Lav               | Høj           | Lav**               | Høj til meget høj | Moderat til høj | Høj                                       | Moderat             |

\* Repaglinid ++, \*\* Repaglinid: moderat

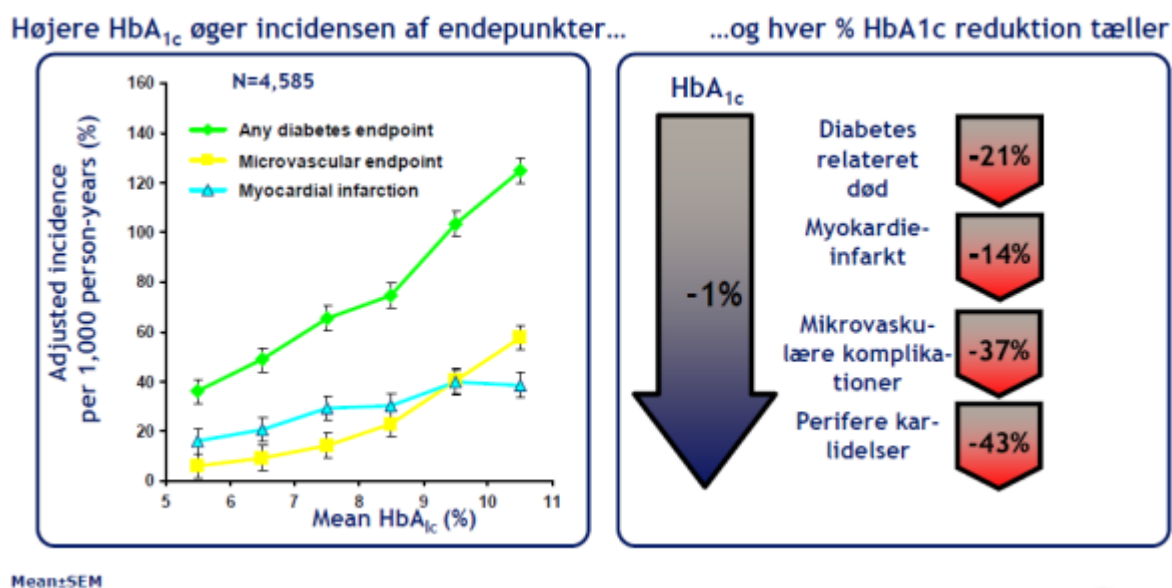
Som illustreret i Figur 7, så placeres GLP-1-agonisterne i gruppen af effektive non-insulin-lægemidler, hvori også inkluderes SU, Metformin og TZD. Derimod placeres DPP-4-hæmmerne i gruppen af mindre effektive præparater, hvori bl.a. det meget sjældent anvendte præparat acarbose også finder sin plads. Tilsvarende rangering fremgår også af EASD og ADA's position statement<sup>ii</sup>.

## God metabolisk kontrol reducerer dødeligheden

For patienter med T2DM har HbA<sub>1c</sub>-niveauet stor betydning for prognosen. Således viser data fra UKPDS-studiet, at blot 1% reduktion af HbA<sub>1c</sub> kan reducere risikoen for død med 21%, risikoen for mikro-angiopati med 37%, risikoen for blodprop i hjertet med 14% og risikoen for perifere karlidelser med 43% (Se Figur 8)<sup>vi</sup>.

### Figur 8. Data fra UKPDS-studiet – betydningen af HbA<sub>1c</sub> for outcome<sup>vi</sup>

Hvert eneste p.p. reduktion af HbA<sub>1c</sub> reducerer risiko for død og komplikationer



### Effektiv behandling skal sættes ind tidligt for at gøre en forskel

Data-analyser fra UKPDS viser endvidere, at det især er den glykæmiske kontrol i starten af sygdommen, der er af betydning. Ved follow-up over 10 år efter studiets afslutning så man, at de patienter, der tidligt i deres sygdom havde fået en aggressiv antihyperglykæmisk behandling og opnået en lavere HbA<sub>1c</sub>, fortsat havde en lavere dødelighed end de patienter, der havde startet "blødt" ud med ikke aggressiv behandling. Det til trods for, at patienterne gennem follow-up perioden havde det samme HbA<sub>1c</sub>-niveau (Figur 9)<sup>vii</sup>.

Dette at kroppen "husker", hvilken behandling patienten oprindeligt fik for mange år siden, kaldes populært "legacy-effekten" (hukommelseseffekten) (Figur 9).

Mens intensiv HbA<sub>1c</sub>-reduktion er af stor værdi i starten af sygdomsforløbet, så har flere studier imidlertid vist, at den "beskyttende" virkning af intensiv behandling aftager som funktion af sygdomsprogressionen<sup>viii</sup> ix. Videre er det vist, at intensiv behandling af patienter med lang diabetesvarighed og etableret åreforkalknings sygdom er u hensigtsmæssig og kan øge dødeligheden<sup>x</sup>. Samlet set viser disse studier således, at det store potentiale i forhold til at forebygge senkomplikationer til T2DM ligger tidligt i sygdommen, hvorimod at den behandling, som sættes ind senere i forløbet, ikke har den samme gavnlige effekt.

Samtidigt har denne tankegang vundet ind i de internationale<sup>ii</sup> og nationale guidelines<sup>iii</sup>, hvor man nu har sat et mere aggressivt mål sv.t. HbA<sub>1c</sub>≤6,5% for de nydiagnosticerede patienter, mens patienter med etableret hjerte-kar-sygdom og lang diabetesvarighed tilsvarende har fået lempet målsætningen til HbA<sub>1c</sub>≤7,5%. Retningslinierne imødekommer med lempelsen i forhold til de ældre og syge patienter dog en allerede etableret praksis, mens anbefalingerne i forhold

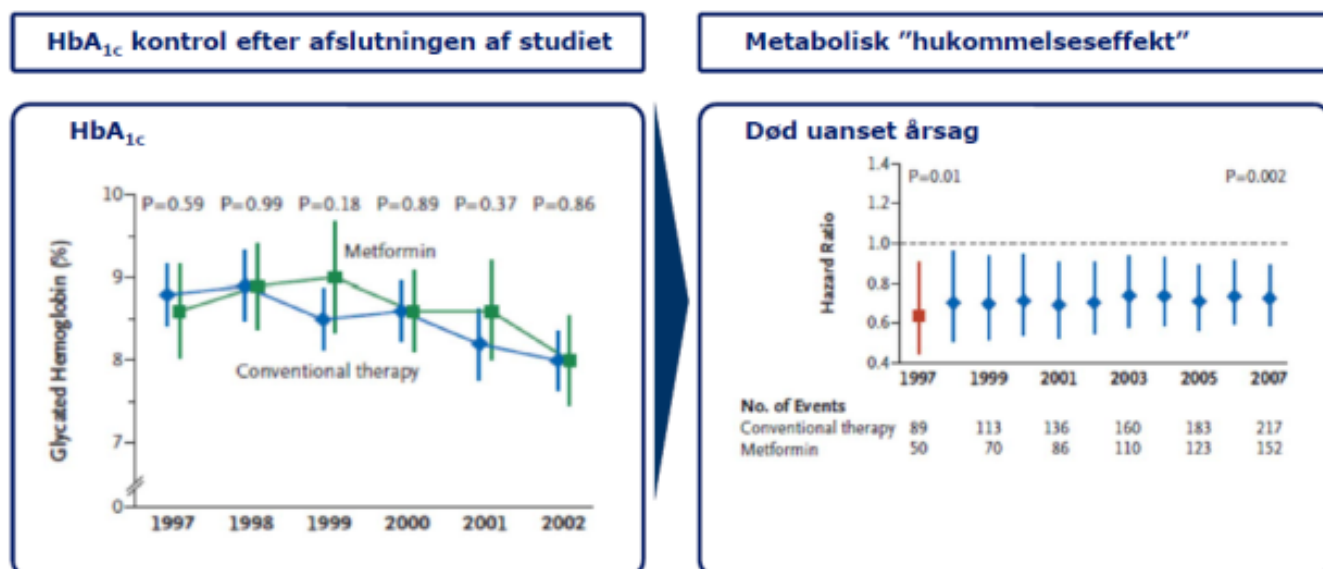
til de nydiagnosticerede patienter klart indebærer en skærpelse sammenlignet med den oprindelige behandlingspraksis.

Der er således evidens for, at patienter med T2DM har mest gavn af at få effektiv medicin i starten af sygdommen, mens god glykæmisk kontrol senere i forløbet er af mindre betydning for at forhindre udvikling eller progression af komplikationer til diabetes.

Endeligt er det vigtigt at pointere, at den aktuelle medicinoplægning fra GLP-1-RA til SU og/eller DPP-4i netop vil ramme patienter, som er i starten af deres sygdomsforløb og dermed vil have størst gavn af en effektiv og aggressiv blodsukkerkontrol. Dette fremgår af danske data fra IMS (2012)<sup>v</sup>, som viser, at de patienter, som aktuelt intensiveres med tillægsbehandling til metformin i Danmark - dvs. dem, der rammes af klausuleringen - typisk har en median diabetesvarighed på blot ca. 2-3 år.

### Figur 9. Metabolisk kontrol og dødelighed i follow-up perioden efter UKPDS-studiet trial-del<sup>vii</sup>

Hukommelseeffekten af tidlig glukosekontrol kan måles i mange år efter



### SU-behandling og hypoglykæmi øger potentielt dødeligheden

SU er i et studie med kontinuerlig glukosemåling vist at give hyppige og daglige hypoglykæmiske tilfælde, som for størstedelen ikke erkendes af patienterne selv<sup>x</sup>. Selvom de fleste uerkendte hypoglykæmiske episoder ofte er milde, så er milde tilfælde imidlertid ofte et forvarsel om mere alvorlige episoder.

Alvorlig hypoglykæmi, som SU giver en øget risiko for, er ikke blot et problem i forhold til patienternes livskvalitet og i forhold til bevarelsen af kørekort. Hypoglykæmiske tilfælde er i flere undersøgelser samtidigt blevet kædet sammen med øget risiko for at udvikle demens, forvirring, kognitive forstyrrelser, øget infektionstendens, øget faldtendens hos ældre og udvikling af akutte forstyrrelser i hjerterytmen<sup>iii</sup>. Hertil er alvorlig hypoglykæmi - især for patienter med åreforkalkningssygdom - blevet associeret til en øget dødelighed af især kardiovaskulære tilfælde<sup>x</sup>. Associationen mellem hypoglykæmi og øget kardiovaskulær

dødelighed er fundet både i klinisk randomiserede undersøgelser<sup>x</sup> og i observationelle opfølgingsstudier<sup>xii</sup>.

I tillæg til ovenstående er SU-præparaterne også i epidemiologiske undersøgelser blevet kædet sammen med en øget dødelighed som følge af hjertetilfælde uden relation til hypoglykæmi<sup>xiii/xiv</sup>. Den bagvedliggende mekanisme er formentlig, at SU-præparaterne har en potentielt skadelig biokemisk effekt på hjertets evne til at modstå effekterne af en akut blodprop, idet man har kunnet vise, at hjerteinfarkt (dvs. tabet af hjertevæv som følge af blodproppen/iltmangel) i eksperimentelle blodpropper i dyrehjerter er vist at blive større, hvis hjertet forinden har været eksponeret for SU i terapeutiske doser<sup>xv</sup>. Det er således vist, at SU hæmmer det fænomen, som betegnes "preconditioning", en biologisk mekanisme, der beskytter hjertet mod iltmangel, og som reducerer infarktets størrelse.

Endeligt skal det nævnes, at SU sammenlignet med en GLP-1 receptor agonist medføre en hurtigere progression af sukkersygen på grund af, at destruktions af de insulinproducerende celler øges<sup>xvi/xvii</sup>, hvilket betyder, at patienten hurtigere får behov for insulinbehandling.

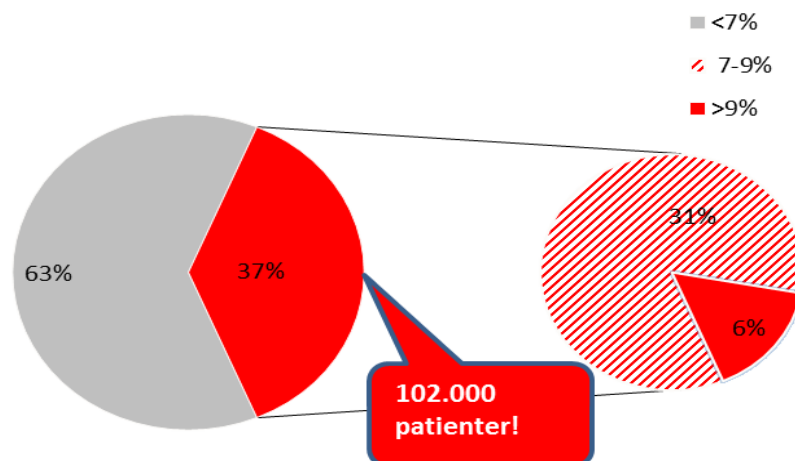
## Den danske diabetesbehandling er suboptimal

I Danmark ligger 102.000 patienter med T2DM fortsat med et HbA1c over 7% og heraf ligger de ca. 16.500 med et HbA1c over 9% (se Figur 10)<sup>xviii</sup>.

### Figur 10. Andel af T2DM-patienter, der har et HbA1c på hhv. <7%, 7-9% og >9%, respektivt

Ca. 102.000 patienter er ikke i god metabolisk kontrol<sup>1,2</sup>

HbA1c-niveau, danske patienter med T2DM



1: Det er i beregningerne anslået, at der er 275.000 patienter med type 2-diabetes i Danmark, hvoraf ca. 37.000 patienter i henhold til danske NIP-data (2011) er behandlet i ambulatorier; resten ialt ca. 238.000 patienter er behandlet i almen praksis  
2: Danske NIP-data fra 2011 for almen praksis er ikke komplette, hvorfor der er foretaget en skønsmæssig ekstrapolering.

Samlet set har *minimum* 13,3% (ca. 33.050 patienter) af alle T2DM-patienter en dårlig til meget dårlig metabolisk kontrol med et HbA1c  $\geq 8,0\%$ <sup>xviii</sup>

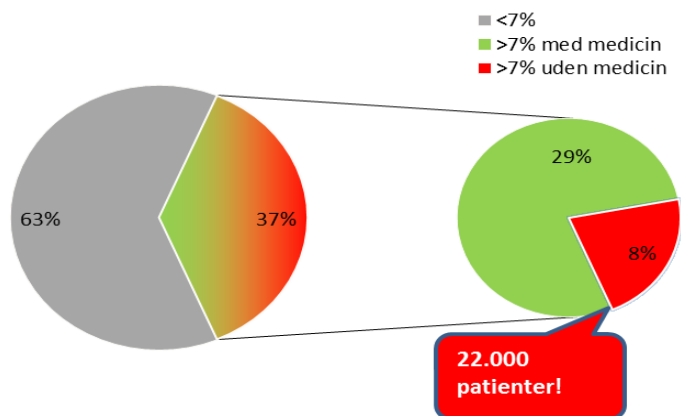
- *Ambulatorierne*
  - 25% af patienterne med et HbA1c på  $\geq 8,6\%$  (ca. 9.250 patienter)
    - Heraf 10% med HbA1c  $\geq 9,7\%$  (ca. 3.700 patienter)
- *Almen praksis*
  - 10% af patientene ligger med et HbA1c over  $\geq 8,0\%$  (ca. 23.800 patienter).

### Danske patienter kommer for langsomt i farmakologisk behandling

I Danmark er 22% af alle patienter med et HbA1c >7% fortsat ikke opstartet i medicinsk behandling. Disse godt 22.000 patienter, de fleste fra almen praksis, vidner om, at anti-hyperglykæmisk behandling fortsat opstartes for langsomt i Danmark (se Figur 11)<sup>xviii</sup>.

**Figur 11. Andel af T2DM-patienter, der har et HbA1c på hhv. <7% og >7%**  
Ca. 22.000 har HbA1c>7%, men er endnu ikke opstartet i medicinsk behandling<sup>1,2</sup>

**Medicinsk behandling ved HbA1c>7%**



- 1: Det er i beregningerne anslået, at der er 275.000 patienter med type 2-diabetes i Danmark, hvoraf ca. 37.000 patienter i henhold til danske NIP-data (2011) er behandlet i ambulatorier; resten ialt ca. 238.000 patienter er behandlet i almen praksis
- 2: Danske NIP-data fra 2011 for almen praksis er ikke komplette, hvorfor der er foretaget en skønsmæssig ekstrapolering.

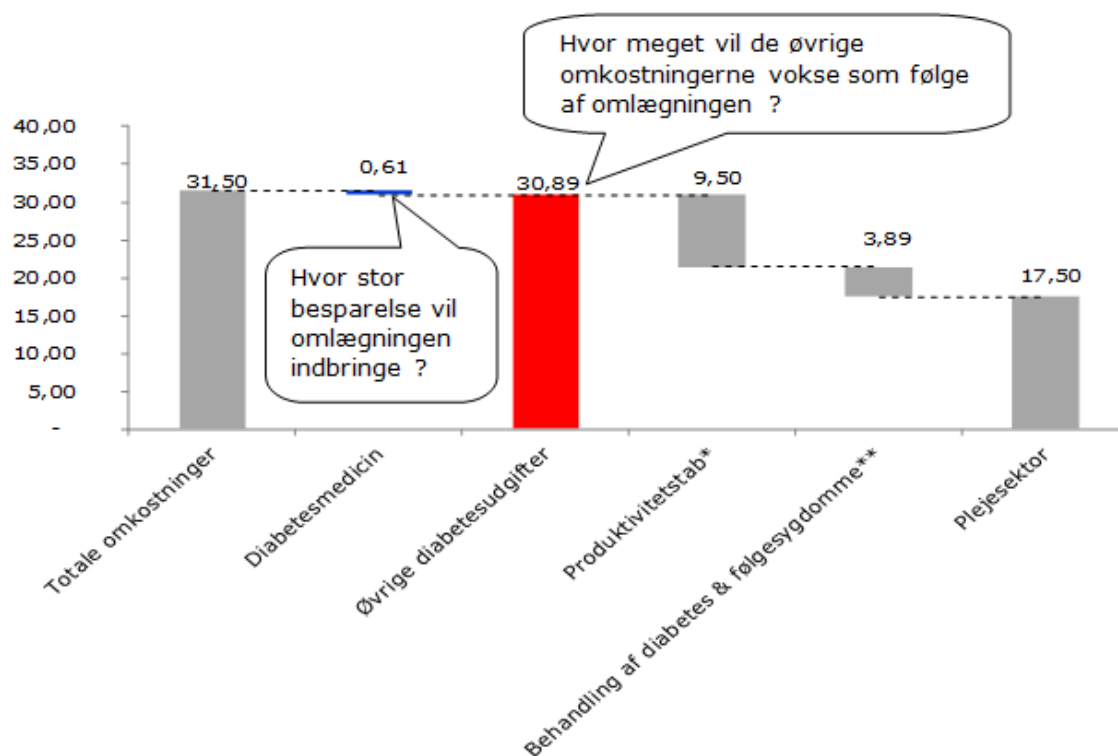
## Omkostningsanalyse

### Vil en kortsigtet besparelse blot øge de samlede omkostninger?

Som skitseret i Figur 6, vil omlægningen fra GLP-1-RA til SU og/eller DPP-4i medføre, at færre patienter vil kunne opnå god metabolisk kontrol på et tidligt tidspunkt i deres sygdom. Som illustreret i Figur 9, er det imidlertid især den tidlige sygdomskontrol, der er af afgørende betydning for risikoen for senkomplikationer. Der er derfor en risiko for, at omlægningen på den lange bane vil øge komplikationsbyrden pga. dårligere behandlingsresultater i de tidlige faser af sygdommen.

**Figur 12. De samlede årlige omkostninger af diabetes i Danmark.**

Milliarder DKK per år



\*Tab af produktivitet som følge af død og/eller invaliditet

\*\*Udgifter inkluderer udgifter til anden medicin (dvs. eksklusivt anti-diabetisk medicin)

Kilde: [www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk) - diabetesudgifter anno 2006 samt medicinudgifter anno 2010 på 453 Mio DKK fremskrevet med 15,8% p.a. i henhold til apotekerforeningens årsrapport, anno 2011

Som anført i Figur 12, udgør de årlige medicinudgifter til diabetes i Danmark ca. 611 millioner DKK (tal fra 2012). Uanset, hvad en omlægning af den farmakologiske behandling anses for at reducere udgifterne til medicin, så er besparelspotentiale set i relation til de totale medicinudgifter fortsat relativt beskedent. Set i det lys, er det Novo Nordisks vurdering, at den potentielle besparelse, som samfundet vil kunne opnå ved klausuleringen, ikke vil stå mål med den usikkerhed, der vil opstå i forhold til den største del af omkostningsbyrden, som er omkostninger forbundet med dels tab af arbejdsår og dels udgifter til behandling og pleje af diabetesrelaterede følgesygdomme. Disse omkostninger udgør tilsammen ca. 31 milliarder



DKK årligt (2006 tal) og denne udgiftspost risikerer nu at vokse som følge af omlægningens negative indvirkning på kvaliteten af den tidlige diabetesbehandling.

## Konklusion

Tilskudsnævnets ønske om at klausulere brugen af GLP-1-RA-klassen for i stedet at stimulere en omlægning til SU og/eller DPP-4i er en kortsigtet økonomisk prioritering, som ikke er i overensstemmelse med de internationale og nationale kliniske guidelines og ikke er begrundet ud fra lægefaglige kriterier.

Novo Nordisk er bekymret for denne prioritering, idet omlægningen vil få en negativ indvirkning på både patienternes livskvalitet og helbred samt på den samlede sundhedsøkonomi i Danmark, idet et generelt skift i behandlingsmønsteret fra GLP-1-RA til opstart med SU og/eller DPP-4i samlet set vil medføre:

- At færre patienter i Danmark vil opnå en tilfredsstillende glykæmisk kontrol, idet kun 24% af de omlagte patienter vil kunne forblive velregulerede på SU og/eller DPP-4i
- At flere patienter - som følge af DPP-4i- og SU-præparaternes kliniske egenskaber - vil pådrage sig vægtøgning og/eller hypoglykæmi
- At opnåelsen af den metaboliske kontrol for omlagte patienter forsinkes med op til 4-12 år som følge af et øget behov for skift og/eller intensivering af behandlingen før, at en tilfredsstillende metabolisk kontrol vil kunne blive opnået
- Et større antal ambulante kontroller pga. manglende sygdomskontrol, hvilket er besværligt for både sundhedsvæsenet og patienten, der begge i større grad vil opleve behandlingsforløbet negativt på grund af den manglende metaboliske kontrol
- En forringelse af især den tidlige diabetesbehandling, hvor forebyggelses-potentialet i forhold til sendiabetiske komplikationer og hjertekarsygdom er vigtigt, idet omlægningen overvejende vil ramme patienter med en median diabetesvarighed på 2-3 år (sv.t. de patienter, der starter med tillægsbehandling efter metformin (Danske IMS-data, 2012))
- En potentielt øget omkostningsbyrde for samfundet, idet den potentielle besparelse på medicin-udgifterne er minimal og kortsigtet sammenlignet med de omkostninger, der er forbundet med dels behandlingen af de sendiabetiske komplikationer og hjertekarsygdom samt dels med tab af produktivitet pga. øget sygelighed og dødelighed - omkostninger som nu risikerer at stige som følge af omlægningens negative indvirkning på behandlingskvaliteten og på behovet for ambulante kontroller

Tilskudsnævnets prioritering og forsøg på at fremme lægens valg af DPP-4i og/eller SU istedet for GLP-1-RA går direkte imod både de nationale og de internationale kliniske anbefalinger samt resultaterne fra mange kliniske studier. På denne måde underkender Tilskudsnævnet:

- De nationale guidelines princip om den individualiserede behandling, hvor de indbyrdes forskelle i lægemidlerne imellem i forhold til deres virkning på HbA1c, væggtab og hypoglykæmirisiko sammen med patientens individuelle behov danner rammen for lægens frie valg af farmakologisk behandling
- At væggtab i de kliniske guidelines er blevet en hjørnesteen i behandlingen af type 2-diabetes og, at GLP-1-RA-klassen samtidigt anerkendes for at tilbyde en stor klinisk fordel, idet GLP-1-RA'erne i modsætning til både SU- og DPP-4i-klassen er vist at give et betydeligt væggtab i de kliniske studier
- At undgåelse af hypoglykæmi i de kliniske retningslinjer ligeledes er fuldt implementeret som et værdifuldt delmål for behandlingen af type 2-diabetes og, at GLP-1-RA'ernes profil med fravær af klinisk betydeligt hypoglykæmi anses for at udgøre en klinisk fordel - især sammenlignet med SU - med stor betydning for patienternes livskvalitet og for bevarelsen af deres kørekort
- At de kliniske guidelines med baggrund i evidensen fra kliniske studier anerkender, at GLP-1-RA'erne tilbyder en mere substantiel HbA1c-reduktion sammenlignet med DPP-4i, som generelt anses for at have en relativt beskedent HbA1c-reducerende effekt (sammenlignet med GLP-1-RA, SU, TZD og metformin)

- At SU i de kliniske guidelines anses for øge risikoen for både vægtøgning og hypoglykæmi og i kliniske studier er blevet kædet sammen med øget kardiovaskulær dødelighed samt potentielt en fremskyndet destruktion af de insulin-producerende celler

Novo Nordisk beder endvidere Tilskudsnævnet være opmærksom på, at de negative følger af en mere restriktiv adgang til GLP-1-RA'erne foreslås indført på et tidspunkt, hvor:

- Over en tredjedel af patienterne fortsat er i dårlig glykæmisk kontrol; ca. en tredjedel af disse har et HbA1c på 8% eller derover.
- Opnåelsen af optimal glykæmisk kontrol i forvejen er præget af forsinkelser, idet ca. 22.000 patienter i Danmark har et HbA1c på over 7% uden at være opstartet i anti-diabetisk medicin

Til slut beder Novo Nordisk Tilskudsnævnet om for det første at anerkende principperne om individualiseret patientbehandling og lægens frie medicinvalg sådan som det skitseres i de gældende nationale kliniske retningslinjer for behandling af type 2-diabetes. For det andet beder Novo Nordisk Tilskudsnævnet om at overveje de langsigtede negative konsekvenser, som en kvalitetsforringelse af især den tidlige anti-diabetiske behandling vil kunne have i forhold til dels patienternes helbred, dels den samlede sundhedsøkonomi i Danmark.

Prisdifferencen mellem Victoza og DPP-4i begrundes af Novo Nordisk med, at Victoza-behandling giver en bedre og mere langvarig HbA1c-reduktion versus DPP-4i og indebærer fravær af alvorlig hypoglykæmi i modsætning til SU, som fortsat vil have generelt tilskud, samt vægttab. Hertil er det væsentligt at notere sig, at det ikke er udgiften til medicin, der gør type 2-diabetes til en dyr sygdom, men derimod udgiften til behandlingen af følgesygdomme samt tab af produktivitet. Sammenfattet anbefaler Novo Nordisk derfor, at Tilskudsnævnet til trods for prisforskellen versus DPP-4i (og SU) bevarer det generelle tilskud til GLP-1-RA'erne, herunder også til Victoza.

---

<sup>i</sup> Zinman B et al, Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 4: 77–82  
<sup>ii</sup> Inzucchi SE et al, Diabetologia 2012; 55:1577–1596  
<sup>iii</sup> Danske Guidelines til behandling af type 2-diabetes (DES, DESAM og IRF)  
<sup>iv</sup> DeVries et al. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online May 18, 2012  
<sup>v</sup> Rapport udarbejdet af IMS Danmark til Novo Nordisk Danmark, foråret 2012  
<sup>vi</sup> Stratton IM et al. BMJ 2000;321:405–412  
<sup>vii</sup> Holman RR et al[UKPDS-80]. N Engl J Med 2008;359:1577-1589  
<sup>viii</sup> Patel A et al. [ADVANCE] N Engl J Med 2008;358:2560–72  
<sup>ix</sup> Duckworth W et al. [VADT] N Engl J Med 2009;360:129–39  
<sup>x</sup> Gerstein HC et al. [ACCORD] N Engl J Med 2008;358:2545–2559  
<sup>xi</sup> Weber KK, et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115(8):491-4  
<sup>xii</sup> McCoy RG et al, Diabetes Care 2012; published ahead of print  
<sup>xiii</sup> Garratt KN et al. , J Am Coll Cardiol 1999; 33:119–124  
<sup>xiv</sup> Meinert CL, Diabetes 1970;19(suppl):789–830  
<sup>xv</sup> Kristiansen SB et al., Diabetologia 2011; 54: 451-458  
<sup>xvi</sup> Kahn SE et al. N Engl J Med 2006;355:2427-43  
<sup>xvii</sup> Galwitz B et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010;12: 1–11  
<sup>xviii</sup> Danske NIP data 2011



Medicintilskudsnet  
Sekretariatet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Hørsholm, den 1. november 2012

**Partshøring - Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10 af 9. juli 2012  
(Sagsnr: 2012011786)**

I Deres brev af 10. juli 2010 henvises til Medicintilskudsnetts forslag til indstilling for revurdering af diabetes lægemidler offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Sanofi ønsker at gøre indsigelse mod ændringen af tilskudsstatus for Lantus<sup>®</sup> (insulin glargin) fra generelt til klausuleret tilskud.

Den foreslåede ændring af tilskud for basale insulin analoger begrundes i, at anvendelsen ikke er rationel, når forskelle i gennemsnitlig daglig medicinomkostning og antallet af patienter som behandles tages i betragtning. Sanofi er ikke enig i, at der foregår en overdrevet eller ikke-rationel anvendelse af analog insulin, og vi mener ikke, at de prissammenligninger, som anvendes i indstillingen, giver et korrekt billede af de omkostninger, som er forbundet med Lantus<sup>®</sup>, hverken i forhold til insulin detemir eller NPH insulin. I sammenligning af gennemsnitlig behandlingsomkostning, antages det, at patienterne anvender en *Defined Daily Dose* (DDD) per dag. Studier har vist, at DDD ikke afspejler det reelle basalinsulinforbrug, samt at der ikke er signifikant forskel på den totale behandlingsrelaterede omkostning mellem Lantus<sup>®</sup> og NPH.

Væsentlige argumenter for generelt tilskud til Lantus

Ifølge Sundhedsstyrelsen er antallet af diagnosticerede diabetikere vokset med over 26% i perioden 2006 til 2010. Forbruget af antidiabetika er ligeledes vokset i denne periode. I 2010 var der næsten 69.000 patienter i insulinbehandling. Dette er en stigning fra året før på 1.640 patienter. Insulinbehandling vælges sent i behandlingsforløbet for type 2 diabetes og udgør desuden en lille og aftagende del af behandlingen hvilket tyder på, at insulinbehandling vælges, når andre muligheder er prøvet. Dette understreges ligeledes af Lægemiddelstyrelsens rapport "Polyfarmaci i diabetesbehandlingen" fra 2010, hvor halvdelen af de patienter der behandles med insulin har haft diabetes i 11 år, før insulinbehandling initieres.

De nyeste EASD/ADA (Inzucchi et al) og Danske guidelines (Snorgaard et al) anbefaler individualiseret behandling og behandlingsmål for patienterne. Det er derfor ikke muligt at pege på én insulin type eller insulinregime som værende bedst til alle patienter. Insulin vurderes til at have den bedste effekt i forhold til at sænke blodsukkeret og bør - ifølge guidelines - overvejes tidligere ved svær blodsukkerforhøjelse.

At der blandt patienter som sættes i behandling med basal analoger er en del, som ikke tidligere har været i behandling med insulin NPH, kan ikke i sig selv tages som udtryk for ikke-rationel adfærd blandt danske læger, som det hævdes i Medicintilskudsnetts indstilling. Det er nærmere et udtryk for, at lægen netop vælger individualiseret behandling ud fra kendskab til patientens sygdomsforløb, gældende evidens samt nationale og internationale guidelines.





Efter tildeling af generelt tilskud til de basale insulinanaloger i 2007, blev der initieret og skiftet en del patienter til disse. Siden 2008 har antallet af nye patienter på basale insulinanaloger imidlertid været faldende. I 2011 var antallet af nye patienter tæt på samme niveau som før det generelle tilskud blev tildelt i 2007 (kilde: Medstat.dk). Der er således intet der tyder på et overdrevet eller ikke-rationelt forbrug af basale analoger i dag sammenlignet med før 2007, hvor Lantus fik generelt tilskud.

#### Økonomisk sammenligningsgrundlag

Medicintilskudsrådets indstilling bygger på en forenklet økonomisk sammenligning, der ikke giver et reelt billede af omkostningsforskelle ved valg af Lantus<sup>®</sup> hverken i sammenligning med NPH insulin eller insulin detemir. Der er flere studier, der har søgt at nuancere denne sammenligning, og Sanofi ønsker at fremhæve resultaterne fra nedenstående studier, som bør indgå i den endelige revurdering.

Et dansk register-baseret studie af type 2-diabetespatienter i behandling med basal analog i 2005 påviste, at de samlede behandlingsomkostninger var numerisk lavere for patienter i behandling med analog insulin sammenlignet med NPH behandlede patienter, når der kontrolleres for patientkarakteristika (Gundgaard et al, 2010). Omkostningerne til insulin var statistisk signifikant højere for analog insulin, medens omkostninger til ambulatoriebesøg var statistisk signifikant lavere sammenlignet med NPH, hvilket opvejede mer-udgiften til insulin. Studiet påviste også, at der sker en selektion af patienter, der sættes i behandling med basalanaloger, således at ældre patienter og patienter med en registreret akut diabetesrelateret hændelse året inden første recept (f.eks. hypoglykæmi eller ketoacidose) har en højere sandsynlighed for at blive behandlet med basal analog end yngre patienter og patienter uden akut diabetesrelateret hændelse, hvilket netop kan tages som udtryk for individualiseret behandling.

Disse resultater understøttes af resultater fra udlandet.

Hagenmeyer et al (2009) er et lignende tysk registerstudie af diabetespatienter (75% type 2 diabetes), hvor insulin glargin behandling sammenlignes med matchede kontroller i NPH behandling. Også her påvises at total-omkostningerne er på samme niveau. Dette viser således – ligesom Gundgaard et al (2010) - at det er andre faktorer end blot valg af insulin som afgør, hvor dyr eller billig en behandling bliver.

Shöffski et al (2008) er et andet tysk studie af type 2 diabetespatienter behandlet med insulin glargin eller NPH. Her er de totale omkostninger (behandlingsomkostninger + indkomsterstatning ved langtids sygdom) lavere i glargin gruppen end i NPH gruppen. I en multipel variansanalyse (ANCOVA-analyse) påvises det, at kun antallet af diabetes-komplikationer ved baseline havde en signifikant indflydelse på omkostninger i opfølgningstiden, medens andre variable ikke havde - herunder tidligere behandling med insulin. Medicintilskudsrådets analyse af rationalitet i brug af analog insulin baseres således udelukkende på en parameter, som er vist ikke at have afgørende indflydelse på totalomkostningerne.



Anvendelsen af en DDD-baseret behandlingsomkostning afspejler ikke den reelle omkostning ved insulinbehandling. Hagenmeyer et al (2009) viser, at sammenligning af glargin og NPH behandling baseret på faktisk observerede insulinomkostninger giver en forskel som er 120€ per år, medens en DDD baseret opgørelse viser en forskel på 274€. DDD baserede behandlingsomkostninger overvurderer altså i dette tyske studie den faktiske forskel med 128%, når det gælder insulin glargin.

Anvendelsen af en DDD-baseret behandlingsomkostning er heller ikke retvisende, når insulin glargin sammenlignes med insulin detemir (begge har DDD på 40 IU). Rosenstock et al (2008) rapporterede, at efter 52 ugers behandling af insulin-naive type 2 diabetespatienter med insulin glargin eller insulin detemir (i tillæg til oral antidiabetika) havde de detemir-behandlede patienter en gennemsnitlig dosering, som var 77% højere end de glargin-behandlede patienter. Samme trend ses hos patienter som behandles med måltidsinsulin i tillæg til basal analog (Hollander, 2008). Her var den gennemsnitlige dosis efter et år 30% højere på insulin detemir end på insulin glargin, medens der var en ikke-signifikant forskel i anvendelse af bolus insulin (18.7% højere i insulin detemir armen). DDD-baserede daglige medicinomkostninger giver således ikke et korrekt sammenligningsgrundlag ved vurdering af Lantus hverken over for Levemir eller NPH insulin.

#### Konklusion

Ud fra ovenstående argumenter mener Sanofi ikke, at der er dokumentation for at ændre på tilskudsstatus for Lantus<sup>®</sup>.

Lantus<sup>®</sup> anvendes i dag allerede rationelt som et led i individualiseret, effektiv diabetesbehandling. Et dansk registerstudie viser, at der sker en patientorienteret selektion i forhold til hvem, der behandles med basal analog, hvilket er et udtryk for, at lægen vælger individualiseret behandling ud fra kendskab til patientens sygdomsforløb, gældende evidens samt danske og internationale guidelines.

DDD-baserede daglige medicinomkostninger er ikke et korrekt sammenligningsgrundlag ved vurdering af Lantus<sup>®</sup>, hverken over for Levemir eller NPH insulin. Dels afspejler DDD ikke det reelle forbrug, og dels viser studier, at der ikke er signifikant forskel på den totale behandlingsrelaterede omkostning.

Både danske og internationale studier viser, at såfremt rationalitet bedømmes ud fra patientens samlede anvendelse af ressourcer i sundhedsvæsenet, så er det andre faktorer udover valg af insulin, der bestemmer de samlede omkostninger, og de samlede omkostninger for en patient behandlet med Lantus<sup>®</sup> vil være på niveau med en patient behandlet med NPH insulin.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Frank Stærmosé".

Frank Stærmosé  
Business Unit Director – Diabetes  
sanofi-aventis Denmark A/S





## Referencer:

- Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2012 June;35(6):1364-79
- Snorgaard O et al. Farmakologisk behandling af type 2 diabetes. April 2011. *Udgivet af DES (Dansk Endokrinologisk Selskab) og DSAM (Dansk Selskab for Almen Medicin)*
- Snorgaard O et al. Insulinbehandling af patienter med type 2 diabetes. April 2011. *Udgivet af DES (Dansk Endokrinologisk Selskab) og DSAM (Dansk Selskab for Almen Medicin)*
- Gundgaard et al, 2010. Direct healthcare costs of patients with type 2 diabetes using long-acting insulin analogues or NPH insulin in a basal insulin-only regimen. *Primary Care Diabetes* 4 :165–172
- Hagemeyer et al (2009). Versorgungsforschung zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit Insulin Ressourcenverbrauch und Kosten unter Therapie mit Insulin glargin oder NPH-Insulin (LIVE-KK\*) *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien Nr. II (151. Jg.): 63–70*
- Hollander, 2008. A 52-Week, Multinational, Open-Label, Parallel-Group, Noninferiority, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir with Insulin Glargine in a Basal-Bolus Regimen with Mealtime Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes *Clinical Therapeutics* 30(11):1976-87
- Rosenstock (2008). A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-007-0911-x
- Shöffski et al (2008). Resource utilisation and costs in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or conventional basal insulin under real-world conditions in Germany: LIVE-SPP study *Journal of Medical Economics* 2008; 11: 695–712