

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

2. maj 2013
Sagsnr. 2013050651

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10

Baggrund og indhold

Vi har revurderet tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A10, antidiabetika. **Bilag A** er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Denne indstilling er en samlet indstilling for alle lægemidler i ATC-gruppe A10, som er godkendt til markedsføring i Danmark, og som per den 29. april 2013 er eller har været markedsført i Danmark. Indstillingen omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler.

Nedenfor følger først vores indstilling til lægemidlernes fremtidige tilskudsstatus, derefter en kort gennemgang af revurderingsforløbet, anbefalinger og baggrundsmateriale, generelt om diabetes, farmakologisk behandling af diabetes, vores overordnede synspunkter og begrundelser i relation til den anbefalede fremtidige tilskudsstatus og endelig vores afsluttende bemærkninger.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af lægemiddelnavne, lægemiddelformer, godkendte indikationer¹, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus og årligt forbrug i årene 2008-2012.

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

Bilag D er vores kommentarer til de indkomne svar på høring over vores første, andet og tredje forslag til indstilling.

Vi vil i det efterfølgende anvende betegnelsen ”insuliner” som fællesbetegnelse for human insulin og analog insulin (ATC-gruppe A10A).

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Sundhedsstyrelsen:

1.

Lægemidler i ATC-gruppe A10AB (Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende) med indhold af lægemiddelstofferne

insulin (human) (A10AB01)

¹ Der er tale om en sammenskrivning af den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler.

insulin lispro (A10AB04)
insulin aspart (A10AB05)
insulin glulisin (A10AB06)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.

Lægemidler i ATC-gruppe A10AC (Insuliner og analoger til injektion, middellang virkningstid) med indhold af lægemiddelstoffet

insulin (human)² (A10AC01)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

3.

Lægemidler i ATC-gruppe A10AD (Insuliner og analoger til injektion, middelvirkende kombineret med hurtigtvirkende) med indhold af lægemiddelstofferne

insulin (human) (A10AD01)
insulin lispro (A10AD04)
insulin aspart (A10AD05)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

4.

Lægemidler i ATC-gruppe A10AE (Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende) med indhold af lægemiddelstofferne

insulin glargin (A10AE04), injektionsvæske, opløsning, cylinderampul (Lantus) og injektionsvæske, opløsning, fyldt pen (Lantus Solo Star)
insulin detemir (A10AE05)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

5.

Lægemidler i ATC-gruppe A10AE (Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende) med indhold af lægemiddelstoffet

insulin glargin (A10AE04), injektionsvæske, opløsning, enkeltdosisbeholder (Lantus Optiset)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

6.

Lægemidler i ATC-gruppe A10AE (Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende) med indhold af lægemiddelstoffet

insulin degludec (A10AE?)

² NPH-insulin

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

7.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BA (Biguanider) med indhold af lægemiddelstoffet

metformin (A10BA02)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

8.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BB (Sulfonamider, urinstofderivater) med indhold af lægemiddelstofferne

glibenclamid (A10BB01)

tolbutamid (A10BB03)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

9.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BB (Sulfonamider, urinstofderivater) med indhold af lægemiddelstofferne

glipizid (A10BB07)

gliclazid (A10BB09)

glimepirid (A10BB12)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

10.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BD (Kombination af orale blod-glukose sænkende midler) med indhold af lægemiddelstofferne

metformin og rosiglitazon (A10BD03)

glimepirid og rosiglitazon (A10BD04)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

11.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BD (Kombination af orale blod-glukose sænkende midler) med indhold af lægemiddelstofferne

metformin og sitagliptin (A10BD07)

metformin og vildagliptin (A10BD08)

metformin og saxagliptin (A10BD10)

metformin og linagliptin (A10BD11)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

12.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BF (Alfa-glukosidase hæmmere) med indhold af lægemiddelstoffet

acarbose (A10BF01)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

13.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BG (Thiazolidioner) med indhold af lægemiddelstofferne

rosiglitazon (A10BG02)

pioglitazon (A10BG03)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

14.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BH (Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) hæmmere) med indhold af lægemiddelstofferne

sitagliptin (A10BH01) filmovertrukne tabletter i styrken 100 mg

vildagliptin (A10BH02)

saxagliptin (A10BH03)

linagliptin (A10BH05)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

15.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BH (Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) hæmmere) med indhold af lægemiddelstoffet

sitagliptin (A10BH01) filmovertrukne tabletter i styrkerne 25 og 50 mg

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt tilskud.

16.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BX (Andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner) med indhold af lægemiddelstoffet

repaglinid (A10BX02)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

17.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BX (Andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner) med indhold af lægemiddelstoffet

nateglinid (A10BX03)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

18.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BX (Andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner) med indhold af lægemiddelstofferne (GLP-1 analoger)

exenatid (A10BX04)

liraglutid (A10BX07)

lixisenatid (A10BX10)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

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

19.

Lægemidler i ATC-gruppe A10BX (Andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner) med indhold af lægemiddelstoffet

dapagliflozin (A10BX09)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Revurderingsforløb

Lægemiddelstyrelsen orienterede i brev af 13. juni 2005 samtlige virksomheder med markedsføringstilladelse til humane lægemidler³ om, at man ville indlede revurderingsprocessen med at revurdere tilskudsstatus for lægemidler i ATC-grupperne A, C og J.

Den 22. december 2009 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside⁴ om, at man i 2010 forventede at påbegynde revurdering af ATC-gruppe A10, antidiabetika.

Den 12. januar 2012 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside⁵ om, at man nu ville indlede revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika.

Lægemiddelstyrelsen har den 12. januar 2012 orienteret de relevante videnskabelige selskaber og patientforeninger om revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika.

Den 9. juli 2012 afgav vi vores første forslag til indstilling til tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes. Dette forslag blev sendt i høring den 10. juli 2012 med høringsfrist den 1. november 2012⁶. Vi modtog 9 høringssvar.

³ Med undtagelse af virksomheder med markedsføringstilladelse til lægemidler med begrænset udlevering, naturlægemidler, stærke vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler.

⁴ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/laegemiddelstyrelsen-begynder-revurdering-i-c-gruppe-n>

⁵ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/revurdering-af-tilskudsstatus-for-laegemiddel-gruppe-a10.aspx>

⁶ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoering-over-medicintilskudsnaevnets-for-d-diabetes.aspx>

Den 4. januar 2013 afgav vi på baggrund af de indkomne høringsvar, herunder prisændringer, vores andet forslag til indstilling til tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes. Dette forslag blev sendt i høring den 7. januar 2013 med høringsfrist den 8. februar 2013⁷. Vi modtog 8 høringsvar. Disse høringsvar samt flere prisændringer dannede grundlag for vores tredje forslag til indstilling, som blev sendt i høring den 13. marts 2013 med høringsfrist den 5. april 2013⁸. Vi modtog 8 høringsvar. Disse høringsvar har ikke givet anledning til ændringer i vores indstilling til lægemidlernes fremtidige tilskudsstatus men alene til få tilføjelser omkring rationelt valg af insulin.

Bilag D er vores kommentarer til de indkomne høringsvar.

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møder den 28. februar 2012, den 22. maj 2012, den 19. juni 2012, den 3. juli 2012, den 20. november 2012, den 18. december 2012, den 26. februar 2013 og den 23. april 2013.

Anbefalinger og baggrundsmateriale

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de anbefalinger om lægemidlernes anvendelse, som kommer til udtryk i

- Guidelines for type 2-diabetes, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og IRF, april 2011.
- Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes, Dansk Selskab for Almen Medicin, oktober 2012.
- Kliniske retningslinier for behandling af børn med Type 1 og Type 2 diabetes, december 2009.
- Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes, december 2009.
- National rekommandationsliste for ATC-gruppe A10A – Insulin, IRF, 13. oktober 2011.
- National rekommandationsliste for ATC-gruppe A10B – Andre antidiabetika, IRF, 13. oktober 2011.
- NBV Endokrinologi: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes, Dansk Endokrinologisk Selskab, oktober 2011.
- Type 2-diabetes – et metabolisk syndrom, Dansk Selskab for Almen Medicin, oktober 2012.

Vi har endvidere inddraget følgende publikationer:

- Markant stigende forbrug af midler mod diabetes fra 1999 til 2008, Lægemiddelstyrelsen, december 2009.
- Polyfarmaci i diabetesbehandlingen, Lægemiddelstyrelsen, august 2010.

Vi har derudover modtaget en række bidrag og høringsvar fra interessenter. Disse kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside^{9 10 11 12 13}.

⁷ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoering-over-medicintilskudsnaevnets-nye--d-diabetes>

⁸ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoering-over-medicintilskudsnaevnets-3-f--d-diabetes.aspx>

⁹ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/indkomne-bidrag-til-revurdering-af-tilsk--gruppe-a10.aspx>

¹⁰ <http://www.lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/flere-indkomne-bidrag-til-revurdering-af--gruppe-a10>

¹¹ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-mtms-forslag-til-indsti--d-diabetes>

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2008-2012 (1).

Diabetes

Diabetes er en kronisk sygdom med forhøjet blodglukose. Der er overordnet to former for diabetes: type 1-diabetes og type 2-diabetes (2).

Type 1-diabetes

Type 1-diabetes rammer typisk børn og teenagere, og der er ca. 30.000 personer med type 1-diabetes i Danmark (3). Type 1-diabetes kaldes også insulinafhængig diabetes og skyldes nedsat eller ophørt insulinproduktion i bugspytkirtlen. Den nedsatte insulinkoncentration medfører nedsat glukoseoptag i cellerne og dermed øget blodglukose. Alle patienter behandles med insulin (4).

Type 2-diabetes

Type 2-diabetes rammer primært voksne og udløses i mange tilfælde af en usund livsstil. Knap 275.000 danskere har konstateret type 2-diabetes. Dertil kommer et estimeret tal på ca. 200.000 personer, som har type 2-diabetes uden at vide det (3). Ved type 2-diabetes er der nedsat insulinfølsomhed i vævene kombineret med nedsat eller forsinket sekretion af insulin. Dette giver øget blodglukose (4).

For begge typer af diabetes er der en række komplikationer – både akutte og senkomplikationer. Akutte komplikationer er hypoglykæmi og ketoacidose. Senkomplikationer omfatter bl.a. retinopati, nefropati, neuropati, hjertekarsygdom og fodsår (5).

Farmakologisk behandling af diabetes

Lægemidler, der anvendes til behandling af diabetes, kan opdeles i følgende grupper, jf. bilag A:

Insuliner (human insulin og analog insulin)

- Hurtigtvirkende insulin: Human insulin, insulin lispro, insulin aspart og insulin glulisin
- Middellangt virkende insulin: Human insulin (NPH-insulin)
- Middellangt virkende i kombination med hurtigtvirkende insulin: Human insulin, insulin lispro og insulin aspart
- Langtidsvirkende insulin: Insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec

Insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec er alle insulinanaloger.

Andre lægemidler

- Biguanider: Metformin
- Sulfonylurinstoffer: Glibenclamid, tolbutamid, glipizid, gliclazid og glimepirid
- Alfa-glukosidase hæmmere: Acarbose

¹² <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-medicintilskudsnaevnets--diabetes->

¹³ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-medicintilskudsnaevnets--d-diabetes>

- Glitazoner: Pioglitazon og rosiglitazon¹⁴
- DPP-4-hæmmere: Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin og linagliptin
- GLP-1 analoger: Exenatid, liraglutid og lixisenatid
- Andre: Repaglinid, nateglinid og dapagliflozin

Tal fra Lægemiddelstatistikregistret (1) viser, at ca. 225.000 personer i 2012 har indløst recept på mindst ét af lægemidlerne i ATC-gruppe A10. Heraf indløste ca. 72.000 personer recept på mindst ét insulinpræparat og ca. 185.000 personer på mindst ét af de andre lægemidler.

Behandling med insuliner

Alle patienter med type 1-diabetes skal have insulinbehandling, og for patienter med type 2-diabetes er insulin et muligt 2. valg, hvis metformin ikke tåles, eller behandlingsmålet ikke er opfyldt (6).

Der er forskellige behandlingsregimer for insulinbehandling (5,6,7):

- Basal insulinbehandling: Middellangt virkende/langtidsvirkende insulin 1-2 gange i døgnet.
- Basal-bolus-behandling: Middellangt virkende/langtidsvirkende insulin 1-2 gange i døgnet suppleret med hurtigtvirkende insulin til et eller flere måltider.
- Blandingsinsulin: Præfabrikerede insulinblandinger 1-3 gange i døgnet.
- Insulinpumpebehandling: Hurtigtvirkende insulin som kontinuerlig infusion.

Der foreligger ikke behandlingsvejledninger, der entydigt anbefaler ét bestemt behandlingsregime som det mest hensigtsmæssige eller rationelle.

I Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes anføres, at for de fleste vil et basal-bolus regime med i alt 4-5 daglige injektioner være en sufficient behandling, og at der kan vælges mellem forskellige kombinationer af NPH-insulin/langtidsvirkende insulinanalog og hurtigtvirkende insulin (enten human eller analog) (5).

For børn anføres i Kliniske retningslinier for behandling af Børn med Type 1 og Type 2 diabetes, at valg af insulinregime afhænger af barnets alder, varighed af diabetes, livsstilsfaktorer og familiens præferencer, samt at insulinbehandlingen generelt bør være så intensiv og fleksibel som muligt. Behandlingen skal individualiseres, så den passer til det enkelte barns behov og dagligdag. De fleste børn behandles nu med basal-bolus-behandling eller insulinpumpebehandling (7). Sundhedsstyrelsen har udstedt anbefalinger for, hvornår der er indikation for insulinpumpebehandling (8).

Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Institut for Rationel Farmakoterapi har i fællesskab udgivet Guidelines for type 2-diabetes. Heri anføres, at det ikke er muligt at pege på én insulin type eller ét insulinregime, som værende bedst til alle patienter, og at de forskellige virkingskarakteristika for de forskellige insulinpræparater gør, at man med fordel kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient. Det anbefales at starte insulinbehandlingen med enten blandingsinsulin eller basal insulin. Behandlingen kan efterfølgende intensiveres ved enten at øge antallet af daglige doseringer af blandingsinsulin eller ved skift til basal-bolus-behandling (6). I vejledningen Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes anføres endvidere, at som udgangspunkt kan flertallet af patienter behandles med det relativt billige humane insulin, mens de relativt dyre insulinanaloger kan forbeholdes udvalgte patienter (9).

¹⁴ Markedsføringstilladelsen til lægemidler med indhold af rosiglitazon blev suspenderet i 2010 pga. øget kardiovaskulær risiko, men rosiglitazon er fortsat formelt godkendt og medtages derfor her.

Alle insulinpræparater er rekommanderet ligeværdigt i den Nationale Rekommandationsliste, og det anføres, at der ikke er konsistente og klinisk relevante forskelle i effekten på HbA1c eller i bivirkningsprofilerne (10). Den Nationale rekommandationsliste har ikke indplaceret insulin degludec, da det først er markedsført senere.

Behandling med andre lægemidler (type 2-diabetes)

De øvrige lægemidler anvendes udelukkende til behandling af patienter med type 2-diabetes. I Guidelines for type 2-diabetes anføres metformin som førstevalg. Som 2. valg, hvis metformin ikke tåles eller behandlingsmålet ikke er nået, kan anvendes enten et sulfonylurinstof, repaglinid, en DPP-4-hæmmer, en GLP-1 analog eller insulin. Disse lægemiddelgrupper har forskellige egenskaber, herunder effekt på hyperglykæmi, risiko for hypoglykæmi og vægtpåvirkning (6).

Det anføres endvidere, at det ikke er muligt at pege på et entydigt 2. valg, og behandlingsvalget sker efter en samlet lægefaglig afvejning af relevante faktorer hos den enkelte patient (fx overvægt, komorbiditet og erhverv), egenskaber ved det enkelte lægemiddel og behandlingsprisen (6).

I den Nationale Rekommandationsliste er alle de markedsførte lægemidler undtagen pioglitazon og glibenclamid rekommanderet, og det anføres, at de rekommanderede lægemidler anses for at have sammenlignelige effekter på blodglukose og acceptable bivirkningsprofiler (11). Den Nationale rekommandationsliste har ikke indplaceret dapagliflozin, linagliptin og lixisenatid, da disse først er markedsført senere.

Overordnede synspunkter

Det er vigtigt, at der i behandlingen af såvel type 1- som type 2-diabetes er flere behandlingsmuligheder med tilskud, så behandlingen umiddelbart kan tilpasses og justeres til den enkelte patient. Med enkelte undtagelser, jf. nedenfor, er alle de lægemidler, der er omfattet af denne indstilling, i vekslende omfang anvendelige i behandlingen og udgør relevante behandlingsmuligheder. Derudover skal et lægemiddels tilskudsstatus understøtte rationel lægemiddelbehandling.

For *insulinerne* er der med undtagelse af insulin degludec kun mindre forskelle i behandlingspriserne for de forskellige lægemidler. De langtidsvirkende insulinanaloger insulin detemir og insulin glargin har tidligere været væsentligt dyrere end NPH-insulin – og dermed årsagen til, at vi tidligere indstillede disse til klausuleret tilskud – men efter nylige prissænkninger er der nu en mindre prisforskel. Vi mener derfor, at også insulin glargin og insulin detemir fortsat bør have generelt uklausuleret tilskud.

På baggrund af den ligeværdige anbefaling af de forskellige insuliner indenfor de forskellige grupper (hurtigtvirkende insuliner, blandingsinsuliner og gruppen af NPH-insulin og langtidsvirkende insulinanaloger) og den prisforskel, der dog er mellem lægemidlerne inden for grupperne, finder vi, at det er mest rationelt at behandle med de billigste lægemidler indenfor de enkelte grupper. Tal fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at dette ofte ikke er tilfældet, jf. afsnittet om insuliner nedenfor.

Hvad angår *andre lægemidler* – der udelukkende anvendes i behandlingen af type 2-diabetes – viser en rapport fra Lægemiddelstyrelsen, at metformin i 2009 var førstevalg for 87 % af de personer, der på et tidspunkt har købt et diabetesmiddel, der ikke er insulin (12). Dette er i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne.

Som 2. valgs behandling af type 2-diabetes er der flere mulige alternativer. Behandlingspriserne varierer, men særligt GLP-1 analogerne skiller sig ud med en betydelig højere behandlingspris end de øvrige

lægemidler. Tal fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at kun 29 % af de personer, som i 2012 indløste recept på en GLP-1 analog, forinden havde været forsøgt behandlet med en billigere DPP-4-hæmmer.

Baseret på behandlingsvejledningerne, de betydelige prisforskelle og forbrugsdata fra Lægemiddelstatistikregistret anbefaler vi, at tilskuddet til GLP-1 analogerne klausuleres til de i klausulen nævnte patienter. Kun for disse patienter finder vi, at den behandlingsmæssige værdi for GLP-1 analogerne står i et rimeligt forhold til prisen, når de stilles overfor andre antidiabetika, der er mulige 2. valg ved type 2-diabetes. Vi mener dog, at det bør være den behandlende læges beslutning ud fra en samlet vurdering, om en velbehandlet patient i behandling med en GLP-1 analog, skal skifte behandling.

Enkelte lægemidler medfører flere bivirkninger, potentielt alvorlige bivirkninger, flere interaktioner eller større risiko for hypoglykæmi og anbefales derfor ikke eller kun i helt særlige tilfælde. Det drejer sig om sulfonylurinstofferne glibenclamid og tolbutamid, acarbose samt pioglitazon (og rosiglitazon), og vi anbefaler derfor, at det generelle tilskud til disse lægemidler bortfalder.

Begrundelserne uddybes i de efterfølgende afsnit.

Begrundelser

Ad 1, 2, 3, 4, 5 og 6.

Lægemidler med indhold af insulin – human insulin, insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin, insulin glargin, insulin detemir og insulin degludec

Gruppen af insulin er inddelt i human insulin og analog insulin (lispro, aspart, glulisin, glargin, detemir og degludec) og derudover efter deres virkningsvarighed. De er alle til injektion.

De hurtigtvirkende insulinanaloger har en hurtigere indsættende effekt og en kortere virkningsvarighed sammenlignet med hurtigtvirkende human insulin (7). Det betyder, at analogerne kan tages sammen med måltidet, hvorimod human insulin bør tages 20-30 min før måltidet (6), samt at der med analogerne er mulighed for at undgå mellemmåltider (5).

De langtidsvirkende insulinanaloger har en langsommere indsættende effekt og en længere virkningsvarighed sammenlignet med NPH-insulin (4). En af de store problemstillinger ved insulinbehandling er risikoen for hypoglykæmi, der kan være begrænsende for at nå behandlingsmålet. Natlige tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med human insulin (NPH-insulin) kan ofte reduceres ved skift til en langtidsvirkende insulinanalog (5,6). Insulin degludec er en ny langtidsvirkende insulinanalog, der er markedsført i marts 2013. Kliniske studier har vist færre tilfælde af natlig hypoglykæmi med insulin degludec i forhold til de andre langtidsvirkende insulinanaloger.

Anbefalinger for behandling med insulin er omtalt i afsnittet om farmakologisk behandling af diabetes.

Gennem de senere år er forbruget af human insulin faldet, mens forbruget af insulinanaloger er steget. I 2012 indløste i alt ca. 72.000 personer recept på et eller flere insulinpræparater. Forbruget fordelt på de enkelte grupper af insulin ser således ud:

Hurtigtvirkende human insulin: 5.200 personer
Hurtigtvirkende insulinanalog: 31.100 personer
Human insulin med middellang virkningstid (NPH-insulin): 22.300 personer
Human blandingsinsulin: 1.000 personer

Analog blandingsinsulin: 17.100 personer
Langtidsvirkende insulinanalog: 33.600 personer

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris for de hurtigtvirkende insuliner, NPH-insulin og blandingsinsulinerne som ampul/pen er fra 8,80 kr. (human insulin, hurtigtvirkende) til 13,68 kr. (insulin aspart, blandingsinsulin). Den gennemsnitlig laveste behandlingspris for de langtidsvirkende insulinanaloger insulin detemir og insulin glargin har tidligere været væsentlig højere, men er efter prissænkninger nu 14,06 – 14,24 kr. Lantus Optiset (indeholder insulin glargin), der var markedsført frem til den 15. april 2013, havde dog en behandlingspris på 19,29 kr. Der er generelt kun mindre forskelle i behandlingspriserne mellem disse insulinpræparater i sammenlignelige lægemiddelformer. For insulin degludec er den gennemsnitlig laveste behandlingspris 24,34– 24,43 kr.

Med henvisning til de nu mindre forskelle i behandlingspriserne mellem de forskellige sammenlignelige lægemidler mener vi, at alle lægemidler med indhold af *human insulin, insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin, insulin detemir eller insulin glargin (injektionsvæske, opløsning, cylinderampul (Lantus) og injektionsvæske, opløsning, fyldt pen (Lantus Solo Star))* fortsat bør have generelt tilskud. Da *insulin glargin (injektionsvæske, opløsning, enkelt dosisbeholder (Lantus Optiset))* var markedsført, var behandlingsprisen væsentlig højere end for de øvrige lægemidler med indhold af insulin glargin. Vi mener ikke, at dette lægemiddel har særlige behandlingsmæssige fordele og anbefaler derfor, at det generelle tilskud bortfalder.

Som tidligere nævnt er behandling med insulin glargin og insulin detemir fortsat dyrere end behandling med NPH-insulin (14,06 – 14,24 kr. over for 9,02 – 11,12 kr. per DDD for ampul/pen). Tilsvarende er behandling med insulin lispro og insulin aspart dyrere end behandling med de øvrige hurtigtvirkende insuliner. I de forskellige behandlingsvejledninger peges som før nævnt ikke på én insulin type (human eller analog) som værende mest hensigtsmæssig for alle patienter, og i den Nationale Rekommandationsliste rekommanderes human insulin og insulinanalogerne ligeværdigt. På den baggrund og med henvisning til forskellen i behandlingspris mener vi, at det er mest rationelt som udgangspunkt at anvende NPH-insulin som basal-insulin og human insulin eller insulin glulisin som bolus-insulin.

I 2012 indløste godt 33.600 personer recept på en langtidsvirkende insulinanalog. Heraf havde 65 % tidligere indløst recept på NPH-insulin. 5.217 personer startede i 2012 behandling med en langtidsvirkende insulinanalog. Heraf havde kun 37 % forinden indløst recept på NPH-insulin. Disse tal viser, at der er sket en udvikling mod, at flere patienter sættes i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog uden tidligere at have været i behandling med NPH-insulin. Vi mener ikke, at denne udvikling har været rationel. Indenfor gruppen af hurtigtvirkende insuliner blev hovedparten af patienterne i 2012 behandlet med insulin aspart, som er det dyreste lægemiddel i gruppen. Det finder vi heller ikke er rationelt.

Behandlingsprisen for insulin degludec er væsentligt højere end for de andre basal-insuliner (24,34 - 24,43 kr. over for 9,02 – 14,24 kr.). Vi mener ikke, at den reducerede hyppighed af natlig hypoglykæmi med insulin degludec står i et rimeligt forhold til den højere behandlingspris. Vi vurderer derfor, at *insulin degludec* ikke opfylder kriterierne for generelt tilskud. Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, insulin degludec opfylder kriterierne for generelt tilskud.

I forbindelse med denne revurdering har vi modtaget en sundhedsøkonomisk analyse for insulin detemir overfor NPH-insulin. Analysen og den anvendte model er beskrevet og vurderet af Dansk Sundhedsinstitut (DSI)¹⁵. DSI konkluderer følgende:

¹⁵ <http://lmst.dk/~media/7FEF29692BF04EDDB89CE1518F4FB3A5.ashx>

”DSI vurderer samlet set, at modellen i sin struktur er fornuftigt opbygget, men at modellen bygger på en svagt dokumenteret antagelse om en lineær sammenhæng mellem antallet af hypoglykæmi og en generelt nedsat helbredsrelateret livskvalitet, også på tidspunkter hvor man ikke har fysiske gener ved hypoglykæmi. DSI mener endvidere, at de omkostningsestimater der benyttes i modellen i forbindelse med hypoglykæmi kan diskuteres, men betydningen er mindre i forhold til problemerne med estimererne for den nedsatte livskvalitet. Samlet set vurderer DSI, at modellen ikke er i overensstemmelse med de danske retningslinier for sundhedsøkonomisk evaluering af lægemidler, hvorfor DSI fortsat anbefaler, at man ikke inkluderer modelresultaterne i tilskudsnetets vurdering om tilskudsstatus.”

På baggrund af DSIs vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse har vi ikke inddraget resultaterne heraf i denne revurdering.

Ad 7.

Lægemidler med indhold af metformin

Metformin anvendes til behandling af type 2-diabetes. Det sænker plasmaglukose ved at øge insulinfølsomheden, forsinke glukoseabsorptionen fra tarmen samt reducere leverens glukoseproduktion (13). Metformin er det eneste lægemiddel med veldokumenteret effekt på mortalitet og kardiovaskulær risiko, og behandlingen er uden risiko for hypoglykæmi og påvirkning af vægten (6).

I Guidelines for type 2-diabetes anbefales metformin som førstevalg ved type 2-diabetes, og behandlingen bør indledes indenfor 3 måneder efter diagnosticering uden at afvente effekten af livsstilsintervention (6). Metformin er rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste (11).

I 2012 indløste 162.000 personer recept på metformin, hvilket er en stigning fra 103.000 personer i 2008. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for metformin er 1,24 kr.

På baggrund af anbefalingen som førstevalg og den lave behandlingspris finder vi, at metformin opfylder kriterierne for generelt tilskud og bør bevare generelt tilskud.

Ad 8 og 9.

Lægemidler med indhold af sulfonylurinstoffer - glibenclamid, tolbutamid, glipizid, gliclazid og glimepirid

Sulfonylurinstofferne er godkendt til behandling af type 2-diabetes, når kostomlægning ikke er tilstrækkelig. De virker primært ved at stimulere insulinfrigivelsen fra pankreas (13). Behandlingen giver risiko for hypoglykæmi og vægtøgning, og der er usikkerhed om den kardiovaskulære risiko og cancerrisikoen (6).

I Guidelines for type 2-diabetes anføres sulfonylurinstofferne som et muligt 2. valg, hvis metformin ikke tåles, eller behandlingsmålet ikke er opnået. Gliclazid eller glimepirid anbefales, mens glibenclamid og tolbutamid bør undgås pga. henholdsvis stor risiko for hypoglykæmi og mange interaktioner (6). I den Nationale Rekommandationsliste rekommanderes alle lægemiddelstofferne – på nær glibenclamid, der rekommanderes med forbehold, da det har en mindre gunstig bivirkningsprofil. Det nævnes også her, at tolbutamid har flere kendte interaktioner end de øvrige sulfonylurinstoffer (11).

Forbruget af lægemidlerne har været faldende over de seneste år. I 2012 indløste ca. 45.500 personer recept på et af lægemidlerne i gruppen, heraf 34.900 på glimepirid, 5.100 på gliclazid, 2.100 på glipizid, 650 på tolbutamid og 3.200 på glibenclamid.

De gennemsnitlig laveste behandlingspriser er fra 0,48 kr. (glimepirid) til 2,52 kr. (tolbutamid).

Som beskrevet under overordnede synspunkter anvendes metformin i dag rationelt som førstevalg til patienter med type 2-diabetes i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. På baggrund heraf samt af anbefalingen af sulfonylurinstofferne som muligt 2. valg og den lave behandlingspris mener vi, at *glipizid*, *gliclazid* og *glimepirid* opfylder kriterierne for generelt tilskud og bør bevare generelt tilskud.

Ved behandling med glibenclamid og tolbutamid er der henholdsvis større risiko for hypoglykæmi og flere interaktioner end for de øvrige sulfonylurinstoffer. På denne baggrund mener vi, at man bør vælge behandling med et af de øvrige sulfonylurinstoffer og anbefaler derfor, at det generelle tilskud til *glibenclamid* og *tolbutamid* bortfalder.

Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, lægemidler med indhold af glibenclamid eller tolbutamid opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 12.

Lægemidler med indhold af acarbose

Acarbose er godkendt til behandling af diabetes mellitus. Det virker lokalt i mave-tarmkanalen og bevirker en forsinkelse i glukoseoptaget, hvilket reducerer fluktuationerne i blodglukose, og gennemsnitsblodglukoseværdier sænkes (13). Der er ikke risiko for hypoglykæmi, og behandlingen giver vægttab. Der er hyppige gastrointestinale bivirkninger og mindre effekt på hyperglykæmien i forhold til de andre lægemidler (6).

I Guidelines for type 2-diabetes anføres, at acarbose kan kombineres med alle de øvrige lægemidler og kan anvendes ved behov for intensiveret behandling i kombination med flere af de andre lægemidler (6). Acarbose er rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste (11).

Forbruget af acarbose er lavt, idet kun 319 personer indløste recept på lægemidlet i 2012. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris er 4,11 kr.

Vi mener ikke, at acarbose generelt har en plads i diabetesbehandlingen pga. de hyppige gastrointestinale bivirkninger og den mindre effekt på hyperglykæmien i forhold til andre antidiabetika. På denne baggrund finder vi ikke, at acarbose opfylder kriterierne for generelt eller generelt klausuleret tilskud og anbefaler derfor, at det generelle tilskud bortfalder.

Ad 10 og 13.

Lægemidler med indhold af glitazoner – rosiglitazon, pioglitazon, kombinationen af metformin og rosiglitazon og kombinationen af glimepirid og rosiglitazon

Glitazonerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes i nærmere beskrevne situationer. De virker ved at reducere insulinresistensen (13). Markedsføringstilladelsen til lægemidler med indhold af rosiglitazon blev suspenderet i 2010 pga. øget kardiovaskulær risiko. EMA har i 2011 konkluderet, at behandling med pioglitazon medfører en lidt forhøjet risiko for blærekræft, men at det stadig kan være en relevant behandlingsmulighed for visse patienter med type 2-diabetes (14).

I Guidelines for type 2-diabetes anføres, at pioglitazon kan anvendes ved udvalgte tilfælde af svær insulinresistens, samt at det er en specialistbehandling. Det skal undgås ved hjerteinsufficiens eller risiko

herfor og giver vægtstigning og fordoblet risiko for frakturer (6). I den Nationale Rekommandationsliste rekommanderes pioglitazon med forbehold pga. de potentielt alvorlige bivirkninger (11). Rosiglitazon er pga. den suspenderede markedsføringstilladelse ikke omtalt.

Forbruget af pioglitazon ligger på omkring 300 personer, der indløser recept om året. Den gennemsnitlig laveste behandlingspris er 21,24 – 28,71 kr.

Behandlingsprisen for pioglitazon er høj. Dette sammenholdt med de potentielt alvorlige bivirkninger, herunder den forøgede risiko for blærekræft betyder, at vi anbefaler, at det generelle tilskud til pioglitazon bortfalder.

Idet markedsføringstilladelsen til lægemidler med indhold af rosiglitazon er suspenderet pga. øget kardiovaskulær risiko anbefaler vi, at det generelle tilskud til disse lægemidler ligeledes bortfalder.

Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, lægemidler med indhold af rosiglitazon eller pioglitazon samt kombinationer med indhold af rosiglitazon opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 11, 14 og 15.

Lægemidler med indhold af DPP-4-hæmmere - sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, kombinationen af metformin og sitagliptin, kombinationen af metformin og vildagliptin, kombinationen af metformin og saxagliptin og kombinationen af metformin og linagliptin

DPP-4-hæmmerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes – primært i kombination med metformin eller andre stoffer. De virker ved gennem inkretin at øge insulinsyntesen og frigivelsen, når blodglukose er højt (13). De har en lidt mindre glukosesænkende effekt sammenlignet med de fleste øvrige antidiabetika, der er ikke risiko for hypoglykæmi, og behandlingen er vægtneutral. Det kardiovaskulære potentiale/den kardiovaskulære risiko er uafklaret, ligesom erfaringsgrundlaget ved langtidsbehandling er begrænset (6).

I Guidelines for type 2-diabetes anføres DPP-4-hæmmerne som et muligt 2. valg, hvis metformin ikke tåles, eller behandlingsmålet ikke er opfyldt (6). DPP-4-hæmmerne er rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste (11).

Forbruget af DPP-4-hæmmerne har været støt stigende siden markedsføringen i 2007 af det første lægemiddel i gruppen. I 2012 indløste knap 24.000 personer recept på et lægemiddel med indhold af en DPP-4-hæmmer – flest på sitagliptin, der blev markedsført først.

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris er 14,09 – 17,68 kr.

Som beskrevet under overordnede synspunkter anvendes metformin i dag rationelt som førstevalg til patienter med type 2-diabetes i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. 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.

Ad 16 og 17.

Lægemidler med indhold af repaglinid eller nateglinid

Repaglinid anvendes til behandling af patienter med type 2-diabetes. Det virker ved at stimulere insulinsekretionen og skal tages før et måltid (13). Som for sulfonylurinstofferne er der risiko for hypoglykæmi og vægtøgning (6).

I Guidelines for type 2-diabetes anføres repaglinid sammen med sulfonylurinstofferne som et muligt 2. valg, hvis metformin ikke tåles, eller behandlingsmålet ikke er opfyldt. Det er specielt egnet til postprandiel hyperglykæmi (6). I den Nationale Rekommandationsliste er repaglinid rekommanderet (11).

Forbruget af repaglinid er faldet fra godt 1.700 personer, der indløste recept i 2008 til 940 personer i 2012. Den gennemsnitlig laveste behandlingspris er 6,63 kr.

Som beskrevet under overordnede synspunkter anvendes metformin i dag rationelt som førstevalg til patienter med type 2-diabetes i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. På denne baggrund sammenholdt med anbefalingen som muligt 2. valg og behandlingsprisen mener vi, at *repaglinid* opfylder kriterierne for generelt tilskud og bør bevare generelt tilskud.

Lægemidler med indhold af *nateglinid* har ikke været markedsført siden 2004. Derfor anbefaler vi, at det fortsat ikke bør have generelt, herunder generelt klausuleret, tilskud.

Ad 18.

Lægemidler med indhold af GLP-1 analoger - exenatid, liraglutid og lixisenatid

GLP-1 analogerne er godkendt til behandling af type 2-diabetes i kombination med andre stoffer - primært metformin. De virker bl.a. ved at øge insulinsekretionen på en blodglukoseafhængig måde (13). Der er ikke risiko for hypoglykæmi, og behandlingen giver vægttab. Det kardiovaskulære potentiale/den kardiovaskulære risiko er uafklaret, ligesom erfaringsgrundlaget ved langtidsbehandling er begrænset (6).

Lægemidlerne er alle til subkutan anvendelse. Exenatid findes til injektion enten 2 gange daglig eller 1 gang ugentlig, mens liraglutid skal injiceres 1 gang daglig. Lixisenatid er til injektion 1 gang daglig.

Til patienter, for hvem et vægttab er centralt i behandlingen, anføres GLP-1 analogerne i Guidelines for type 2-diabetes som et muligt 2. valg, hvis metformin ikke tåles, eller behandlingsmålet ikke er opfyldt (6). GLP-1 analogerne er rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste (11).

I 2012 indløste godt 18.000 personer recept på et lægemiddel med indhold af en GLP-1 analog, heraf langt hovedparten på liraglutid. Lixisenatid blev først markedsført den 15. april 2013. De gennemsnitlig laveste behandlingspriser er 32,36 – 35,64 kr.

GLP-1 analogerne er betydeligt dyrere end de andre mulige 2. valg til behandling af type 2-diabetes fx DPP-4-hæmmerne. Vi mener derfor, at behandling med GLP-1 analogerne primært bør forbeholdes de patienter, der vil have særlig gavn af disse lægemidler. Det er fx patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med forskellige andre antidiabetika, eller svært overvægtige og dysregulerede patienter. Tal fra lægemiddelstatistikregistret viser, at af de godt 18.000 patienter, der i 2012 indløste recept på en GLP-1 analog, havde 71 % ikke forinden indløst recept på en DPP-4-hæmmer. Dette mener vi ikke er rationelt, da en større andel af patienterne efter vores vurdering bør forsøges behandlet med DPP-4-hæmmer før opstart af en GLP-1 analog.

På baggrund af ovenstående finder vi, at den behandlingsmæssige værdi af exenatid, liraglutid og lixisenatid kun står mål med prisen for de patienter, der er omfattet af den anbefalede klausul dvs. patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller hvor supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig. Derudover er det vigtigt, at behandlingen sker i kombination med metformin - med mindre dette ikke tåles - og eventuelt andre antidiabetika.

Ad 19.

Lægemidler med indhold af dapagliflozin

Dapagliflozin er godkendt til behandling af type 2-diabetes, bl.a. i kombination med andre lægemidler. Dapagliflozin tilhører en ny klasse af lægemiddelstoffer, der virker ved at hæmme reabsorptionen af glukose i nyrerne og dermed øge udskillelsen af glukose i urinen. Behandlingen medfører et lille vægttab, et lille blodtryksfald og risikoen for hypoglykæmi er lav. Derimod er der en forøget risiko for urinsinfektioner (13).

Dapagliflozin blev markedsført i december 2012 og er derfor ikke omtalt i de forskellige behandlingsvejledninger. Behandlingsprisen er 15,90 kr.

Vi henviser til vores indstilling om generelt tilskud til dapagliflozin af 27. juni 2012, hvori vi vurderer, at for dapagliflozin står prisen i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når det stilles overfor behandling med fx en DPP-4-hæmmer. Det mener vi fortsat gør sig gældende og indstiller derfor, at dapagliflozin bevarer generelt tilskud.

Afsluttende bemærkninger

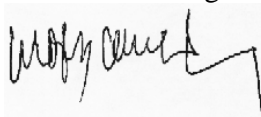
Vi har i vores drøftelser lagt vægt på, at det for den behandlende læge umiddelbart skal være muligt at sammensætte en behandling, der passer til den enkelte patient og at justere behandlingen efter behov. Diabetesbehandling - og i særlig grad insulinbehandling - er en meget individualiseret behandling, og det er vores opfattelse, at vi med denne indstilling både kan tilgodese dette forhold og samtidig medvirke til, at behandlingen bliver mere rationel.

Ifølge indstillingen vil de fleste antidiabetika fortsat have generelt tilskud, mens de antidiabetika, som på grund af deres højere pris ikke i alle tilfælde er et rationelt valg, foreslås klausuleret til de patienter, som vil have mest gavn af behandlingen. Vi forventer, at et klausuleret tilskud ikke mindst fremadrettet kan sikre en mere rationel behandling med GLP-1 analoger. Hvad angår insulinerne, mener vi, at det som udgangspunkt er mest rationelt at behandle med de billigste inden for de enkelte grupper.

Såfremt Sundhedsstyrelsen vælger at følge vores indstilling, opfordrer vi til at gennemføre ændringerne på et for patienter, læger og apoteker hensigtsmæssigt tidspunkt og under hensyn til, at patienter og læger får mulighed for at tage stilling til den fremtidige behandling. Vi anbefaler også, at Sundhedsstyrelsen følger forbruget af de af revurderingen omfattede lægemidler.

For de få lægemidler, for hvilke vi foreslår at det generelle tilskud bortfalder, vil det være muligt at søge om enkelttilskud.

På nævnets vegne



Mogens Laue Friis
Formand

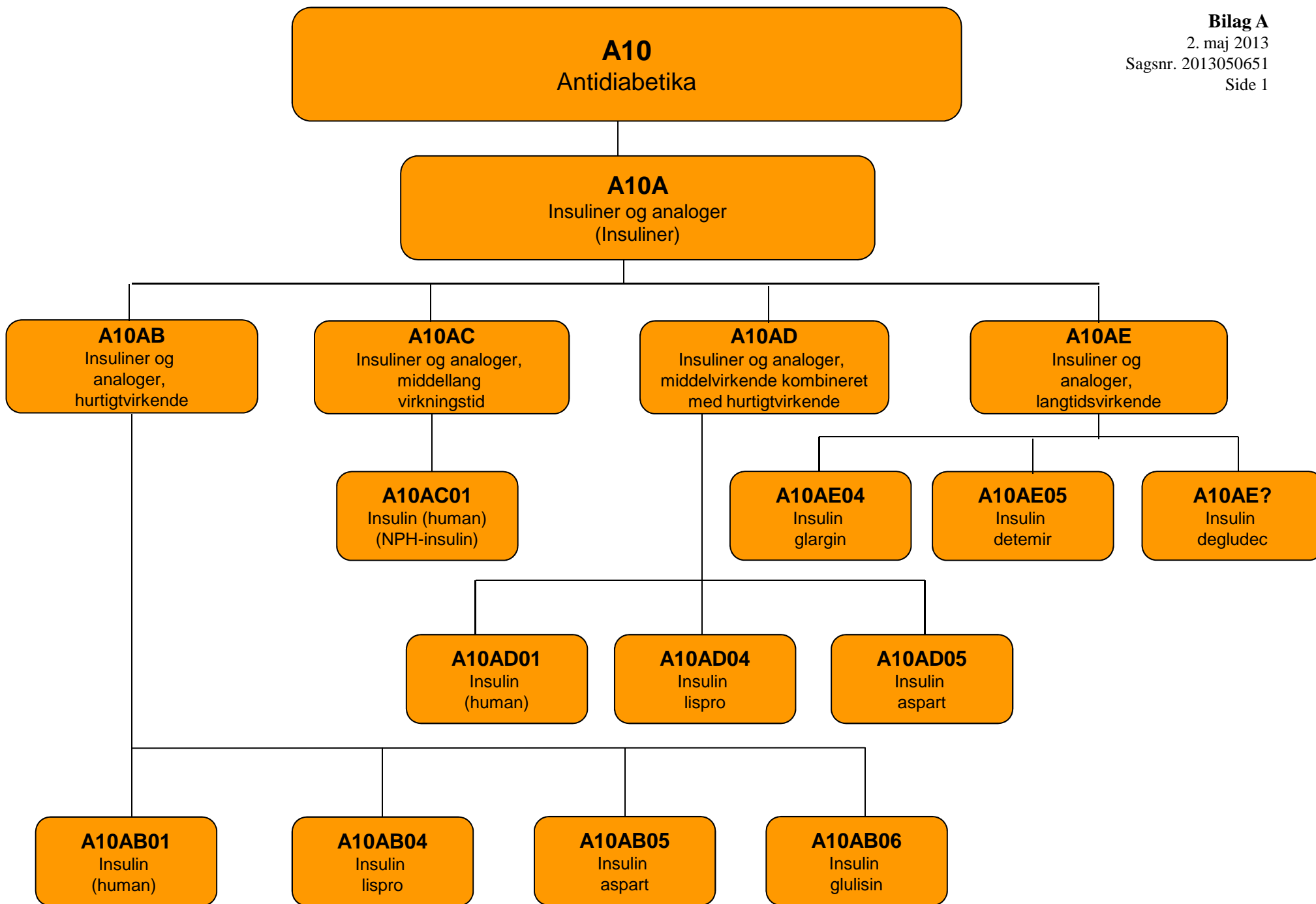
Bilag

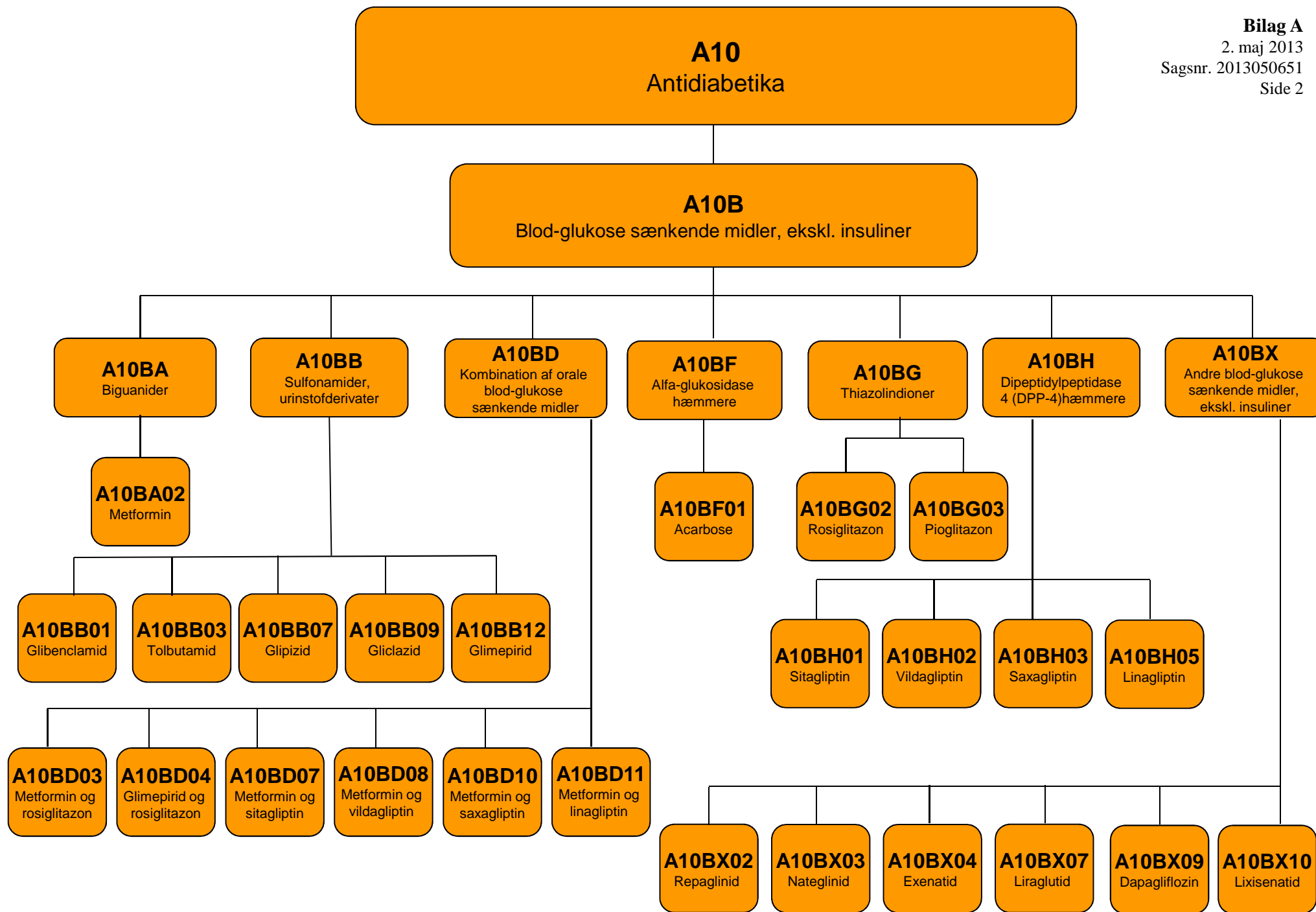
- A. Grafisk oversigt af 2. maj 2013 over ATC-gruppe A10, antidiabetika.
- B. Oversigt af 2. maj 2013 over antidiabetika i ATC-gruppe A10 med angivelse af de godkendte indikationer, lægemiddelnavne, lægemiddelformer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus og forbrug i perioden 2008-2012.
- C. Prisoversigt af 2. maj 2013 for antidiabetika i ATC-gruppe A10.
- D. Kommentarer til høringssvar af 2. maj 2013.

Referencer

1. Statens Serum Institut. Lægemiddelstatistikregistret. <http://www.medstat.dk/>
2. Sundhedsstyrelsen. Kort om diabetes. <http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Diabetes.aspx>
3. Diabetesforeningen. Diabetes kort fortalt. http://www.diabetes.dk/Rundt_om_diabetes/Diabetes_i_tal/Diabetes_i_Danmark/Diabetes_kort_fortalt.aspx
4. Dansk Lægemiddel Information A/S. pro.medicin.dk. <http://pro.medicin.dk>
5. Dansk Endokrinologisk Selskab m.fl. Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes, december 2009. <http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20DM%20type%201.pdf>
6. Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Institut for Rationel Farmakoterapi. Guidelines for type 2-diabetes, april 2011. <http://www.endocrinology.dk/PDF/DiabetesFolder.pdf>
7. Dansk Endokrinologisk Selskab m.fl. Kliniske retningslinier for behandling af Børn med Type 1 og Type 2 diabetes, december 2009. <http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20Diabetes%20hos%20boern%20og%20unge.pdf>
8. Sundhedsstyrelsen. Notat vedrørende behandling med insulinpumper, 27. januar 2012. http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Diabetes/Fokusomraader/Insulinpumper/Insulinpumper_27012012.ashx
9. Dansk Selskab for Almen Medicin. Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes, oktober 2012. http://www.dsam.dk/files/9/insulin_med_links.pdf
10. Institut for Rationel Farmakoterapi. National Rekommandationsliste, ATC-gruppe A10A – Insulin, 13. oktober 2011. http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc-gruppe_a10a_96_insulin_02.htm
11. Institut for Rationel Farmakoterapi. National Rekommandationsliste, ATC-gruppe A10B – Andre antidiabetika, 13. oktober 2011. http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc-gruppe_a10b_%96_andre_antidiabetika.htm
12. Lægemiddelstyrelsen. Polyfarmaci i diabetesbehandlingen, 13. august 2010. http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/Forbrugsanalyser/polyfarmaci_diabetes.asp

13. Sundhedsstyrelsen. Produktresuméer for de enkelte lægemidler. <http://www.produktresume.dk>
14. European Medicines Agency. EMA recommends new contra-indications and warnings for pioglitazon to reduce small increased risk of bladder cancer, 21 July 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001311.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1





Lægemidler i ATC-gruppe A10, Antidiabetika

Læsevejledning til skemaer nedenfor

Lægemidler: Det eller de lægemidler med indhold af indholdsstoffet eller indholdstofferne, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A10, Antidiabetika.

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af lægemidlet, som per den 29. april 2013 er eller har været markedsført.

Godkendt indikation: En sammenskrivning af den eller de godkendte indikationer, jf. de gældende produktresumeer for de enkelte lægemidler¹.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 63 i bekendtgørelse om recepter nr. 361 af 23. april 2012².

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

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

A10AB - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, HURTIGTVIRKENDE

A10AB01	Insulin (human)
	Actrapid injektionsvæske, opløsning Actrapid injektionsvæske, opløsning, hætteglas Actrapid Novolet injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Actrapid Penfill injektionsvæske, opløsning Actrapid Penfill injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Humulin Regular injektionsvæske Insuman Rapid injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Insuman Rapid injektionsvæske, opløsning, flerdosispen Insuman Rapid SoloStar injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus. Insuman Rapid kan også anvendes til behandling af hyperglykæmisk coma og ketoacidose samt til præ-, per- og postoperativ stabilisering af patienter med diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 12.741 2009: 11.663 2010: 10.414 2011: 6.753 2012: 5.178

¹ <http://www.produktresume.dk>

² <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=141515>

A10AB04	Insulin lispro
Lægemidler	Humalog injektionsvæske Humalog-Humaject injektionsvæske, opløsning Humalog KwikPen injektionsvæske Humalog Pen injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Behandling af voksne og børn med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af normal glukose homøostase. Humalog er også indiceret til initial stabilisering af diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 1.175 2009: 1.097 2010: 1.085 2011: 1.045 2012: 926

A10AB05	Insulin aspart
Lægemidler	Novorapid injektionsvæske, opløsning Novorapid FlexPen injektionsvæske, opløsning Novorapid Flex Touch injektionsvæske, opløsning Novorapid Novolet injektionsvæske, opløsning Novorapid Penfill injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne og unge og børn i alderen 2 til 17 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 18.890 2009: 20.976 2010: 23.560 2011: 27.951 2012: 29.818

A10AB06	Insulin glulisin
Lægemidler	Apidra injektionsvæske, opløsning Apidra injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Apidra OptiSet injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Apidra Solo Star injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud

Forbrug - antal personer i behandling	2008: 212 2009: 357 2010: 446 2011: 539 2012: 495
---------------------------------------	---

A10AC - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, MIDDELLANG VIRKNINGSTID

A10AC01	Insulin (human) (NPH-insulin)
Lægemidler	Humulin NPH injektionsvæske Humulin NPH KwikPen injektionsvæske Insulatard injektionsvæske, suspension Insulatard injektionsvæske, suspension, hætteglas Insulatard FlexPen injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard InnoLet injektionsvæske, suspension Insulatard InnoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard Penfill injektionsvæske, suspension Insulatard Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal injektionsvæske, suspension, flerdosispen
Godkendt indikation	Insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	A
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 32.212 2009: 28.273 2010: 25.674 2011: 23.448 2012: 22.327

A10AD - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, MIDDELVIRKENDE KOMBINERET MED HURTIGTVIRKENDE

A10AD01	Insulin (human)
Lægemidler	Insuman Comb 25 injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Comb 25 injektionsvæske, suspension, flerdosispen Mixtard 10/90 Pen injektionsvæske, suspension Mixtard 10 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 10 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 20/80 Pen injektionsvæske, suspension Mixtard 20 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 20 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 30 injektionsvæske, suspension, hætteglas Mixtard 30/70 injektionsvæske, suspension

	Mixtard 30/70 InnoLet injektionsvæske, suspension Mixtard 30/70 Penfill injektionsvæske, suspension Mixtard 30 InnoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 30 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 30 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 40/60 Penfill injektionsvæske, suspension Mixtard 40 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 40 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 50/50 Penfill injektionsvæske, suspension Mixtard 50 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 50 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 9.327 2009: 2.486 2010: 1.533 2011: 1.239 2012: 1.030

A10AD04	Insulin lispro
Lægemidler	Humalog Mix25 100 E/ml Pen injektionsvæske, suspension Humalog Mix50 100 E/ml Pen injektionsvæske, suspension Humalog Mix25 KwikPen injektionsvæske
Godkendt indikation	Behandling af patienter med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af normal glukose homøostase.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 181 2009: 155 2010: 123 2011: 122 2012: 90

A10AD05	Insulin aspart
Lægemidler	NovoMix 30 FlexPen injektionsvæske, suspension, fyldt pen NovoMix 30 Penfill, injektionsvæske, suspension NovoMix 50 FlexPen injektionsvæske, suspension, fyldt pen NovoMix 70 FlexPen, injektionsvæske, suspension
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 10-17 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i	2008: 15.967

behandling	2009: 20.026 2010: 19.024 2011: 17.954 2012: 17.051
------------	--

A10AE - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, LANGTIDSVIRKENDE

A10AE04	Insulin glargin
Lægemidler	Lantus injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Lantus OptiSet injektionsvæske, opløsning, enkelt dosisbeholder Lantus Solo Star injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 6.921 2009: 9.564 2010: 11.742 2011: 14.007 2012: 16.576

A10AE05	Insulin detemir
Lægemidler	Levemir injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Levemir injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og op efter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 11.987 2009: 15.263 2010: 16.610 2011: 17.498 2012: 17.925

A10AE?	Insulin degludec
Lægemidler	Tresiba 100 Flextouch injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Tresiba 100 Penfill injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Tresiba 200 Flextouch injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne.
Udleveringsgruppe	B

Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført d. 4.3.2013

A10BA - BIGUANIDER

A10BA02	Metformin
Lægemidler	Metformin "Actavis" filmovertrukne tabletter Metformin "Aurobindo" filmovertrukne tabletter Metformin "Bluefish" filmovertrukne tabletter Metformin "Orifarm" filmovertrukne tabletter Metformin "Pfizer" filmovertrukne tabletter Metformin "Sandoz" filmovertrukne tabletter Metformin "Stada" filmovertrukne tabletter Metformin "Teva" filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type-2 diabetes mellitus, især hos overvægtige patienter, når diætstyring og motion alene ikke resulterer i tilstrækkelig glykæmisk kontrol. 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	2008: 103.364 2009: 117.594 2010: 132.730 2011: 150.282 2012: 162.446

A10BB - SULFONAMIDER, URINSTOFDERIVATER

A10BB01	Glibenclamid
Lægemidler	Hexaglucon tabletter
Godkendt indikation	Stabil, ikke-insulinkrævende diabetes mellitus, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 6.647 2009: 5.761 2010: 4.825

	2011: 3.962 2012: 3.224
--	----------------------------

A10BB03	Tolbutamid
Lægemidler	Arcosal tabletter
Godkendt indikation	Stabil, ikke insulinkrævende diabetes mellitus, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 1.457 2009: 1.237 2010: 1.036 2011: 835 2012: 649

A10BB07	Glipizid
Lægemidler	Glibenese tabletter Mindiab tabletter Minodiab tabletter
Godkendt indikation	Stabil type 2-diabetes, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 4.301 2009: 3.729 2010: 3.222 2011: 2.605 2012: 2.121

A10BB09	Gliclazid
Lægemidler	Diamicon Uno tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "2care4" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "A-Pharma" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Krka" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Stada" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Teva" tabletter med modificeret udløsning
Godkendt indikation	Ikke-insulinkrævende diabetes (type 2) hos voksne, når kostomlægning, motion og vægtreduktion alene ikke er tilstrækkeligt til at genoprette blod-sukkerbalancen.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud

Forbrug - antal personer i behandling	2008: 6.793 2009: 6.386 2010: 5.956 2011: 5.512 2012: 5.081
---------------------------------------	---

A10BB12	Glimepirid
Lægemidler	Amaryl tabletter Glimepirid "1A Farma" tabletter Glimepirid "Actavis" tabletter Glimepirid "BMM Pharma" tabletter Glimepirid "KRKA" tabletter Glimepirid "Sandoz" tabletter Glimepirid "Stada" tabletter Glimepirid "Teva" tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus, hvor kostregulering, motion og vægtreduktion alene ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 44.243 2009: 43.282 2010: 42.217 2011: 39.186 2012: 34.923

A10BD - KOMBINATION AF ORALE BLOD-GLUKOSE SÆNKENDE MIDLER

A10BD03	Metformin og rosiglitazon Markedsføringstilladelsen er suspenderet
Lægemidler	Avandamet filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus 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 triple-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 3.273 2009: 2.915 2010: 2.441 2011: 85 2012: 0

A10BD04	Glimepirid og rosiglitazon Markedsføringstilladelsen er suspenderet
Lægemidler	Avaglim filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	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	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 14 2009: 18 2010: 14 2011: 0

A10BD07	Metformin og sitagliptin
Lægemidler	Janumet filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til 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. triple kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof. • Som triple kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferatoraktiveret receptor-gamma (PPARγ)-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 PPARγ-agonist. • Som tillægsbehandling til insulin (dvs. triple 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.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 519 (Markedsført d. 11.8.2008) 2009: 1.904 2010: 3.093 2011: 4.274 2012: 5.120

A10BD08	Metformin og vildagliptin
Lægemidler	Eucreas filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af patienter med type 2-diabetes mellitus, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med den maksimalt tolererede dosis oral metformin, eller som allerede behandles med kombinationen af vildagliptin og metformin i form af separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 410 (Markedsført d. 21.4.2008) 2009: 1.769 2010: 3.668 2011: 5.370 2012: 6.617

A10BD10	Metformin og saxagliptin
Lægemidler	Komboglyze filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter på 18 år og derover med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes på deres maksimalt tålte dosis af metformin alene eller hos patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af saxagliptin og metformin som separate tabletter. I kombination med insulin (dvs. tripelbehandling) som supplement til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter i alderen 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus, hvor insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført d. 18.3.2013

A10BD11	Metformin og linagliptin
Lægemidler	Jentaducto filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling 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 voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på deres maksimalt tolererede dosis metformin alene, eller hos de patienter, der allerede er i behandling med en kombination af linagliptin og metformin. • I kombination med et sulfonylurinstof (dvs. tripel kombinationsbe-

	handling) som supplement til diæt og motion hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på deres maksimalt tolererede dosis metformin og et sulfonylurinstof.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2012: 4 (Markedsført d. 1.10.2012)

A10BF - ALFA-GLUKOSIDASE HÆMMERE

A10BF01	Acarbose
Lægemidler	Glucobay tabletter
Godkendt indikation	Diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 567 2009: 478 2010: 416 2011: 351 2012: 319

A10BG - THIAZOLINDIONER

A10BG02	Rosiglitazon Markedsføringstilladelsen er suspenderet
Lægemidler	Avandia filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes: <ul style="list-style-type: none"> • Som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> – til voksne (særligt overvægtige voksne), som er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og ved motion, og for hvem metformin er et uhensigtsmæssigt behandlingsvalg på grund af kontraindikationer eller intolerans. • Som kombinationsbehandling <ul style="list-style-type: none"> – med metformin, til voksne (særligt overvægtige voksne) med insufficient glykæmisk kontrol trods maksimal tolereret dosis af monoterapi med metformin. – et sulfonylurinstof (SU), kun til voksne med insufficient glykæmisk kontrol trods monoterapi med et sulfonylurinstof, og som har udvist intolerance over for metformin eller for hvem metformin er kontraindiceret. • Som tripel-kombinationsbehandling med <ul style="list-style-type: none"> – metformin og et sulfonylurinstof, til voksne (særligt overvægtige voksne) med insufficient glykæmisk kontrol trods kombinationsbehandling

Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 1.021 2009: 936 2010: 851 2011: 0

A10BG03	Pioglitazon
Lægemidler	Actos tabletter Pioglitazon "Orion" tabletter
Godkendt indikation	<p>Behandling af type 2-diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Som monoterapi: <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. • Som oral kombinationsbehandling, sammen med <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. • Som triple oral kombinationsbehandling, sammen med <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. <p>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>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 351 2009: 381 2010: 253 2011: 309 2012: 252

A10BH – DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4 (DPP-4) HÆMMERE

A10BH01	Sitagliptin
Lægemidler	Januvia filmovertrukne tabletter

Godkendt indikation	<p>Til voksne patienter med type 2-diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 hensigtsmæssig pga. kontraindikationer eller intolerance. • Som dual oral behandling 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 hensigtsmæssig pga. af kontraindikationer eller intolerance. – en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPARγ)-agonist (dvs. et glitazon), når anvendelse af en PPARγ-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus PPARγ-agonisten alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. • Som triple oral behandling 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 PPARγ-agonist og metformin, når anvendelse af en PPARγ-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. <p>Sitagliptin er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (med eller uden metformin), når diæt og motion plus stabil dosering af insulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	100 mg: Generelt tilskud 25 og 50 mg: Ikke generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 6.262 2009: 7.193 2010: 8.226 2011: 9.227 2012: 9.716

A10BH02	Vildagliptin
Lægemidler	Galvus tabletter

Godkendt indikation	<p>Behandling af type 2-diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> – hos patienter, som er utilstrækkeligt kontrolleret med diæt og motion alene, og for hvem metformin ikke er egnet på grund af kontraindikationer eller intolerans. • Som oral terapi kombineret med <ul style="list-style-type: none"> – metformin hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi trods af maksimalt tolereret dosis metformin. – et sulfonylurinstof hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af maksimalt tolereret dosis sulfonylurinstof, og til hvem metformin ikke er egnet på grund af kontraindikationer eller intolerans. – et glitazon hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol, og til hvem et glitazon er egnet.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 63 (Markedsført d. 21.04.2008) 2009: 487 2010: 976 2011: 1.350 2012: 1.687

A10BH03	Saxagliptin
Lægemidler	Onglyza filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter, der er 18 år eller ældre, med type 2-diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i kombination med metformin, når metformin sammen med motion og diæt ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. • i kombination med sulfonylurinstof, når sulfonylurinstof sammen med motion og diæt ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af metformin ikke anses for velegnet. • i kombination med thiazolidindion, når thiazolidindion sammen med motion og diæt ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af thiazolidindion anses for at være hensigtsmæssig. • i kombination med insulin (med eller uden metformin), når dette alene sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2009: 32 (Markedsført d. 2.11.2009) 2010: 808 2011: 1.414 2012: 1.487

A10BH05	Linagliptin
Lægemidler	Trajenta filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus: som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> • til patienter, der ikke er tilstrækkelig kontrolleret med diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssig pga intolerans eller kontraindiceret pga nedsat nyrefunktion. som kombinationsterapi <ul style="list-style-type: none"> • i kombination med metformin, når metformin sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. • i kombination med et sulfonylurinstof og metformin, når disse præparater sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2011: 42 (Markedsført d. 3.10.2011) 2012: 425

A10BX - ANDRE BLOD-GLUKOSE SÆNKENDE MIDLER, EKSKL. INSULINER

A10BX02	Repaglinid
Lægemidler	NovoNorm tabletter
Godkendt indikation	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 type 2-diabetes mellitus, 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
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 1.724 2009: 1.509 2010: 1.349 2011: 1.121 2012: 940

A10BX03	Nateglinid
----------------	-------------------

Lægemidler	Starlix filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Som kombinationsbehandling med metformin til patienter med utilstrækkelig kontrolleret type 2 diabetes på trods af en maksimal tolerabel dosis af metformin alene.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført frem til d. 10.5.2004

A10BX04	Exenatid
Lægemidler	Byetta injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Bydureon pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus i kombination med: <ul style="list-style-type: none"> • 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 tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 1.184 2009: 1.848 2010: 1.066 2011: 565 2012: 609

A10BX07	Liraglutid
Lægemidler	Victoza injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus med det formål at opnå glykæmisk kontrol. I kombination med: <ul style="list-style-type: none"> • Metformin eller sulfonylurinstof til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af maksimal tolereret dosis ved monoterapi med metformin eller sulfonylurinstof. • Metformin og sulfonylurinstof eller metformin og et thiazolidinedion til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af kombinationsterapi med to stoffer.

Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2009: 1.619 (Markedsført d. 27.07.2009) 2010: 9.404 2011: 14.711 2012: 17.807

A10BX09	Dapagliflozin
Lægemidler	Forxiga filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Indiceret til voksne personer på 18 år eller ældre med type 2-diabetes melitus for at forbedre den glykæmiske kontrol, som: <ul style="list-style-type: none"> • monoterapi: når diæt og motion alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance. • tillægsbehandling (kombinationsbehandling): i kombination med andre glukosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2012: 20 (Markedsført d. 10.12.2012)

A10BX10	Lixisenatid
Lægemidler	Lyxumia injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	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 tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført d. 15.4.2013

Prisoversigt for antidiabetika i ATC-gruppe A10

Behandlingspriserne er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemedelstyrelsens retningslinjer af 4. juli 2006 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Gennemsnitlig laveste behandlingspris, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 18/2-2013 til 29/4-2013)

Pris for insulin detemir er prisen per 29. april 2013, da der er sket prisreduktion i perioden.

Pris for metformin + saxagliptin er fra 18. marts 2013, hvor det blev markedsført. Pris for lixisenatid er fra 15. april 2013, hvor det blev markedsført.

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.)
A10AB Insuliner og analoger til injektion, hurtigtvirkende						
A10AB01	Insulin (human)	40 IE ^{2,7}	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,34	6,54
		40 IE ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 IE/ml	22,67 21,99	9,07 8,80
A10AB04	Insulin lispro	40 E ^{2,7}	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,55	10,22
		40 E ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	26,59 31,04	10,64 12,42
A10AB05	Insulin aspart	40 E ^{2,7}	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,63	10,25
		40 E ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	27,69 32,88	11,08 13,15
A10AB06	Insulin glulisin	40 E ^{2,7}	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,46	10,18
		40 E ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	24,57 24,57	9,83 9,83
A10AC Insuliner og analoger til injektion, middellang virkningstid						
A10AC01	Insulin (human)	40 IE ^{2,7}	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,34	6,54
	(NPH-insulin)	40 IE ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 IE/ml	22,54 27,79	9,02 11,12
A10AD Insuliner og analoger til injektion, middelvirkende kombineret med hurtigtvirkende						
A10AD01	Insulin (human)	40 IE ^{2,7}	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,92	6,77
		40 IE ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 IE/ml	22,29 27,79	8,92 11,12
A10AD04	Insulin lispro	40 E ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	31,01	12,40
A10AD05	Insulin aspart	40 E ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	28,24 34,21	11,30 13,68
A10AE Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende						
A10AE04	Insulin glargin	40 E ^{2,7}	Inj.væske, cyl.amp./pen	100 E/ml	35,16 35,58	14,06 14,23
		40 E ^{2,7}	Inj.væske, endos.	100 E/ml	48,23	19,29
A10AE05	Insulin detemir	40 E ^{2,7}	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	35,61 35,61	14,24 14,24
A10AE?	Insulin degludec	40 E ²	Inj.væske	100 200 E/ml	61,08 121,69	24,43 24,34

A10BA Biguanider						
A10BA02	Metformin	2000 mg ^{3,8}	Tabletter	1000 mg	0,62	1,24
A10BB Sulfonamider, urinstofderivater						
A10BB01	Glibenclamid	3,5 mg ⁸	Tabletter	3,5 mg	1,25	1,25
A10BB03	Tolbutamid	1000 mg ^{3,8}	Tabletter	500 mg	1,26	2,52
A10BB07	Glipizid	5 mg ⁸	Tabletter	5 mg	0,82	0,82
A10BB09	Gliclazid	30 mg ⁸	Tabletter m. mod. udløsning	30 mg	1,49	1,49
A10BB12	Glimepirid	1 mg ⁸	Tabletter	1 mg	0,48	0,48
A10BD Kombination af orale blod-glukose sænkende midler						
A10BD07	Metformin + sitagliptin	2000+100 mg ^{3,8}	Tabletter	1000+50 mg	7,19	14,38
A10BD08	Metformin + vildagliptin	2000+100 mg ^{3,8}	Tabletter	1000+50 mg	7,73	15,46
A10BD10	Metformin + saxagliptin	2000+5 mg ³	Tabletter	1000+2,5 mg	7,59	15,18
A10BD11	Metformin + linagliptin	2000+5 mg ³	Tabletter	1000+2,5 mg	7,42	14,84
A10BF Alfa-glukosidase hæmmere						
A10BF01	Acarbose	150 mg ^{4,8}	Tabletter	50 mg	1,37	4,11
A10BG Thiazolidioner						
A10BG03	Pioglitazon	45 mg ⁸	Tabletter	15 30 mg	9,57 14,16	28,71 21,24
A10BH Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) hæmmere						
A10BH01	Sitagliptin	100 mg ⁸	Tabletter	100 mg	14,40	14,40
A10BH02	Vildagliptin	100 mg ^{3,8}	Tabletter	50 mg	8,84	17,68
A10BH03	Saxagliptin	5 mg ⁸	Tabletter	5 mg	15,16	15,16
A10BH05	Linagliptin	5 mg ⁵	Tabletter	5 mg	14,09	14,09
A10BX Andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner						
A10BX02	Repaglinid	3 mg ^{4,8}	Tabletter	1 mg	2,21	6,63
A10BX03	Nateglinid		Tabletter	udgået i 2004		
A10BX04	Exenatid	20 µg ^{3,8}	Inj. væske opl. pen	10 µg	16,18	32,36
		2 mg ^{6,8}	Inj. væske, susp, depot	2 mg	249,46	35,64
A10BX07	Liraglutid	1,2 mg ⁸	Inj. væske, opl., pen	6 mg/ml	511,93 ⁹	34,13
A10BX09	Dapagliflozin	10 mg ⁵	Filmovertrukne tabletter	10 mg	15,9	15,90
A10BX10	Lixisenatid	20 µg ⁵	Inj. væske opl. pen	20 µg	33,93	33,93

Noter/forklaringer:

1	Medmindre andet er angivet, kan der doseres én gang dagligt
2	Doseres individuelt
3	Doseres 2 gange daglig
4	Doseres 3 gange daglig
5	Dosis fra produktresumeeet
6	Doseres en gang ugentligt
7	DDD
8	Ækvieffektiv dosis fra den Nationale Rekommandationsliste
9	Pris for 3 ml

Kommentarer til hørings svar

Vores forslag af 9. juli 2012, 4. januar 2013 og 12. marts 2013 til indstilling til tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes har været i høring hos berørte virksomheder, relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger, Lægeforeningen, PLO, Danmarks Apotekerforening samt JDRF - Fonden for diabetesforskning. Der var høringsfrist henholdsvis den 1. november 2012, den 8. februar 2013 og den 5. april 2013.

Vi har modtaget henholdsvis 9, 8 og 8 hørings svar, som vi har læst med stor interesse. Hørings svarene kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside¹²³. Vi har drøftet og vurderet hørings svarene på vores møder den 20. november 2012, den 18. december 2012, den 26. februar 2013 og den 23. april 2013 og har som konsekvens heraf af to omgange foretaget enkelte væsentlige ændringer i vores indstilling.

I dette notat kommenterer vi på en række af de forhold, der er kommet til udtryk i hørings svarene. Enkelte forhold er som følge af den ændrede indstilling ikke længere aktuelle.

Langtidsvirkende insulinanaloger

Forbrug

Flere parter er uenige i, at forbruget af de langtidsvirkende insulinanaloger ikke er rationelt. Det anføres bl.a., at antallet af nye patienter i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog i 2011 var tæt på samme niveau som før, det generelle tilskud blev tildelt i 2007, samt at forbrugsudviklingen siden 2007 har været stort set som antaget i ansøgningen om generelt tilskud til Levemir fra 2007.

Vi mener, at forbrugsudviklingen af de langtidsvirkende insulinanaloger siden 2007 samlet set ikke har været rationel. Da vi i 2007 indstillede de langtidsvirkende insulinanaloger til generelt tilskud, skete det i forventning om, at de ville blive brugt til de patienter, der var omfattet af de dengang gældende vejledende kriterier for enkelttilskud, dvs. patienter, som havde været forsøgt men ikke kunne behandles med NPH-insulin. Det har siden vist sig, at mange patienter (63 % i 2012) sættes i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog uden tidligere at have været i behandling med NPH-insulin, hvilket vi ikke mener er rationelt. Antallet af nye brugere steg med over 100 % fra 2007 til 2008, hvorefter det er faldet lidt igen fra 2009-2011, men det er stadig betydeligt højere i 2011 end i 2007 (2.948 nye brugere i 2007 og 5.244 i 2011).

Ved ansøgning om generelt tilskud til et lægemiddel, skal virksomheden medsende oplysninger om det forventede forbrug af lægemidlet de første 5 år. Når vi i den forbindelse indstiller et lægemiddel til generelt tilskud, er det ikke ensbetydende med, at vi har vurderet, at den af ansøger forventede forbrugsudvikling vil være rationel.

Hypoglykæmi

En part mener, at det er mindre rationelt, at patienter først skal opleve tilfælde af hypoglykæmi, før de kan sættes i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog.

¹ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-mtns-forslag-til-indsti--d-diabetes>

² <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-medicintilskudsnaevnets---diabetes->

³ <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-medicintilskudsnaevnets--d-diabetes>

Vi mener fortsat, at det er mest rationelt som udgangspunkt at anvende NPH-insulin som basal-insulin, da det ikke er muligt at forudsige hvilke patienter, der vil få uacceptable tilfælde af hypoglykæmi ved denne behandling. Dertil kommer, at de langtidsvirkende insulinanaloger ikke eliminerer tilfælde af hypoglykæmi men kan reducere antallet af dem.

Dette synspunkt understøttes af anbefalinger i den nyligt udkomne kliniske vejledning for almen praksis ”Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes” udgivet af Dansk Selskab for Almen Medicin, hvori det anføres:

”Som udgangspunkt kan flertallet af patienter behandles med det relativt billige humane insulin, mens de relativt dyre insulinanaloger kan forbeholdes udvalgte patienter.”

Vi bemærker, at denne problemstilling ikke længere i samme omfang er aktuel med den ændrede indstilling for insulin detemir og insulin glargin.

Forenklet økonomisk sammenligningsgrundlag

En part anfører, at vores indstilling bygger på et forenklet økonomisk sammenligningsgrundlag, idet der kun medtages lægemiddelomkostninger. Der henvises bl.a. til et dansk registerstudie med patienter i behandling med henholdsvis en langtidsvirkende insulinanalog og NPH-insulin i 2005 samt flere tyske studier, hvori det vises, at de samlede behandlingsomkostninger ved behandling med langtidsvirkende insulinanalog er de samme eller lavere sammenlignet med behandling med NPH-insulin.

Vi mener ikke, at det omtalte danske studie kan anvendes til at dokumentere, at der generelt skulle være lavere behandlingsomkostninger for patienter i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog i forhold til patienter i behandling med NPH-insulin. Studiet bygger på data fra 2005, hvor de langtidsvirkende insulinanaloger langt overvejende blev brugt til patienter, der havde forsøgt behandling med NPH-insulin, og som ikke kunne behandles med dette. Det er netop disse patienter, der er omfattet af vores tidligere forslag til tilskudsklausul, og som vi mener det er rationelt at behandle med analog insulin. Vi har ikke inddraget de tyske studier, da det ikke nærmere er beskrevet, på hvilken måde resultaterne kan relateres til danske forhold.

Dosisækvivalens

En part anfører, at det ikke er retvisende for basal-insulinerne at anvende DDD-baserede behandlingspriser per dag, da studier viser, at der ikke anvendes den samme gennemsnitlige dosis af de forskellige lægemidler.

Vi har gennemgået de studier, der kan belyse dosisækvivalens-forholdet mellem NPH-insulin, insulin glargin og insulin detemir for henholdsvis type 1-diabetes og type 2-diabetes.

For type-1 diabetes har vi gennemgået to studier⁴, der sammenligner insulin detemir med insulin glargin. Det ene studie viser ikke en statistisk signifikant forskel i slutdosis, mens det andet viser en forskel på 0,12 enhed/kg mere detemir end glargin. Der er ikke større studier, der kan belyse dosisforholdene i forhold til NPH-insulin.

For type-2 diabetes har vi gennemgået to reviews⁵, hvoraf det ene ser på detemir og glargin og det andet på både NPH-insulin, detemir og glargin. Begge reviews finder, at der anvendes mere detemir end glargin, men der er heterogenitet mellem de inkluderede studier. Der blev ikke fundet signifikant forskel

⁴ Heller S et al. Clin Therapeutics 2009;31:2086. Pieber TR et al. Diabet Med 2007;24:635.

⁵ Swinnen SG et al. The Cochrane library 2011. Jensen MG et al. Expert Opin Pharmacother 2010;11:2027.

mellem dosis af NPH-insulin og glargin, mens man fandt, at der anvendes mere detemir end NPH-insulin. Også her var der heterogenitet mellem de inkluderede studier.

På baggrund af ovenstående mener vi ikke, det er muligt at angive et mere præcist dosisækvivalensforhold, som kan anvendes i alle kliniske situationer, end det klassiske enhed-til-enhed system.

GLP-1 analoger

En part anfører, at liraglutid har den største HbA1c-sænkende effekt sammenlignet med DPP-4-hæmmere og SGLT-2-klassen samt giver størst sandsynlighed for at opnå et kombineret endemål af god metabolisk kontrol uden hypoglykæmi og uden vægtøgning i forhold til bl.a. DPP-4-hæmmere og sulfonylurinstoffer. Det nævnes endvidere, at ved en behandlingsalgoritme, hvor patienterne først skal behandles med et sulfonylurinstof og derefter en DPP-4-hæmmer før behandling med en GLP-1 analog, vil 76 % alligevel ende som kandidater til en GLP-1 analog. Denne behandlingsalgoritme vil derfor medføre, at behandlingsmålene forsinkes, og der henvises til resultater fra opfølgingsperioden på UKPDS-studiet⁶, der viste, at patienter, der i starten fik konventionel behandling, stadig 10 år efter studiets afslutning havde højere dødelighed end de metforminbehandlede trods samme HbA1c i opfølgingsperioden.

Vi er opmærksomme på, at bl.a. "Guidelines for type 2-diabetes" anfører visse forskelle på GLP-1 analoger, DPP-4-hæmmere og sulfonylurinstoffer i forhold til effekt på glukoseniveau, risiko for hypoglykæmi og vægtpåvirkning. Det anerkender vi i vores indstilling ved at foreslå, at tilskuddet til GLP-1 analogerne klausuleres til patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller hvor supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.

Vi mener fortsat, at det ikke er rationelt, at 71 % af patienterne ikke har været i behandling med en DPP-4-hæmmer, før de behandles med en GLP-1 analog, da der er store forskelle i behandlingspriserne, og en del patienter vil kunne behandles med en DPP-4-hæmmer. Vi mener ikke, man kan bruge resultaterne fra opfølgingsperioden på UKPDS-studiet til at dokumentere, at en behandlingsalgoritme med en DPP-4-hæmmer før en GLP-1 analog - for de patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol på DPP-4-hæmmeren - vil medføre bl.a. højere dødelighed på langt sigt. Denne vurdering bygger vi på, at interventionsperioden i UKPDS-studiet i gennemsnit var på 10 år, og der var tale om nydiagnosticerede patienter. DPP-4-hæmmere og GLP-1 analoger bliver kun sjældent anvendt til nydiagnosticerede patienter, og vi opfordrer lægerne til at følge "Guidelines for type 2-diabetes", der for DPP-4 hæmmerne anfører, at hvis HbA1c faldet er mindre end 0,5 % efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres. Derved mindskes risikoen for at forsinke en opnåelse af behandlingsmålene.

En part har foreslået, at det indføres i tilskudsklausulen, at tidligere tillægsbehandling til metformin kun skal have været af 3-6 måneders varighed. Det mener vi ikke er hensigtsmæssigt, da formålet med tilskudsklausulen er at tilskynde til en rationel lægemiddelbehandling, og en tilskudsklausul er ikke en behandlingsvejledning. Dertil kommer, at der som nævnt er anbefalinger i "Guidelines for type 2-diabetes" omkring seponering ved utilstrækkelig effekt.

En part anfører, at der reelt er en forskel i behandlingsprisen mellem exenatid og liraglutid på 14 %, da liraglutid i praksis i gennemsnit anvendes i højere doser end den ækvieffektive dosis på 1,2 mg. Det anføres, at det derfor er mest rationelt at behandle med exenatid. Derudover fremfører en part, at

⁶ UK Prospective Diabetes Study (http://www.dtu.ox.ac.uk/ukpds_trial/index.php)

exenatid til injektion en gang ugentligt adskiller sig fra de øvrige GLP-1 analoger og bør bevare generelt tilskud.

Vi mener generelt, at det er mest rationelt at behandle med de billigste lægemidler med ligeværdig effekt og bivirkningsprofil. Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, anvender vi de ækvieffektive doser til at beregne den gennemsnitlig laveste behandlingspris for de forskellige lægemidler. For GLP-1 analogerne mener vi ikke, der er tilstrækkelig dokumentation for at anvende et andet dosisforhold. Derudover finder vi ikke, der er dokumentation for, at exenatid til injektion en gang ugentligt adskiller sig væsentligt fra de øvrige GLP-1 analoger.

Acarbose

En part mener med henvisning til den begrænsede anvendelse og lave behandlingspris, at acarbose fortsat bør have generelt tilskud.

Som beskrevet i vores indstilling mener vi ikke, at acarbose opfylder kriterierne for generelt eller generelt klausuleret tilskud. For de få patienter, der har god gavn af acarbose, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, kan lægen ansøge om enkelttilskud.

Præparatskifte

En part anfører, at det bør tydeliggøres i indstillingen, at klausulerne for de langtidsvirkende insulinanaloger (der var foreslået tidligere) og GLP-1 analogerne kun virker fremadrettet.

Vi skriver i indstillingen, at beslutningen om et behandlingsskifte for velbehandlede patienter bør bero på lægens samlede vurdering af forholdene omkring den enkelte patient, hvilket afspejles af vores forslag til tilskudsklausul. Vi forventer, at en del patienter vil kunne skifte behandling uden problemer.

Prissammenligninger

En part anfører, at det er forskelsbehandling, når vi for de fleste lægemidler anvender den gennemsnitlig laveste enhedspris over 6 prisperioder, mens vi for et enkelt lægemiddel har anvendt en dagsaktuel pris.

Som hovedregel anvender vi den gennemsnitlig laveste enhedspris over 6 prisperioder til vores beregninger af behandlingspris. Hvis der undervejs i revurderingsprocessen foretages prisændringer med relation til den igangværende revurdering – som det er sket flere gange i denne revurdering – anvender vi den nye pris i vores beregninger af behandlingspris. Det finder vi naturligt, da vi forudsætter, at den nye pris vil være gældende fremadrettet.

Prisændringer og tilskudsstatus

Flere parter anfører, at der er uoverensstemmelse mellem det forhold, at priserne kan ændres hver 14. dag, hvorimod tilskudsstatus som udgangspunkt kun revurderes med års mellemrum.

Det er vilkårene med de lovgivningsmæssige rammer for vores arbejde. Vi vil opfordre Sundhedsstyrelsen til at følge priserne for de af revurderingen omfattede lægemidler, og vi vil foretage ad-hoc revurderinger, hvis der sker prisændringer af afgørende betydning.

Kompleksitet i tilskudssystemet

Det fremhæves i flere af høringssvarene, at de foreslåede tilskudsændringer vil medføre yderligere kompleksitet i tilskudssystemet, som i forvejen er svært for lægerne at administrere, samt at det er apotekernes erfaring, at en meget stor del af lægerne ikke rettidigt får taget stilling til den fremtidige behandling.

Vi er enige i, at man som udgangspunkt bør tilstræbe et så enkelt tilskudssystem som muligt. Det er dog samtidig vores klare opfattelse, at for at understøtte en rationel lægemiddelanvendelse ved på et lægefagligt grundlag at målrette tilskuddet til de patienter, som har mest nytte af lægemidlerne, er det nødvendigt at anvende forskellige typer af tilskud. Det kan, som det er tilfældet i andre lande vi normalt sammenligner os med, ske ved udførelsen af en tilskudsklausul. Det kan også ske ved muligheden for at søge enkelttilskud, ofte i henhold til vejledende kriterier.

Af hensyn til overskueligheden er det vigtigt, at lægernes elektroniske ordinationssystemer understøtter tilskudssystemet på bedst mulig vis ved tydeligt at vise lægemidlets tilskudsstatus og ordlyden af en eventuel tilskudsklausul i ordinationsøjeblikket. Det gør flertallet af lægepraksissystemerne i dag.

Hvis Sundhedsstyrelsen vælger at følge vores afgørelse, bør lægerne opfordres til at tage stilling til den fremtidige behandling, inden ændringerne træder i kraft.

Ikrafttrædelsestidspunkt og information

Flere parter opfordrer til, at der informeres grundigt og i god tid om eventuelle tilskudsændringer samt at ikrafttrædelsestidspunktet fastsættes, så lægerne gives mulighed for at sætte sig ind i ændringerne.

Såfremt Sundhedsstyrelsen vælger at følge vores indstilling, opfordrer vi til, at der tages højde herfor i forbindelse med fastsættelse af ikrafttrædelsestidspunkt og planlægning af informationsindsats.

Derudover anfører en part, at de foreslåede tilskudsændringer for sitagliptin, 25 og 50 mg bør træde i kraft hurtigst muligt, som det er praksis ved tildeling af generelt tilskud.

Såfremt Sundhedsstyrelsen vælger at følge vores indstilling på dette punkt, opfordrer vi til at overveje dette i forbindelse med fastsættelse af ikrafttrædelsestidspunktet for de foreslåede tilskudsændringer.

Konsekvensanalyse

Der opfordres i hørings svarene til, at der generelt i revurderingsprocessen indføres systematisk afdækning af konsekvenserne for de forskellige patientgrupper.

Vi mener, det kan være relevant at afdække konsekvenserne af en revurdering, men det er ikke en del af vores opgave at foretage en sådan konsekvensanalyse. Vi er bekendt med, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har besluttet at få udarbejdet en analyse af revurderingernes konsekvenser for patientbehandlingen og om muligt af bredere samfundsmæssige konsekvenser.