

## Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes (ATC-gruppe A10)

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 12. januar 2012 til 15. februar 2012 modtaget bidrag fra følgende:

- Boehringer Ingelheim Danmark A/S
- Bristol-Meyers Squibb og AstraZeneca (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)
- Dansk Endokrinologisk Selskab
- Danske Patienter
- Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Børne- og Ungdoms Diabetes
- Diabetesforeningen
- Eli Lilly Danmark A/S
- JDRF – Fonden for diabetesforskning
- MSD Danmark ApS
- Novo Nordisk Scandinavia AB – 3 bidrag
- Sanofi-aventis Denmark A/S

Lægemiddelstyrelsen, den 5. marts 2012

Lægemiddelstyrelsen  
Att: Medicintilskudsnevnet  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Boehringer Ingelheim  
Danmark A/S  
Prescription Medicine  
Public Affairs & Market Access

13. februar 2012

### Synspunkter vedrørende tilskuds-revurdering for lægemidler i ATC-gruppe A10

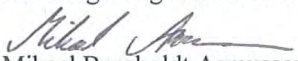
Boehringer Ingelheim Danmark markedsfører DPP-4 hæmmeren Trajenta<sup>®</sup> (linagliptin). Trajenta<sup>®</sup> er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus og blev tildelt generelt tilskud i forbindelse med lanceringen i oktober 2011. Boehringer Ingelheim opfordrer Medicintilskudsnevnet til at bevare det nuværende generelle tilskud til Trajenta<sup>®</sup>.

Boehringer Ingelheim Danmark  
Strødamvej 52  
DK-2100 København Ø  
Telefon +45 39 15 88 88  
Telefax +45 39 15 89 89  
www.boehringer-ingelheim.com

Trajenta<sup>®</sup> er en DPP-4 hæmmer med en unik farmakokinetisk profil. De kliniske undersøgelser med Trajenta<sup>®</sup> har dokumenteret sikkerhed og tolerabilitet sammenlignet med placebo hos patienter med type 2-diabetes, som ikke opnåede glykæmisk kontrol med et eller to orale antidiabetika samt hos behandlingsnaive patienter med type 2-diabetes. Trajenta<sup>®</sup> er vægtneutralt og associeret med en lav forekomst af hypoglykæmi. Det udskilles ikke renalt, og derfor er der ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er en enkel administration, idet præparatet gives én gang dagligt – samme dosis til alle patienter. Dette kan føre til at forbedre komplians hos patienter med type 2-diabetes.

Ved at bevare det generelle tilskud til DPP-4 hæmmerne – herunder Trajenta<sup>®</sup> – vil muligheden for individuel tilpasning af type 2-diabetes behandling bevares, således at behandlingsalternativerne efter metformin-behandling kan tilpasses den enkelte patient. Dette er også i overensstemmelse med de nyligt publicerede guidelines fra DSAM, DES og IRF. Trajenta er prissat med den laveste dagspris for gruppen af DPP-4 hæmmere markedsført i Danmark.<sup>1</sup>

Vi står til rådighed til besvarelse af eventuelle spørgsmål på telefon 3915 8888.

Med venlig hilsen  
Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
  
Mikael Bergholdt Asmussen  
Public Affairs & Market Access Director

<sup>1</sup> Priseme er aflæst i [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) per 13. februar 2012

# Onglyza (saxagliptin) reassessment document

**Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca**

**February 2012**

## Introduction

Onglyza was granted reimbursement in September 2009. In this reimbursement update document, the focus will be on:

- Clinical update on Onglyza (saxagliptin) in the period 2009 until today
- An overview of three published Cost-Effectiveness Analyses on Onglyza (saxagliptin) compared to other diabetes treatments.

## Publications

In a PubMed search we identified publications based on the following criteria:

Search term: Saxagliptin in title and/or abstract

Limited to: Published in 2009 or later

Number of publications: 124

## Clinical update

The 124 publications included were varied in type of publications. Some were clinical trials, while others were reviews. A selection of the most important publications is included in enclosed list of studies related to saxagliptin, however the full list is available and can be obtained by [REDACTED]

[REDACTED] Since saxagliptin has been granted marketing authorization in 2009, the SmPC has been updated several times. A 2.5 mg tablet has been approved for treatment of patients with moderate to severe renal impairment (ref 5 and 3). The indication has been extended to include treatment in combination with insulin with or without metformin (ref:17). [REDACTED]

- A systemic assessment of cardiovascular outcomes has been carried out across all eight randomized trials in the saxagliptin development program. The conclusion was that there is no increased risk of CV death/MI/stroke in the saxagliptin group. The review has important limitations, but overall it supports a potential reduction in CV events with saxagliptin. The hypothesis of CV protection with saxagliptin will be tested prospectively in a large randomized clinical outcome trial (SAVOR-TIMI) 53 study, evaluating saxagliptin compared with standard care in T2D patients with an increased risk of CV events. The design of the trial has been published (ref 2). [REDACTED]
- Saxagliptin has been evaluated in the elderly population. This has been done in a retrospective subgroup analysis of data from five randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 24-week, phase III

trials. In the five-study pooled population, 279 (16.6%) patients were at least 65 years old; 142 received saxagliptin 5 mg once-daily and 137 received placebo. Treatment groups were well-balanced for baseline characteristics within each study. In older patients, the HbA<sub>1c</sub> adjusted mean change from a baseline of 8.1% was  $-0.73 \pm 0.16\%$  (mean  $\pm$  SEM) with saxagliptin compared with  $-0.17 \pm 0.14\%$  for placebo from a baseline of 8.0%. Adverse event rates were similar with saxagliptin 5 mg once daily compared with placebo in older patients. The pooled subgroup analysis of saxagliptin 5 mg once daily monotherapy and add-on therapy trials demonstrated clinically relevant and significant efficacy for reducing HbA<sub>1c</sub> in older ( $\geq 65$  years) patients. Saxagliptin was well tolerated in older patients with a low incidence of hypoglycemia and no weight gain (ref 6).

- [REDACTED]
- Saxagliptin was also evaluated versus glipizide in a 52 week non- inferiority study. Saxagliptin plus metformin was well tolerated, provided a sustained HbA<sub>1c</sub> reduction over 52 weeks, and was non-inferior to glipizide plus metformin, with reduced body weight and a significantly lower risk of hypoglycemia (ref 7).
- A head to head study versus sitagliptin in combination with metformin was also conducted. Saxagliptin added to metformin therapy was effective in improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin alone; saxagliptin plus metformin was non-inferior to sitagliptin plus metformin, and was generally well tolerated (ref.8).
- Several reviews have been conducted. (ref 10 and 16).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Included in the study list are also the full publications of studies used for marketing authorization in 2009. (Ref: 15,14, 13, 12)

Safety: Since marketing authorization the SmPC has been updated in section 4.4. A new section on pancreatitis and hypersensitivity has been added.

### Health Economics Analyses

Among the identified publications, there were three Cost-Effectiveness Analyses; one Swedish, one German and one Polish. All three analyses showed favorable results for Onglyza compared to other diabetes treatments.

Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfält K, Henriksson M.

**Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden.**

Prim Care Diabetes. 2011 Oct 14. [Epub ahead of print]

**Abstract**

**AIM:**

The objective of this study was to investigate the cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®), a DPP-4 inhibitor, plus metformin compared with a sulphonylurea (SU) (Glipizide) plus metformin in Swedish patients not well controlled on metformin alone.

**METHODS:**

Data from a 52-week clinical trial comparing saxagliptin and glipizide in combination with metformin was used in a simulation model to estimate long term complications in a cohort of type 2 diabetes patients. The model estimates the incidence of microvascular and macrovascular complications, diabetes-specific mortality, all-cause mortality, and ultimately, costs and quality-adjusted life years (QALYs) associated with the investigated treatment strategies. Costs and QALYs were estimated for a lifetime time horizon.

**RESULTS:**

Compared with SU+metformin, the cost per QALY gained with saxagliptin+metformin is approximately SEK 91,000. Patients on saxagliptin+metformin gain 0.10 QALYs on average, at an incremental cost of around SEK 9500. The cost-effectiveness results were robust to various sensitivity analyses.

**CONCLUSIONS:**

This study demonstrates that, over a patient's lifetime, the addition of saxagliptin to metformin is associated with improvements in quality-adjusted life years compared with SU in patients with type 2 diabetes. Saxagliptin treatment is a cost-effective treatment alternative for type 2 diabetes in patients not well-controlled on metformin alone.

Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P.

**Cost Effectiveness of Saxagliptin and Metformin versus Sulfonylurea and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Germany: A Cardiff Diabetes Model Analysis.**

Clin Drug Investig. 2012 Jan 31. [Epub ahead of print]

**Abstract**

**Background:** The lack of adequate glycaemic control for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), especially with existing second-line therapies, represents an unmet medical need. Of the newer therapies, the incretin-based medicines, such as saxagliptin, look promising to consolidate second-line pharmacotherapy.

**Objective:** This study evaluates the long-term economic consequences of saxagliptin versus sulfonylurea (glipizide) as second-line therapy when used in combination with metformin after failure of monotherapy treatment with metformin, in patients with T2DM in Germany. **Methods:** A published discrete event simulation model with a fixed-time increment was used to model the effects of different treatment scenarios over a 40-year (life-) time horizon. Disease progression was modeled using evidence from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 68. The treatment sequence matched that of published German guidelines, and efficacy and safety data were derived from published sources. The model assumes that quality-adjusted life-years (QALYs) are affected by complications, hypoglycaemic events and weight change over a lifetime. Costs were

specific to the German setting, where sulfonylureas are generic. Costs and effects were discounted annually at 3%. The extended perspective of the national sick funds was adopted, and recommendations from the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) were considered. **Results:** In the base-case analysis, treatment with saxagliptin plus metformin was associated with a lower incidence of both symptomatic and severe hypoglycaemic events, resulting in an incremental benefit of 0.12 QALYs and an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of &U20AC;13 931 per QALY gained compared with sulfonylurea plus metformin (year of costing 2009). Modest reductions in all macro- and microvascular complications were seen in those receiving saxagliptin plus metformin compared with sulfonylurea plus metformin. Sensitivity analysis showed that treatment-related weight changes, as a risk factor for complications, represent the most influential driver of cost effectiveness. **Conclusion:** The study demonstrated improved outcomes with saxagliptin at a cost that would likely be considered acceptable in the German setting. Furthermore, the findings of the sensitivity analysis suggest that the results are robust to various assumptions concerning input variables and modelling assumptions.

*Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P.*

### **The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland.**

Diabetes Technol Ther. 2012 Jan;14(1):65-73. Epub 2011 Nov 8.

#### **Source**

1 Diabetological Unit, Department of Internal Medicine, Diabetology and Nephrology, Medical University of Silesia , Zabrze, Poland .

#### **Abstract**

**Abstract Background:** This study compared the health and economic benefits of saxagliptin versus insulin as second-line therapy with either metformin (MET) or sulfonylurea (SU) after failure of the respective monotherapies for patients with type 2 diabetes in Poland. **Methods:** The cost-effectiveness was assessed using a previously published diabetes model. Disease progression, utilities, and effects of changes in glycosylated hemoglobin (HbA1c), weight, and hypoglycemic events were taken from published studies, and Polish sources were used where possible. **Results:** MET + saxagliptin reduced severe hypoglycemic complications and weight versus MET + insulin, with an incremental benefit of 0.13 quality-adjusted life-years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 27,454 Polish zloty (PLN) (\$9,966 U.S.) per QALY gained. SU + saxagliptin showed an incremental benefit of 0.14 QALYs and ICER of 24,663 PLN (\$8,953 U.S.) per QALY gained versus SU + insulin, with reduced incidence of symptomatic and severe hypoglycemias. Results were most sensitive to disutilities associated with weight gain, hypoglycemia, injection fear, HbA1c changes, threshold for switching treatment, and patients' age. Results were robust to various model assumptions and inputs. Using a willingness-to-pay threshold of 100,000 PLN (\$36,300 U.S.) per QALY gained, the probability that saxagliptin is cost-effective in these analyses was 74% (MET) and 76% (SU). **Conclusions:** Saxagliptin in combination with MET or SU is likely to represent a cost-effective treatment option in Polish patients with type 2 diabetes failing first-line treatment.

## References to Clinical update

1. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21 Suppl 1:282-90. doi: 10.1002/pds.2337.

### **A protocol for active surveillance of acute myocardial infarction in association with the use of a new antidiabetic pharmaceutical agent.**

Fireman B, Toh S, Butler MG, Go AS, Joffe HV, Graham DJ, Nelson JC, Daniel GW, Selby JV.

#### **Source**

Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA, USA. bruce.fireman@kp.org.

#### **Abstract**

##### **PURPOSE:**

To describe a protocol for active surveillance of acute myocardial infarction (AMI) in users of a recently approved oral antidiabetic medication, saxagliptin, and to provide the rationale for decisions made in drafting the protocol.

##### **METHODS:**

A new-user cohort design is planned for evaluating data from at least four Mini-Sentinel data partners from 1 August 2009 (following US Food and Drug Administration's approval of saxagliptin) through mid-2013. New users of saxagliptin will be compared in separate analyses with new users of sitagliptin, pioglitazone, long-acting insulins, and second-generation sulfonylureas. Two approaches to controlling for confounding will be evaluated: matching by exposure propensity score and stratification by AMI risk score. The primary analyses will use Cox regression models specified in a way that does not require pooling of patient-level data from the data partners. The Cox models are fit to summarized data on risk sets composed of saxagliptin users and similar comparator users at the time of an AMI. Secondary analyses will use alternative methods including Poisson regression and will explore whether further adjustment for covariates available only at some data partners (e.g., blood pressure) modifies results.

##### **RESULTS:**

The results of this study are pending.

##### **CONCLUSIONS:**

The proposed protocol describes a design for surveillance to evaluate the safety of a newly marketed agent as postmarket experience accrues. It uses data from multiple partner organizations without requiring sharing of patient-level data and compares alternative approaches to controlling for confounding. It is hoped that this initial active surveillance project of the Mini-Sentinel will provide insights that inform future population-based surveillance of medical product safety. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

2. Am Heart J. 2011 Nov;162(5):818-825.e6.

**The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study.**

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Price DL, Chen R, Udell J, Raz I.

**Source**

TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA. bscirica@partners.org

**Abstract**

**OBJECTIVES:**

Saxagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by increasing endogenous active, intact glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in response to food, which augments insulin secretion and decreases glucagon release.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS:**

SAVOR-TIMI 53 is a phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 25 countries that is designed to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin during long-term treatment of approximately 16,500 patients with T2DM. Eligible patients who are either treatment naive or on any background antidiabetic treatment (except incretin therapy) with history of established cardiovascular (CV) disease or multiple risk factors are randomized 1:1 to saxagliptin 5 mg QD (2.5 mg in subjects with moderate/severe renal impairment) or matching placebo, stratified by qualifying disease state. The primary end point is the composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke. The trial will continue until approximately 1,040 primary end points accrue, providing 85% power to identify a 17% relative reduction of the primary end point with saxagliptin versus placebo and 98% power to test for noninferiority of saxagliptin versus placebo (reject the upper limit of 95% CI for a hazard ratio <1.3 at a 1-sided  $\alpha$  of .025).

**CONCLUSION:**

SAVOR-TIMI 53 is testing the hypothesis that treatment with saxagliptin is safe and reduces CV events in high-risk patients with T2DM.

3. Int J Clin Pract. 2011 Dec;65(12):1230-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02812.x. Epub 2011 Oct 7.

**Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study.**

Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM.

**Source**



Medical University, Łódź, Poland.

## **Abstract**

### **OBJECTIVE:**

Therapeutic options are limited for diabetes patients with renal disease. This report presents 52-week results from a study assessing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment.

### **DESIGN:**

Double-blind study in patients stratified by baseline renal impairment (moderate, severe or end-stage renal disease [ESRD] on haemodialysis) randomised to saxagliptin 2.5 mg once daily or placebo added to other antidiabetic drugs in use at baseline, including insulin.

### **PATIENTS:**

A total of 170 adults with glycated haemoglobin (HbA(1c) ) 7-11% and creatinine clearance < 50 ml/min or ESRD were randomised and treated.

### **MEASUREMENTS:**

Absolute changes in HbA(1c) and fasting plasma glucose (FPG) from baseline to week 52 were evaluated using analysis of covariance (ANCOVA) with last observation carried forward. Repeated-measures analyses were also performed.

### **RESULTS:**

Adjusted mean decrease in HbA(1c) was greater with saxagliptin than placebo (difference, -0.73%,  $p < 0.001$  [ANCOVA]). Reductions in adjusted mean HbA(1c) were numerically greater with saxagliptin than placebo in patients with renal impairment rated as moderate (-0.94% vs. 0.19% respectively) or severe (-0.81% vs. -0.49%), but similar to placebo for those with ESRD (-1.13% vs. -0.99%). Reductions in adjusted mean FPG were numerically greater with saxagliptin in patients with moderate or severe renal impairment. Saxagliptin was generally well tolerated; similar proportions of patients in the saxagliptin and placebo groups reported hypoglycaemic events (28% and 29% respectively).

### **CONCLUSIONS:**

Saxagliptin 2.5 mg once daily offers sustained efficacy and good tolerability for patients with T2DM and renal impairment.

4. Diabetes Obes Metab. 2011 Jun;13(6):567-76. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01385.x.

**Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks.**

Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R; CV181039 Investigators.

## Source

Institute for Clinical Research and Development, Mainz, Germany The Medical City, Pasig City, Philippines  
Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA.

## Abstract

### AIM:

To assess the efficacy and safety of saxagliptin + metformin initial combination therapy compared with saxagliptin or metformin alone over 76 weeks (24-week short-term + 52-week long-term extension) in treatment-naïve type 2 diabetes mellitus patients with inadequate glycaemic control.

### METHODS:

In this phase 3, parallel-group, double-blind, active-controlled study, 1306 patients 18-77 years of age (HbA1c 8.0-12.0%) were randomized to saxagliptin 5 mg + 500 mg metformin, saxagliptin 10 mg + 500 mg metformin, saxagliptin 10 mg + placebo or 500 mg metformin + placebo. Blinded metformin was titrated during weeks 1-5 of the short-term treatment period in 500 mg/day increments to 2000 mg/day maximum in the metformin-based treatment groups. No titration of metformin was permitted during the long-term treatment period. A total of 888 patients completed the study (76 weeks), 613 without being rescued. Changes in HbA1c, fasting plasma glucose, 120-min postprandial glucose (PPG) and PPG-area under the curve (AUC) from baseline to week 76 were analysed using a repeated-measures model.

### RESULTS:

At 76 weeks, adjusted mean changes from baseline HbA1c (95% CI) for saxagliptin 5 mg + metformin, saxagliptin 10 mg + metformin, saxagliptin 10 mg and metformin were -2.31 (-2.44, -2.18), -2.33 (-2.46, -2.20), -1.55 (-1.70, -1.40) and -1.79% (-1.93, -1.65), respectively (post hoc and nominal  $p < 0.0001$  vs. metformin and saxagliptin monotherapies for saxagliptin 5 mg + metformin and saxagliptin 10 mg + metformin). The proportions of patients requiring rescue or discontinuation for insufficient glycaemic control were lower for saxagliptin + metformin than for either monotherapy. Little or no attenuation in PPG-AUC or 120-min PPG was observed between weeks 24 and 76 for saxagliptin + metformin, indicating persistent efficacy. Adverse event rates were similar across groups; hypoglycaemic events occurred at a low frequency.

### CONCLUSION:

Saxagliptin + metformin initial combination therapy was well tolerated and produced sustained glycaemic control for up to 76 weeks, with greater improvements in glycaemic parameters compared with either drug alone.

5. [Diabetes Obes Metab.](#) 2011 Jun;13(6):523-32. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.

### **Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment.**

Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilsson I; D1680C00007 Investigators.

## Source

Department of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Medical University, Łódź, Poland.

## Abstract

### AIM:

To evaluate the efficacy and safety of saxagliptin vs. placebo in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment.

### METHODS:

In this multicentre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study, patients with glycated haemoglobin (HbA1c) 7-11% and creatinine clearance <50 ml/min were stratified by baseline renal impairment (moderate, severe or end-stage on haemodialysis), and randomized (1 : 1) to saxagliptin 2.5 mg once daily or placebo for 12 weeks. Oral antihyperglycaemic drugs and insulin therapy present at enrolment were continued throughout the study. The absolute change in HbA1c from baseline to week 12 (primary efficacy end-point) was analysed using an analysis of covariance model with last observation carried forward methodology.

### RESULTS:

A total of 170 patients were randomized and treated. The adjusted mean decrease from baseline to week 12 in HbA1c was statistically significantly greater in the saxagliptin group than in the placebo group; the difference between treatments was -0.42% (95% confidence interval: -0.71 to -0.12%,  $p = 0.007$ ). Adjusted mean HbA1c decreases from baseline to week 12 were numerically greater with saxagliptin than with placebo in the subgroups of patients with moderate (-0.64 vs. -0.05%) and severe (-0.95 vs. -0.50%) renal impairment. HbA1c reductions were similar between saxagliptin and placebo in the subgroup with end-stage renal disease on haemodialysis (-0.84 vs. -0.87%). Saxagliptin was generally well tolerated; incidences of adverse events and hypoglycaemic events were similar to placebo.

### CONCLUSIONS:

Saxagliptin 2.5 mg once daily is a well-tolerated treatment option for patients with inadequately controlled T2DM and renal impairment.



6. [Curr Med Res Opin.](#) 2011 Apr;27(4):863-9. Epub 2011 Feb 17.

### **Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus.**

[Doucet J](#), [Chacra A](#), [Maheux P](#), [Lu J](#), [Harris S](#), [Rosenstock J](#).

## Source

Rouen University Hospital, Rouen, France. [Jean.Doucet@chu-rouen.fr](mailto:Jean.Doucet@chu-rouen.fr)

## Abstract

## **OBJECTIVE:**

To assess the safety and efficacy of saxagliptin (5 mg once-daily) in older patients (≥65 years of age) with inadequately controlled type 2 diabetes.

## **RESEARCH DESIGN AND METHODS:**

In this retrospective subgroup analysis, data from five randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 24-week, phase 3 trials were included. The primary studies evaluated saxagliptin 5 mg once-daily (monotherapy or add-on) in patients aged 18-77 years with HbA(1c) ≥7.0% (four studies) or ≥7.5% (add-on to glyburide study) versus placebo.

## **MAIN OUTCOME MEASURES:**

The primary efficacy endpoint of each study included in this pooled analysis was HbA(1c) change from baseline to week 24.

## **RESULTS:**

In the five-study pooled population, 279 (16.6%) patients were at least 65 years old; 142 received saxagliptin 5 mg once-daily and 137 received placebo. Treatment groups were well-balanced for baseline characteristics within each study. In older patients, the HbA(1c) adjusted mean change from a baseline of 8.1% was  $-0.73 \pm 0.16\%$  (mean  $\pm$  SEM) with saxagliptin compared with  $-0.17 \pm 0.14\%$  for placebo from a baseline of 8.0%. Adverse event rates were similar with saxagliptin 5 mg once-daily compared with placebo in older patients.

## **CONCLUSION:**

The pooled subgroup analysis of saxagliptin 5 mg once-daily monotherapy and add-on therapy trials demonstrated clinically relevant and significant efficacy for reducing HbA(1c) in older (≥65 years) patients. Saxagliptin was well-tolerated in older patients with a low incidence of hypoglycemia and no weight gain.

7. Int J Clin Pract. 2010 Nov;64(12):1619-31. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02510.x. Epub 2010 Sep 16.

**Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial.**

Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators.

## **Source**

Hospital of the Ludwig Maximilian, University of Munich, Munich, Germany.

## **Abstract**

## **AIM:**

To assess the efficacy and safety of saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control on metformin alone.

## **METHODS AND PATIENTS:**

A total of 858 patients [age  $\geq$  18 years; glycated haemoglobin (HbA(1c) )  $>$  6.5-10.0%; on stable metformin doses  $\geq$  1500 mg/day] were randomised 1 : 1 to saxagliptin 5 mg/day or glipizide up-titrated as needed from 5 to 20 mg/day for 52 weeks. The primary objective was to assess if the change from baseline HbA(1c) achieved with saxagliptin plus metformin was non-inferior to glipizide plus metformin.

## **RESULTS:**

The per-protocol analysis demonstrated non-inferiority of saxagliptin vs. glipizide; adjusted mean changes from baseline HbA(1c) were -0.74% vs. -0.80%, respectively; the between-group difference was 0.06% (95% CI, -0.05% to 0.16%). Treatment with saxagliptin vs. glipizide was associated with a significantly smaller proportion of patients with hypoglycaemic events (3.0% vs. 36.3%;  $p < 0.0001$ ) and a divergent impact on body weight (adjusted mean change from baseline -1.1 kg with saxagliptin vs. 1.1 kg with glipizide;  $p < 0.0001$ ). There was a significantly smaller rise in HbA(1c) (%/week) from week 24 to 52 with saxagliptin vs. glipizide (0.001% vs. 0.004%;  $p = 0.04$ ) indicating a sustained glycaemic effect beyond week 24. Excluding hypoglycaemic events, the proportion of patients experiencing adverse events (AEs) was similar (60.0% saxagliptin vs. 56.7% glipizide); treatment-related AEs were less common with saxagliptin vs. glipizide (9.8% vs. 31.2%), attributable to the higher frequency of hypoglycaemia in glipizide patients. Discontinuation rates resulting from AEs were similar (~4%).

## **CONCLUSION:**

Saxagliptin plus metformin was well tolerated, provided a sustained HbA(1c) reduction over 52 weeks, and was non-inferior to glipizide plus metformin, with reduced body weight and a significantly lower risk of hypoglycaemia.

8. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Oct;26(7):540-9.

### **Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I.

#### **Source**

University of Liège, Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders and Clinical Pharmacology Unit, CHU Liège, Liège, Belgium. Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be

#### **Abstract**

#### **BACKGROUND:**

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus when used as monotherapy or in combination with other anti-diabetic drugs (metformin, sulphonylurea, or thiazolidinedione). This 18-week, phase 3b, multicentre, double-blind, noninferiority trial compared the efficacy

and safety of two dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, saxagliptin and sitagliptin, in patients whose glycaemia was inadequately controlled with metformin.

#### **METHODS:**

Adult type 2 diabetes mellitus patients (N = 801) with glycated haemoglobin (HbA(1c)) 6.5-10% on stable metformin doses (1500-3000 mg/day) were randomized 1 : 1 to add-on 5 mg saxagliptin or 100 mg sitagliptin once daily for 18 weeks. The primary efficacy analysis was a comparison of the change from baseline HbA(1c) at week 18 in per-protocol patients. Noninferiority was concluded if the upper limit of the two-sided 95% confidence interval of the HbA(1c) difference between treatments was < 0.3%.

#### **RESULTS:**

The adjusted mean changes in HbA(1c) following the addition of saxagliptin or sitagliptin to stable metformin therapy were - 0.52 and - 0.62%, respectively. The between-group difference was 0.09% (95% confidence interval, - 0.01 to 0.20%), demonstrating noninferiority. Both treatments were generally well tolerated; incidence and types of adverse events were comparable between groups. Hypoglycaemic events, mostly mild, were reported in approximately 3% of patients in each treatment group. Body weight declined by a mean of 0.4 kg in both groups.

#### **CONCLUSIONS:**

Saxagliptin added to metformin therapy was effective in improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin alone; saxagliptin plus metformin was noninferior to sitagliptin plus metformin, and was generally well tolerated.

9. Postgrad Med. 2010 May;122(3):16-27.

#### **A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes.**

Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW.

#### **Source**

Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543, USA. bob.frederich@bms.com

#### **Abstract**

##### **OBJECTIVE:**

The objective was to assess the relative risk (RR) for cardiovascular (CV) events across all 8 randomized phase 2/3 trials evaluating saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus.

##### **METHODS:**

Cardiovascular events (death, myocardial infarction [MI], stroke, revascularization procedures, and cardiac ischemia) were reported by investigators through standard adverse event reporting procedures and were systematically identified. Post hoc blinded adjudication of all deaths, MIs, and strokes was performed using prespecified endpoint definitions by an independent clinical events committee (CEC).

## RESULTS:

A total of 4607 randomized and treated patients (n = 3356 treated with saxagliptin [2.5-100 mg/d]; n = 1251, comparator [n = 656, placebo; n = 328, metformin; n = 267, uptitrated glyburide]) were included. The median ages were 54 years (saxagliptin) and 55 years (comparator) (interquartile range, 47-61 each); 51% were female, 73% were white, 52% were hypertensive, 44% had hypercholesterolemia, 39% had a smoking history, 20% had a first-degree family member with premature coronary heart disease, and 12% had prior CV disease.

Cardiovascular events were experienced by 61 patients (38 [1.1%], saxagliptin; 23 [1.8%], comparator), and CV death/MI/stroke events were reported by investigators in 41 patients: 23 (0.7%), saxagliptin; 18 (1.4%), comparator (relative risk, 95% confidence interval [CI], 0.44 [0.24-0.82]). The CEC reviewed 147 patients with potential CV events and identified a total of 40 patients with CV death/MI/stroke: 22 (0.7%), saxagliptin; 18 (1.4%), comparator (RR, 0.43 [0.23-0.80]). Component proportions for CV death, MI, and stroke were (saxagliptin vs comparator): 7 (0.2%) vs 10 (0.8%), 8 (0.2%) vs 8 (0.6%), and 11 (0.3%) vs 5 (0.4%), respectively.

## CONCLUSION:

No increased risk of CV death/MI/stroke was observed in patients randomly assigned saxagliptin across a broad drug development program. Although this systematic overview has inherent and important limitations, the data support a potential reduction in CV events with saxagliptin. The hypothesis of CV protection with saxagliptin will be tested prospectively in a large randomized clinical outcome trial evaluating saxagliptin compared with standard of care in patients with type 2 diabetes at increased risk for CV events.

10. Diabetes Metab Syndr Obes. 2010 May 10;3:117-24.

### New treatments in the management of type 2 diabetes: a critical appraisal of saxagliptin.

Gallwitz B.

#### Source

Dept Medicine IV, Tübingen University, Otfried-Müller-Str, 10, 72076 Tübingen, Germany.

#### Abstract

Saxagliptin is a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor) for the treatment of type 2 diabetes, with a duration profile for once daily dosing. It is highly selective for DPP-4 in comparison to other enzymes of the dipeptidyl peptidase family. DPP-4 inhibitors elevate plasma concentrations of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP). This effect results in a glucose-dependent stimulation of insulin secretion and an inhibition of glucagon secretion without an intrinsic risk for hypoglycemia. In comparison to sulfonylureas and thiazolidinediones that promote weight gain, DPP-4 inhibitors are weight neutral. Saxagliptin has been approved by the FDA for the US and by the EMEA for Europe in 2009. Clinical trials showed a dose-dependent inhibition of DPP-4 by saxagliptin in doses ranging from 2.5 to 100 mg daily without serious side effects. Type 2 diabetic patients receiving 5 mg to 10 mg saxagliptin once daily had a significant lowering of HbA(1c) and glycemic parameters along with good tolerability and safety. Saxagliptin has

demonstrated a good efficacy for glycemic parameters in various patient populations either in monotherapy or in combination with metformin and other oral antidiabetic drugs as well as a favorable cardiovascular profile. With its high selectivity for DPP-4 and its clinical and cardiovascular profile, saxagliptin is an attractive novel



11. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4810-9. Epub 2009 Oct 28.

**Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone.**

Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators.

**Source**

Baylor University Medical Center, Department of Endocrinology, 3600 Gaston Avenue, Wadley 656, Dallas, Texas 75246, USA. priscilh@BaylorHealth.edu

**Abstract**

**CONTEXT:** Due to the natural progression of type 2 diabetes (T2D), most patients require combination therapy to maintain glycemic control.

**OBJECTIVE:**

Our objective was to evaluate efficacy and safety of saxagliptin plus thiazolidinedione (TZD) in patients with T2D and inadequate glycemic control on TZD monotherapy.

**DESIGN:**

The study was a multicenter, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled phase 3 trial conducted from March 13, 2006, to October 15, 2007.

**SETTING:**

Patients were recruited from 172 outpatient centers.

**PATIENTS:**

Patients with inadequately controlled T2D [glycosylated hemoglobin (HbA(1c)) 7.0-10.5%], 18-77 yr, receiving stable TZD monotherapy (pioglitazone 30 or 45 mg or rosiglitazone 4 or 8 mg) for at least 12 wk before screening were eligible.

**INTERVENTIONS:**

A total of 565 patients were randomized and treated with saxagliptin (2.5 or 5 mg) or PBO, once daily, plus stable TZD dose for 24 wk.



## MAIN OUTCOME MEASURES:

Primary outcome was change in HbA(1c) from baseline to wk 24. Secondary outcomes were change from baseline to wk 24 in fasting plasma glucose, proportion of patients achieving HbA(1c) less than 7.0%, and postprandial glucose area under the curve.

## RESULTS:

At 24 wk, saxagliptin (2.5 and 5 mg) plus TZD demonstrated statistically significant adjusted mean decreases vs. PBO in HbA(1c) [-0.66% (P = 0.0007) and -0.94% (P < 0.0001) vs. -0.30%] and fasting plasma glucose [-0.8 mmol/liter (P = 0.0053) and -1 mmol/liter (P = 0.0005) vs. -0.2 mmol/liter]. Proportion of patients achieving HbA(1c) less than 7.0% was greater for saxagliptin (2.5 and 5 mg) plus TZD vs. PBO [42.2% (P = 0.001) and 41.8% (P = 0.0013) vs. 25.6%]. Postprandial glucose area under the curve was significantly reduced [-436 mmol x min/liter (saxagliptin 2.5 mg plus TZD) and -514 mmol x min/liter (saxagliptin 5 mg plus TZD) vs. -149 mmol x min/liter (PBO)]. Saxagliptin was generally well tolerated; adverse event occurrence and reported hypoglycemic events were similar across all groups.

## CONCLUSIONS:

Saxagliptin added to TZD provided statistically significant improvements in key parameters of glycemic control vs. TZD monotherapy and was generally well tolerated.

12. Curr Med Res Opin. 2009 Oct;25(10):2401-11.

### **Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes.**

Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators.

#### **Source**

Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, 7777 Forest Lane, C-685, Dallas, TX 75230, USA.  
juliorosenstock@dallasdiabetes.com

#### **Abstract**

##### **OBJECTIVE:**

To evaluate the efficacy and safety of once-daily saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) and inadequate glycemic control.

##### **RESEARCH DESIGN AND METHODS:**

This study included a main treatment cohort (MTC) with 401 patients (HbA(1c) > or = 7% and < or =10%) randomized and treated with oral saxagliptin 2.5, 5, or 10 mg once daily or placebo for 24 weeks and a separate open-label cohort (OLC) with 66 patients (HbA(1c) > 10% and < or =12%) who received saxagliptin 10 mg once daily for 24 weeks. Primary endpoint was HbA(1c) change from baseline to week 24. Secondary endpoints included change from baseline to week 24 in fasting plasma glucose (FPG), proportion of patients achieving HbA(1c) < 7%, and changes in postprandial glucose area-under-the-curve (PPG-AUC). Efficacy analyses for

continuous variables were performed using an ANCOVA model with last-observation-carried-forward methodology.

## RESULTS:

In the MTC, saxagliptin demonstrated statistically significant decreases in adjusted mean HbA(1c) changes from baseline (mean, 7.9%) to week 24 (-0.43%, -0.46%, -0.54%) for saxagliptin 2.5, 5, and 10 mg, respectively, vs. +0.19% for placebo (all  $p < 0.0001$ ). Adjusted mean FPG was significantly reduced from baseline (-15, -9, -17 mg/dL) for saxagliptin 2.5, 5, and 10 mg, respectively, vs. +6 mg/dL for placebo ( $p = 0.0002$ ,  $p = 0.0074$ ,  $p < 0.0001$ , respectively). More saxagliptin-treated patients achieved HbA(1c)  $< 7\%$  at week 24 (35% [ $p = \text{NS}$ ], 38% [ $p = 0.0443$ ], 41% [ $p = 0.0133$ ]) for saxagliptin 2.5, 5, and 10 mg, respectively, than placebo (24%). PPG-AUC was reduced for saxagliptin 2.5, 5, and 10 mg (-6868, -6896, -8084 mg x min/dL, respectively) vs. placebo (-647 mg x min/dL) with statistical significance demonstrated for saxagliptin 5 mg ( $p = 0.0002$ ) and 10 mg ( $p < 0.0001$ ). HbA(1c), FPG, and PPG-AUC reductions were also observed in the OLC at 24 weeks. In the MTC, adverse event frequency was similar across all study arms. No cases of confirmed hypoglycemia (symptoms, with fingerstick glucose  $< \text{or} = 50$  mg/dL) were observed in either cohort. Saxagliptin was not associated with weight gain. Study limitations included the lack of a control group for the OLC and the use of prespecified rescue criteria, which limited the exposure time during which patients could remain on their originally randomized medication without the introduction of additional antihyperglycemic rescue treatment.

## CONCLUSIONS:

Once-daily saxagliptin monotherapy for 24 weeks was generally well tolerated and demonstrated clinically meaningful reductions in key parameters of glycemic control vs. placebo.

13. [Int J Clin Pract. 2009 Sep;63\(9\):1395-406. Epub 2009 Jul 15.](#)

### **Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial.**

[Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators.](#)

#### Source

Diabetes Center, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

#### Erratum in

- [Int J Clin Pract. 2010 Jan;64\(2\):277.](#)

#### Abstract

#### AIMS:

Assess the efficacy and safety of saxagliptin added to a submaximal sulphonylurea dose vs. uptitration of sulphonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control with sulphonylurea monotherapy.

## **METHODS AND PATIENTS:**

A total of 768 patients (18-77 years; HbA(1c) screening  $\geq 7.5$  to  $\leq 10.0\%$ ) were randomised and treated with saxagliptin 2.5 or 5 mg in combination with glyburide 7.5 mg vs. glyburide 10 mg for 24 weeks. Blinded uptitration glyburide was allowed in the glyburide-only arm to a maximum total daily dose of 15 mg. Efficacy analyses were performed using ANCOVA and last-observation-carried-forward methodology.

## **RESULTS:**

At week 24, 92% of glyburide-only patients were uptitrated to a total glyburide dose of 15 mg/day. Saxagliptin 2.5 and 5 mg provided statistically significant adjusted mean decreases from baseline to week 24 vs. uptitrated glyburide, respectively, in HbA(1c) (-0.54%, -0.64% vs. +0.08%; both  $p < 0.0001$ ) and fasting plasma glucose (-7, -10 vs. +1 mg/dl;  $p = 0.0218$  and  $p = 0.002$ ). The proportion of patients achieving an HbA(1c)  $< 7\%$  was greater for saxagliptin 2.5 and 5 mg vs. uptitrated glyburide (22.4% and 22.8% vs. 9.1%; both  $p < 0.0001$ ). Postprandial glucose area under the curve was reduced for saxagliptin 2.5 and 5 mg vs. uptitrated glyburide (-4296 and -5000 vs. +1196 mg.min/dl; both  $p < 0.0001$ ). Adverse event occurrence was similar across all groups. Reported hypoglycaemic events were not statistically significantly different for saxagliptin 2.5 (13.3%) and 5 mg (14.6%) vs. uptitrated glyburide (10.1%).

## **CONCLUSION:**

Saxagliptin added to submaximal glyburide therapy led to statistically significant improvements vs. uptitration of glyburide alone across key glycaemic parameters and was generally well tolerated.

14. Diabetes Obes Metab. 2009 Jun;11(6):611-22.

### **Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial.**

Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators.

#### **Source**

Durand Hospital, Buenos Aires, Argentina.

#### **Abstract**

##### **AIM:**

The study aim was to evaluate the efficacy and safety of initial combination therapy with saxagliptin + metformin vs. saxagliptin or metformin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) and inadequate glycaemic control.

##### **METHODS:**

In this multicentre, randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial, 1306 treatment-naïve patients with T2D  $\geq 18$  to  $< 77$  years, glycosylated haemoglobin (HbA1c)  $\geq 8$  to  $\leq 12\%$ , fasting C-peptide

concentration  $\geq 1.0$  ng/ml, body mass index  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>) were randomized to receive saxagliptin 5 mg + metformin 500 mg, saxagliptin 10 mg + metformin 500 mg, saxagliptin 10 mg + placebo or metformin 500 mg + placebo for 24 weeks. From weeks 1-5, metformin was uptitrated in 500-mg/day increments to 2000 mg/day maximum in the saxagliptin 5 mg + metformin, saxagliptin 10 mg + metformin and metformin + placebo treatment groups. The main outcome measure was HbA1c change from baseline to week 24. Selected secondary outcomes included change from baseline to week 24 in fasting plasma glucose (FPG), proportion of patients achieving HbA1c <7% and postprandial glucose area under the curve (PPG-AUC).

## **RESULTS:**

At 24 weeks, saxagliptin 5 mg + metformin and saxagliptin 10 mg + metformin demonstrated statistically significant adjusted mean decreases vs. saxagliptin 10 mg and metformin monotherapies in HbA1c (-2.5 and -2.5% vs. -1.7 and -2.0%, all  $p < 0.0001$  vs. monotherapy) and FPG (-60 and -62 mg/dl vs. -31 and -47 mg/dl, both  $p < 0.0001$  vs. saxagliptin 10 mg;  $p = 0.0002$  saxagliptin 5 mg + metformin vs. metformin;  $p < 0.0001$  saxagliptin 10 mg + metformin vs. metformin). Proportion of patients achieving an HbA1c <7% was 60.3 and 59.7%, respectively, for saxagliptin 5 mg + metformin and saxagliptin 10 mg + metformin (all  $p < 0.0001$  vs. monotherapy). PPG-AUC was significantly reduced [-21,080 mg x min/dl (saxagliptin 5 mg + metformin) and -21,336 mg x min/dl (saxagliptin 10 mg + metformin) vs. -16,054 mg x min/dl (saxagliptin 10 mg) and -15,005 mg x min/dl (metformin), all  $p < 0.0001$  vs. monotherapy]. Adverse event occurrence was similar across all groups. Hypoglycaemic events were infrequent.

## **CONCLUSION:**

Saxagliptin + metformin as initial therapy led to statistically significant improvements compared with either treatment alone across key glycaemic parameters with a tolerability profile similar to the monotherapy components.

15. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1649-55. Epub 2009 May 28.

### **The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone.**

DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group.

## **Source**

University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA. albarado@uthscsa.edu

## **Abstract**

### **OBJECTIVE:**

This 24-week trial assessed the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control with metformin alone.

### **RESEARCH DESIGN AND METHODS:**

This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study of saxagliptin (2.5, 5, or 10 mg once daily) or placebo plus a stable dose of metformin (1,500-2,500 mg) in 743 patients (A1C > or =7.0 and < or =10.0%). Efficacy analyses were performed using an ANCOVA model using last observation carried forward methodology on primary (A1C) and secondary (fasting plasma glucose [FPG] and postprandial glucose [PPG] area under the curve [AUC]) end points.

## RESULTS:

Saxagliptin (2.5, 5, and 10 mg) plus metformin demonstrated statistically significant adjusted mean decreases from baseline to week 24 versus placebo in A1C (-0.59, -0.69, and -0.58 vs. +0.13%; all  $P < 0.0001$ ), FPG (-14.31, -22.03, and -20.50 vs. +1.24 mg/dl; all  $P < 0.0001$ ), and PPG AUC (-8,891, -9,586, and -8,137 vs. -3,291 mg . min/dl; all  $P < 0.0001$ ). More than twice as many patients achieved A1C <7.0% with 2.5, 5, and 10 mg saxagliptin versus placebo (37, 44, and 44 vs. 17%; all  $P < 0.0001$ ). beta-Cell function and postprandial C-peptide, insulin, and glucagon AUCs improved in all saxagliptin treatment groups at week 24. Incidence of hypoglycemic adverse events and weight reductions were similar to those with placebo.

## CONCLUSIONS:

Saxagliptin once daily added to metformin therapy was generally well tolerated and led to statistically significant improvements in glycemic indexes versus placebo added to metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.

16. Adv Ther. 2009 May;26(5):488-99. Epub 2009 May 14.

### **Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes.**

Deacon CF, Holst JJ.

#### Source

Department of Biomedical Sciences, Panum Institute, DK-2200 Copenhagen N, Denmark. deacon@mfi.ku.dk

#### Abstract

Saxagliptin is a potent and selective reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, which is being developed for the treatment of type 2 diabetes. It is absorbed rapidly after oral administration and has a pharmacokinetic profile compatible with once daily dosing. Saxagliptin is metabolized in vivo to form an active metabolite, and both parent drug and metabolite are excreted primarily via the kidneys. Saxagliptin reduces the degradation of the incretin hormone glucagon-like peptide-1, thereby enhancing its actions, and is associated with improved beta-cell function and suppression of glucagon secretion. Clinical trials of up to 24 weeks duration have shown that saxagliptin improves glycemic control in monotherapy and provides additional efficacy when used in combination with other oral antidiabetic agents (metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione). Both fasting and postprandial glucose concentrations are reduced leading to clinically meaningful reductions in glycated hemoglobin, and due to the glucose-dependency of its mechanism of action, there is a low risk of hypoglycemia. Saxagliptin is reported to be well tolerated with a side-effect profile similar to placebo. It has a neutral effect on body weight and dose adjustment because of age, gender, or hepatic impairment is not necessary. Saxagliptin is being co-developed by Bristol-Myers-Squibb (New York, NY, USA) and AstraZeneca (Cheshire, UK), and is currently undergoing regulatory review.

## 17. Effect of Saxagliptin as Add-On Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 2 Diabetes on Insulin Alone or Insulin Combined With Metformin

Anthony H. Barnett, Bernard Charbonnel, Mark Donovan, Douglas Fleming, and Roland Chen for the CV181-057 investigators doi: 10.1185/03007995.2012.665046  
Current Medical Research & Opinion. Just accepted.

### **Abstract**

**Objective:** To evaluate efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes (T2D) with inadequate glycaemic control on insulin alone or combined with metformin.

**Methods:** Adults (n=455) with HbA1c 7.5-11% on stable insulin therapy (30-150 U/d metformin) for at least 8 weeks were stratified by metformin use and randomly assigned 2:1 to receive saxagliptin 5 mg or placebo once daily for 24 weeks. Patients were to maintain stable insulin doses but these could be decreased to reduce risk of hypoglycaemia. Patients with hyperglycaemia or substantially increased insulin use were rescued with a flexible insulin regimen and remained in the study. Metformin doses were kept stable. The primary efficacy endpoint was change in HbA1c from baseline to week 24 (or rescue).

**Results:** Patients treated with saxagliptin versus placebo had significantly greater reductions in adjusted mean HbA1c (difference: -0.41%,  $p < 0.0001$ ), postprandial glucose (PPG) 180-minute area-under-the-curve (-3829.8 mg•min/dL,  $p = 0.0011$ ), and 120-minute PPG (-23.0 mg/dL,  $p = 0.0016$ ) at 24 weeks. Treatment with saxagliptin resulted in similar reductions in HbA1c relative to placebo, irrespective of metformin treatment. At 24 weeks, difference in adjusted mean fasting plasma glucose for saxagliptin versus placebo was -4.02 mg/dL ( $p = 0.3958$ ); 17.3% and 6.7% of patients in the saxagliptin and placebo groups, respectively, achieved HbA1c <7%. Mean change from baseline in body weight at week 24 was 0.39 kg for saxagliptin and 0.18 kg for placebo. Hypoglycaemia was reported in 18.4% and 19.9% of patients in the saxagliptin and placebo groups, respectively (confirmed hypoglycaemia: 5.3%, 3.3%). Other adverse events reported in at least 5% of patients were urinary tract infection (saxagliptin, placebo: 5.9%, 6.0%), influenza (3.0%, 6.6%), and pain in extremity (1.6%, 6.0%).

**Conclusions:** Saxagliptin 5-mg once-daily add-on therapy improves glycaemic control in T2D patients on insulin alone or combined with metformin and is generally well tolerated.

## ULLA KIRKEGAARD MADSEN

---

**Fra:** Medicintilskud  
**Sendt:** 13. februar 2012 10:38  
**Til:** ULLA KIRKEGAARD MADSEN  
**Cc:** ELISABETH THOMSEN - 9306  
**Emne:** VS: Revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika

**Sent to GoPro Portal:** -1

---

**Fra:** Kurt Højlund [mailto:k.hojlund@dadlnet.dk]  
**Sendt:** 12. februar 2012 14:38  
**Til:** Medicintilskud  
**Cc:** Kim Brixen; Niels Jessen  
**Emne:** Revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika

Til Lægemedelstyrelsen  
Att Elisabeth Thomsen og Ulla Kirkegaard Madsen

Hermed fremsendes hørings svar fra Dansk Endokrinologisk Selskab vedrørende revurdering af tilskudsstatus for en række lægemiddelgrupper, heriblandt antidiabetika (ATC-gruppe A10).

*Farmakoterapi udgør en hjørnesten i behandlingen af patienter med diabetes, og der findes i dag et bredt og stadigt voksende sortiment af antidiabetika. Diabetespatienters sygdomsforløb er heterogene, og for at opnå optimal behandling er det nødvendigt at tilpasse terapivalg til den enkelte patient.*

*Der er taget en række initiativer for at sikre rationel behandling med antidiabetika i tæt samarbejde mellem det faglige miljø og Sundhedsstyrelsens Diabetesstyregruppe. Der er derfor udarbejdet retningslinjer for behandling af patienter med type 2 diabetes både hos primær- og sekundærsektoren. På nationalt plan har Dansk Endokrinologisk Selskab sammen med Dansk Selskab Almen for Medicin og Institut for Rationel Farmakoterapi udgivet retningslinjer for behandling af patienter med type 2 diabetes (1), og der findes ligeledes forløbsplaner for behandlingen af type 2 diabetes på regionalt plan (2,3). Disse behandlingsplaner indeholder detaljerede retningslinjer for brug af antidiabetika, som sikrer patientsikkerhed ved rationel brug af lægemidler. Resultatet af behandlingen af diabetespatienter monitoreres ved hjælp af Det Nationale Indikator Projekt, og det er således muligt at følge brugen og effekten af antidiabetika tæt.*

*Det er derfor Dansk Endokrinologisk Selskabs holdning, at der i dag foreligger de fornødne vejledninger om rationel anvendelse af antidiabetika. Det er selskabets holdning, at evt. ændringer i tilskudsordningerne, bør indebære tilskud til behandlinger, som er i overensstemmelse med de nye fælles guidelines.*

*Det vil sikre, at den behandlende læge har mulighed for - på et fagligt velfunderet grundlag - at vælge blandt de relevante lægemidler.*

*1 Guidelines for type 2-diabetes, Fællesudgivelse fra Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Institut for Rationel Farmakoterapi (2011):*

<http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/1-diabetes-mellitus/1-behandling-af-type-2-diabetes>

*2 Forløbsprogram for Type 2 Diabetes, Region Midt:*

<http://www.rm.dk/sundhed/kronisk+sygdom/forl%C3%B8bsprogrammer/forl%C3%B8bsprogram+for+type+2+diabetes>

3: Forløbsprogram for Type 2 Diabetes, Region Hovedstaden:

[http://www.regionh.dk/menu/sundhedOghospitaler/Til+fagfolk/Kronisksygdom/Forloebprogrammer/Indhold\\_forloebprogrammer/Diabetes\\_type\\_2/Diabetes\\_type\\_2\\_program.htm](http://www.regionh.dk/menu/sundhedOghospitaler/Til+fagfolk/Kronisksygdom/Forloebprogrammer/Indhold_forloebprogrammer/Diabetes_type_2/Diabetes_type_2_program.htm)

Med venlig hilsen

Kim Brixen og Niels Jessen

Dansk Endokrinologisk Selskab

----- Original Message -----

**From:** [LVS](#)

**Sent:** Monday, January 16, 2012 12:06 PM

**Subject:** Revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika

**Videresendt fra LVS sekretariat til LVS' medlemssekskabers formænd og sekretariater:**

**Til videnskabelige selskaber, Sundhedsstyrelsen og IRF**

Lægemedelstyrelsen meddelte den 22. december 2009, at vi ville påbegynde revurdering af tilskudsstatus for en række lægemiddelgrupper, heriblandt antidiabetika (ATC-gruppe A10), jf.

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

Medicintilskudsrådet vil inden for et par måneder indlede drøftelser af tilskudsstatus for antidiabetika. Hvis Medicintilskudsrådet indstiller til ændring af tilskudsstatus på området, vil rådets indstilling blive sendt i høring hos virksomheder, de relevante videnskabelige selskaber og de relevante patientforeninger, som det fremgår af vejledningen af 8. juni 2005 om revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus. Vi har i dag orienteret om revurderingen på vores hjemmeside, her <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/revurdering-af-tilskudsstatus-for-laegem--gruppe-a10>.

Eventuelle synspunkter på eller erfaringer med disse lægemidlers tilskudsstatus, som selskabet mener kan være af betydning for Medicintilskudsrådets drøftelser, bedes sendt til Lægemedelstyrelsen, [medicintilskud@dkma.dk](mailto:medicintilskud@dkma.dk) att. Elisabeth Thomsen og Ulla Kirkegaard Madsen senest den 15. februar 2012.



Alle bidrag, som vi modtager undervejs i processen eller som led i en eventuel høring, vil blive offentliggjort på vores hjemmeside. De relevante patientforeninger er også orienteret.

I kan læse om revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, herunder om baggrund, procedure, kriterier for generelt tilskud, beslutninger, beslutningsgrundlag, status, information mv. på

<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=6299>. Hvis I ønsker at være orienteret om revurdering kan I abonnere på vores nyhedsbreve og vælge ”statistik, priser og tilskud”, her <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/service-menu/nyheder/abonner-paa-vores-nyhedsbreve>.

Denne e-mail er sendt til:

(Hvis andre end disse selskaber også bør orienteres, beder vi jer give os besked.)

Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Gerontologisk Selskab

Dansk Hypertensionselskab

Dansk Karkirurgisk Selskab

Dansk Kirurgisk Selskab

Dansk Nefrologisk Selskab

Dansk Ophthalmologisk Selskab

Dansk Ortopædisk Selskab

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Selskab for Adipositasforskning

Dansk Selskab for Apopleksi

Dansk Selskab for Geriatri

Dansk selskab for Intern Medicin

Dansk selskab for Sårheling

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

samt

Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber, LVS

Dansk Selskab for Almen Medicin

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

og

Institut for Rationel Farmakoterapi

Sundhedsstyrelsen

Med venlig hilsen

**Elisabeth Thomsen**

Specialkonsulent

*Special adviser*

T (dir) +45 44 88 93 06

[et@dkma.dk](mailto:et@dkma.dk)

Lægemiddelstyrelsen

Direktionssekretariatet

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

*Danish Medicines Agency*

*Executive Support*

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



Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

15. februar 2012  
aw@danskepatienter.dk

### **Vedrørende revurdering af tilskudsstatus for bl.a. antidiabetika**

Danske Patienter takker for muligheden for at komme med synspunkter til den kommende proces med revurdering af tilskudsstatus for en række lægemiddelgrupper, heriblandt antidiabetika (ATC-gruppe A10).

Danske Patienter støtter, at man i det danske sundhedsvæsen bruger lægemidler rationelt. For Danske Patienter er det dog afgørende, at ønsket om at opnå økonomiske besparelser ikke går ud over patienterne i form af ringere behandlingseffekt, flere bivirkninger eller ikke behandlingsindikerede tvungne medicinskift, der kan skabe utryghed eller direkte betyde, at patienter frafalder behandlingen.

Derfor har Danske Patienter tre generelle anbefalinger til revurderingsprocesserne for at modvirke risici for forringet kvalitet for udsatte patienter i forbindelse med medicinskift.

#### **1. Systematisk information fra læge til patient om tilskudsændringer med tilbud om en samtale.**

Proceduren for information til patienter er forskellig fra læge til læge. Således vil nogle patienter opleve at få informationen af deres læge, nogle af en læge sekretær og andre på apoteket ved afhentning af medicin. For at sikre de bedste vilkår for kommunikationen mellem lægen og de patienter, der er omfattet af en tilskudsomlægning, anbefaler Danske Patienter, at patienter systematisk tilbydes en samtale med deres læge i forbindelse med medicinskift, da kontakten til egen læge for nogle patienter opleves mere vedkommende. Som led i informationen til patienter, vurderer Danske Patienter, at oplysninger om muligheden for indberetning af bivirkninger er meget vigtig, da man i dag ved, at nogle patienter ved præparatskifte netop oplever utilsigtede og skadelige bivirkninger. Således deler vi ikke Lægemiddelstyrelsens vurdering af, at dette vil skabe unødigt utryghed hos patienter.

#### **2. At der altid er udarbejdet de relevante og grundig information til læger og andet personale om begrundelserne for ændringer i tilskud og lægens alternativer.**

Det er Danske Patienters erfaring, at læger ikke altid føler sig velinformede om de faglige rationale bag en tilskudsomlægning. Det kan bl.a. give anledning til uklarhed om de faglige argumenter for en omlægning hos lægen, som kan smitte af i lægens kommunikation med patienten om omlægningen. Derfor er det væsentligt, at Lægemiddelstyrelsen sikrer, at informationen er solid og målrettet lægernes behov.

### **3. Systematisk afdækning af de relevante patientgruppers oplevelser ved medicinskift**

Det er velkendt, at der kan opstå compliance problemer i forbindelse med medicinskift, som kan føre til forringet behandlingseffekt for patienten. Det giver derfor anledning til bekymring, at der ikke som led i de konkrete revurderingsprocesser indgår en systematisk op følgende afdækning af og inddragelse af konsekvenserne for de forskellige grupper af patienter, som skal over på nye præparater - dels af antallet, der stopper deres behandling, dels en afdækning af graden af belastning hos forskellige grupper i forbindelse med et medicinskift – som ikke stopper med at tage deres medicin, men belastes på anden vis fx i form af utryghed.

Slutteligt er det helt afgørende for at modvirke kvalitetsforringelse af behandling i forbindelse med en tilskudsomlægning, at proceduren for ansøgning om enkelttilskud til stadighed er enkel og ikke opleves som barrierer for at sikre patienten den bedst mulige behandling.

Med venlig hilsen



Morten Freil  
*direktør*

## **Vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes (ATC-gruppe A10).**

Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Børne- og Ungdoms Diabetes har erfaret, at Lægemiddelstyrelsen nu vil påbegynde en revurdering af tilskudsstatus for diabetesrelaterede lægemidler. Vi har nogle kommentarer til dette.

Der er ca. 3000 børn og unge med diabetes i Danmark og stort set alle behandles med insulin. Børn gennemgår en vækst- og udviklingsfase, hvor insulinbehovet ændres radikalt gennem opvæksten. Små børn har behov for meget små mængder insulin, mens unge i puberteten har behov for meget store insulindoser. Barnealderen er også karakteriseret ved behov for stor behandlingsfleksibilitet. Børn og unge er ofte uforudsigelige i deres spise og aktivitetsmønster, hvilket bl.a. indebærer, at der er behov for insulin typer, der har en hurtig og kort virkningsprofil, hvilket i dag bedst opfyldes af moderne hurtigvirkende insulinanaloger.

De traditionelle NPH baserede insulinpræparationer medfører en meget stor variation i insulinvirkningen - både inter- og intraindividuel, hvilket gør det meget vanskeligt for såvel forældre som den unge at forudse, hvorledes en given insulininjektion kommer til at virke. Dette har gennem de senere år medført et radikalt skift i insulinbehandlingen blandt børn og unge., således at ca. 60 % af patienterne nu behandles med insulinpumpe- der benytter hurtigvirkende insulinanaloger - mens de resterende behandles med multiple daglige insulininjektioner, bestående af hurtig og langsomtvirkende insulin.

I øjeblikket behandles således ca. 95 % af alle børn med diabetes med hurtigvirkende insulinanalog og 65 % af de børn, der behandles med multiple insulininjektioner, behandles med langsomtvirkende insulinanaloger.

Vi mener, at det vil være til stor skade for vores population, hvis de generelle tilskudsregler for insulinanaloger ændres.

Det vil endvidere være en kolossal arbejdsbyrde for de pædiatriske ambulatorier, hvis der fremover skal søges om enkelttilskud til insulin typer, som langt de fleste af vore børn og unge allerede i dag benytter.

Vi håber, at Lægemiddelstyrelsen vil tage vore kommentarer med i vurderingen af en eventuel ændring i tilskudsstatus for insulinanaloger.

Med venlig hilsen

Bestyrelsen i DSBD (Dansk Selskab for Børne- og Ungdoms Diabetes) og DPS (Dansk Pædiatrisk Selskab)



Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

[medicintilskud@dkma.dk](mailto:medicintilskud@dkma.dk)

Att.: Elisabeth Thomsen & Ulla Kirkegaard Madsen.

### **Vedr. revurderingen af medicintilskud til antidiabetika (ATC-gruppe A10)**

I Diabetesforeningen anerkender vi den fortløbende proces med revurdering af tilskudsstatus til medicin således, at patienten til enhver tid kan tilbydes den mest virksomme og omkostningseffektive medicinske behandling. Vi er derfor glade for muligheden for at kunne bidrage med vores synspunkter i forbindelse med revurderingen af tilskudsstatus for antidiabetika.

Diabetesforeningen samarbejder blandt andet med producenter af lægemidler, men vil gerne understrege, at vi som patientforening udelukkende repræsenterer patienternes interesser.

#### Tilskuddets betydning for anvendelsen af medicin

Medicintilskudssystemet har en grundlæggende betydning for anvendelsen af medicin, og dermed har det også en betydning for *behandlingskvaliteten* på diabetesområdet. Diabetesforeningen frygter dog, at revurderingen af diabetespræparaters tilskudsstatus kan komme til at betyde, at nogle patienter ikke vil modtage den *optimale behandling* i henhold til deres *individuelle behov* - derved øges blandt andet risikoen for diabetiske følgesygdomme. Diabetiske følgesygdomme kan medføre øget behov for intensiveret behandling samt tidlig tilbagetrækning fra arbejdsmarkedet. Desuden ses der en overdødelighed i forhold til resten af befolkningen samtidig med, at *livskvaliteten* for den enkelte ofte bliver kraftigt forringet. Diabetes, som ikke er optimalt behandlet, har således store *sociale, samfundsøkonomiske og menneskelige omkostninger*.

For at undgå at patientens *egenbetaling* bliver større, hvis det generelle tilskud fratages deres medicin, er det eneste alternativ, såfremt lægen vurderer, at de bør forblive på medicinen, at der ansøges om enkelttilskud. Hver ansøgning tager lægen 10-15 minutter at udfylde, og det kan være nødvendigt at søge tilskud til flere præparater per patient. Desuden kan lægen kræve et honorar for at udfylde ansøgningen om enkelttilskud. Disse omstændigheder vil kunne begrænse brugen af ordningen og samtidig øge den *sociale ulighed* i behandlingen, fordi det vil kræve en aktiv

**Odense:**  
Rytterkasernen 1  
5000 Odense

**København:**  
Skindergade 38,1  
1159 København K

Telefon 66 12 90 06  
Fax 65 91 49 08  
[df@diabetesforeningen.dk](mailto:df@diabetesforeningen.dk)  
[www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk)

CVR DK - 35 23 15 28

J.nr./

**Protector:**  
H.K.H. Prins Joachim



indsats fra patientens side samt indsigt i egen sygdom og behandlingsmuligheder. Hvis man ønsker at reducere uligheden i sundhed, som det fremgår af det nuværende regeringsgrundlag, er det vigtigt, at revurderingen af tilskuddet til diabetespræparater ikke bidrager til at øge denne ulighed.

Det er problematisk, hvis man på baggrund af en økonomisk kalkule indfører bureaukratiske procedurer, der medfører begrænsninger på lægernes mulighed for at vælge den bedste medicin til den enkelte patient. Diabetesforeningen mener, at der bør være *tillid til de behandlende lægers ordinationsret*. Desuden peger nyere forskning på, at vejen frem er en *individualiseret behandling*. Bortfalder det generelle tilskud til udvalgte diabetespræparater, vil det betyde, at muligheden for dette behandlingskoncept reduceres.

#### Patienten i centrum

Patienterne som berøres af revurderingen bør sikres *grundig information* om eventuelt *medicinskifte*. Hvis patienten ikke informeres ordentligt i forbindelse med medicinskiftet, kan det resultere i manglende *compliance* og *utryghed*. Patienternes oplevelser omkring medicinskift bør endvidere inddrages i revurderingsprocessen dvs. som en del af vurderingen mellem behandlingseffekt, bivirkninger og pris. Samtidig bør man *efterfølgende evaluere*, hvordan en ændring af tilskudsstatus har påvirket patienterne.

Diabetesforeningen anbefaler, at revurderingen af tilskudsstatus ikke alene bliver et spørgsmål om behandlingens værdi i kroner og øre - men også et spørgsmål om behandlingens værdi for patienten. Ligeledes bør revurderingen heller ikke udelukkende være baseret på de *kliniske outcomes* (blodsukkerregulering), men have fokus på færre *bivirkninger*, effekten over tid med hensyn til *diabetiske senkomplikationer* samt *fleksibiliteten* i diabetespatientens hverdag - dvs. patientens livskvalitet.

*Diabetesforeningen opfordrer til, at revurderingen af tilskudsstatus for antidiabetika på ingen måde vil komme til at begrænse muligheden for, at den enkelte patient kan behandles optimalt.*

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

Med venlig hilsen

Henrik Nedergaard  
Adm. direktør



Lægemiddelstyrelsen  
Direktionssekretariatet,  
Medicintilskud  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Eli Lilly Danmark A/S  
Lyskær 3E, 2.tv  
DK - 2730 Herlev  
Tlf. (+45) 4526 6000  
Fax (+45) 4526 6001  
CVR-nr. 51 61 98 11

Den 15. februar 2012

### **Revurdering af tilskud til Antidiabetika (ATC-gruppe A10)**

Lægemiddelstyrelsen har den 12. januar 2012 via styrelsens hjemmeside oplyst, at Medicintilskudsudvalget inden for et par måneder vil indlede drøftelser af tilskudsstatus for antidiabetika og har i den forbindelse anmodet om senest den 15. februar 2012 at modtage synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsudvalgets drøftelser. Det er i denne sammenhæng, og som indehaveren af markedsføringstilladelsen af produkter inden for ATC-gruppe A10, at Eli Lilly Danmark A/S (Eli Lilly) ønsker at bidrage til Udvalgets drøftelser.

Eli Lilly anerkender og støtter behovet for en ansvarlig og fornuftig ordination af tilgængelige lægemidler. Både kliniske og økonomiske konsekvenser af en given ordination skal nøje overvejes. Desuden mener vi, at det er helt afgørende, at det bredest mulige sortiment af behandlingsmuligheder er tilgængeligt for den danske befolkning, idet patienter reagerer meget forskelligt på forskellige terapeutiske interventioner. Med til denne tilgang hører naturligvis et ansvar for at evaluere første, anden og efterfølgende linjer af behandling i forhold til deres effektivitet, bivirkninger og pris. Denne evaluering er afgørende for at kunne tage stilling til, om udskrivningsmønstret inden for et givent område er passende.

#### **Diabetes og dets udvikling i Danmark**

WHO estimerer, at mere end 346 mio. mennesker globalt har diabetes, og dette antal vil sandsynligvis stige til det dobbelte i 2030, hvis udviklingen fortsætter (1).

I Danmark har 300.000 fået diagnosticeret diabetes (2), og det forventes, at dette tal vil stige til 600.000 i 2025 (3). Derudover estimeres det, at ca. 250.000 danskere har udiagnosticeret diabetes, samt at antallet af danskere med prædiabetes er 750.000, hvoraf 30-40 pct. vil udvikle diabetes inden for 3,5 år (4).

Endvidere er en stor andel af den danske befolkning overvægtige og dermed i risikogruppen for at udvikle prædiabetes. 47 pct. af den voksne befolkning er overvægtige (BMI $\geq$ 25), og cirka 13 pct. er svært overvægtige (BMI $\geq$ 30) (5).

Den voksende diabetespopulation understreger behovet for at prioritere moderne behandlinger og forebygge komplikationer. Derved bliver det muligt at imødegå stigningen i de årlige samfundsøkonomiske omkostninger forbundet med diabetes. Omkostninger, som følger af produktionstab, tab af erhvervsevne, invaliditet og for tidlig død samt direkte udgifter til behandling af diabetes og afledte komplikationer samt udgifter i plejesektoren.

### **Nye guidelines understreger behovet for uhindret adgang til bredt udsnit af antidiabetika**

I april 2011 publicerede Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) sammen 'Guidelines for type-2 diabetes – en fælles behandlingsvejledning med enslydende kliniske behandlingsmål' (6).

Heraf fremgår det, at "Ud fra et ønske om at forebygge både hjerte-kar-sygdom og senkomplikationer er en intensiv, polyfarmakologisk behandling af alle risikofaktorerne vigtigt" og "at metformin dels skal være 1. valg af lægemiddel ved T2DM, og dels at behandlingen bør påbegyndes inden for tre måneder, efter en sikker diagnose er stillet".

Endvidere står der "Modsat metformin som 1. valg er det blevet tiltagende vanskeligt at argumentere for et sulfonylurinstof som det logiske 2. valg eller som alternativ, hvis metformin ikke tåles. De nye behandlingsprincipper med gunstige virknings- og bivirkningsprofiler (DPP-4-hæmmere og GLP-1-analoger) gør, at man ud fra den foreliggende evidens ikke entydigt kan pege på et logisk 2. og evt. 3. valg af lægemiddel". Det fremgår også, at "Beslutningen om 2. og evt. 3. valg af lægemiddel hviler derfor foreløbig på en opvejning af de beskrevne faktorer hos den enkelte patient, den enkelte læges kompetencer, lægemidlernes egenskaber, erfaringsgrundlag og pris".

Guidelines anerkender dermed behovet for at opretholde uhindret adgang til et bredt alternativ af 2. og evt. 3. valgs behandlingsmuligheder, samt at type 2-diabetes som sygdom er forbunden med betydelig co-morbiditet og individuel progression. Derfor bør behandlingsvalget også besluttes ud fra en vurdering af den individuelle patients behov, ligesom tilskudsstatus bør respektere den ligestilling på 2. og evt. 3. valg, som 'Guidelines for type 2-diabetes' fastsætter.

### **Behandlingsmål forudsætter adgang til moderne ikke-insulinbaserede lægemidler**

Type 2-diabetes er en progressiv kronisk sygdom med en kompleks ætiologi, hvor diagnosen ofte først stilles flere år efter udviklingen af sygdommen. Sygdommen kræver en kontinuerlig og med tiden øget polyfarmakologisk behandlingsindsats, som en konsekvens af en nedsat betacellefunktion (7).

Type 2-diabetikere, som ikke opnår eller vedligeholder optimal glykæmisk kontrol, udvikler over tid mikro- og makrovaskulære komplikationer i form af blandt andet retinopati, nefropati og

alvorlige hjerte-kar-sygdomme. Forekomsten af disse komplikationer er korreleret med øgede blodsukkerværdier (8).

Ifølge ovennævnte guidelines er hjørnестenen i behandlingen at opnå og vedligeholde glykæmisk kontrol. Endvidere sigtes der mod at reducere kardiovaskulære risikofaktorer, reducere kropsvægten samt minimere tilfælde af behandlingsinduceret hypoglykæmi (9).

I relation til at opnå og vedligeholde en optimal glykæmisk kontrol er hypoglykæmi en kendt begrænsende faktor i den farmakologiske behandling af såvel type 1 som type 2-diabetikere. I relation til type 2-diabetikere blev det i det store UKDPS studie vist, at en stram glykæmisk kontrol med SU og insulin medførte en signifikant stigning i antallet af rapporterede hypoglykæmi (10). Hypoglykæmi er vist associeret med betydelige samfundsøkonomiske omkostninger i form af direkte omkostninger til behandling af svær hypoglykæmi og indirekte omkostninger som eksempelvis tabt arbejdsfortjeneste (11). Endvidere er det påvist, at frygten for hypoglykæmier kan lede til psykologiske, sociale og emotionelle belastninger for patient og pårørende (12). Disse faktorer synliggør, at farmakoterapi, der kan minimere risikoen for hypoglykæmi, har et stort potentiale.

I de nye guidelines for behandling af type 2-diabetes har inkretin-baseret farmakoterapi, herunder DPP-4 hæmmere og GLP-1-analoger derfor fået en central placering i behandlingsalgoritmen (9).

Overordnet adskiller inkretin-baseret behandling sig positivt fra ældre og velkendte behandlinger såsom sulfonylurinstoffer (SU) og insulin, der begge er kendetegnet ved bivirkninger som vægtøgning og øget risiko for hypoglykæmi.

Den inkretin-baserede behandling har således både en gunstig effekt på de forhøjede blodsukkerværdier og samtidig også en neutral/gunstig effekt på kropsvægten samt lav risiko for at inducere hypoglykæmi (13). Den glukose-afhængige insulinproduktion ved inkretin-baseret behandling bevirker således også, at patienternes behov for kontinuerligt at skulle måle blodsukker minimeres. Dette gælder så længe, at patienterne ikke er i kombinationsbehandling med SU eller insulin (sidstnævnte er omtalt i de nye guidelines, men er dog behandling udenfor indikation).

Derudover er der med inkretin-baseret terapi vist reduktion af kardiovaskulære risikofaktorer som blodtryk og lipider (14). De hyppigst beskrevne bivirkninger til inkretin-baseret terapi er gastrointestinale reaktioner såsom kvalme og opkast. Disse reaktioner er dog milde i grad og forbigående (15).

Trajenta, som markedsføres af Eli Lilly i samarbejde med Boehringer-Ingelheim Danmark A/S, tilhører klassen af DPP-4 hæmmere, hvor der i øjeblikket er registreret fire forskellige produkter på det danske marked: Trajenta (linagliptin), Januvia (sitagliptin), Galvus (vildagliptin) og Onglyza (saxagliptin). På nær Galvus gives DPP-4 hæmmerne en gang dagligt.

Effekten på den glykæmiske kontrol af de forskellige DPP-4 hæmmere er overordnet ens – svarende til en reduktion af HbA1c på 0,7- 0,8 pct. (16). DPP-4 hæmmere udmærker sig ved at have en gunstig bivirkningsprofil med lav risiko for hypoglykæmi og få/ingen gastrointestinale

bivirkninger. Trajenta adskiller sig fra alle de øvrige DPP-4 hæmmere ved at kunne gives til alle patienter uden behov for dosisjustering, herunder patienter med nyrepåvirkning (17). Dette giver en stor fordel frem for øvrige DPP-4 hæmmere, da nedsat nyrefunktion er en hyppig langtidskomplikation til type 2-diabetes.

Byetta (Exenatide BID) og Bydureon (Exenatide QW), som begge markedsføres af Eli Lilly, tilhører klassen af GLP-1-analoger – og såvel effekt som sikkerhedsprofil er velbeskrevet i en lang række kliniske studier. Begge lægemidler har generelt tilskud.

Der er dokumentation for, at Byetta, som skal gives to gange dagligt i form af subkutane injektioner, er et veltolereret og effektivt middel til behandling af hyperglykæmi med sænkning af HbA1c på op mod 1 pct. i gennemsnit og signifikant reduktion i de postprandiale blodsuktermålinger (18). Endvidere er behandling med Byetta associeret med et signifikant og klinisk relevant vægttab og med minimal risiko for hypoglykæmi. Sidstnævnte gælder, når Byetta kombineres med metformin. Der foreligger tre års opfølgingsstudier på Byetta, der i relation til effekt og bivirkninger bekræfter dets relevans og placering i de nye guidelines til behandling af type 2-diabetes (19).

Bydureon er det første og hidtil eneste anti-diabetikum, som kun skal gives en gang ugentligt. Bydureon, som injiceres subkutant, har i registreringsstudierne vist at reducere HbA1c med op til 1,9 pct., hvilket medførte en næsten normalisering af patienternes HbA1c værdier fra 8,4 pct. ved behandlingsstart til 6,5 pct. ved behandlingsophør (20). Endvidere har Bydureon vist at reducere kropsvægten med 2-4 kg og det systoliske blodtryk med 3-5 mmHg (18). I opfølgingsstudier på to år har disse effekter vist sig at være vedvarende.

Bydureon er i større kliniske studier blevet sammenlignet med øvrige antidiabetika, herunder Byetta, Victoza (liraglutid) (dosis 1,8 mg), Januvia (sitagliptin), Actos (pioglitazone) og Lantus (insulin glargin, langtidsvirkende insulinanalog). Studierne har dokumenteret, at behandling med Bydureon er associeret med en større reduktion i HbA1c sammenlignet med Byetta, Januvia, Actos og Lantus (20, 22, 23).

Endvidere viste studierne, at de gastrointestinale bivirkninger i form af kvalme og opkast var signifikant færre ved Bydureon-behandling i sammenligning med behandling med Byetta (20) og liraglutid (21).

Den åbenlyse fordel ved Bydureon er, at man uden at gå på kompromis med den glykæmiske kontrol kan minimere det ubehag, som patienten oplever ved at skulle injicere sig op til flere gange dagligt. Med Bydureon skal patienten kun injicere sig en gang om ugen.

#### **Opsummering af fordele for patienterne ved behandling med GLP-1-analoger**

Udover de ovenfor beskrevne kliniske fordele ved GLP-1 behandling, er der nogle åbenlyse praktiske fordele i forhold til patienternes hverdag. Valget af en GLP-1-analog vil oftest være udtryk for en intensivering af en behandling, hvor oral antidiabetika ikke længere slår til i forhold til behandlingsmålet. For patienterne er det et stort mentalt skridt at skulle starte op i injektionsbehandling. Alternativet på dette niveau af sygdommens udvikling vil være at sætte

patienten i behandling med insulin. Fordelene for patienternes hverdag ved behandling med en GLP-1-analog i forhold til insulin er:

- Højest to daglige injektioner
- Intet behov for blodsuktermålinger ved stik i fingeren flere gange dagligt
- Ingen risiko for hypoglykæmi med mindre der kombineres med SU
- Ingen erhvervsbegrænsninger (chauffører, m.fl.)
- Større fleksibilitet i hverdagen
- Vægttab (hvor insulin giver vægtøgning)

Udover ovennævnte fordele er der specifikt for Bydureon følgende fordele for patienterne sammenlignet med Byetta og liraglutid:

- Injektion én gang om ugen, hvilket må formodes at øge compliance (versus 1-2 gange dagligt)
- Ingen større udsving i HbA1c, hvis en dosis glemmes, da der er en stabil koncentration af stoffet i blodet efter ca. 6 ugers behandling (steady state) (24)
- Færre gastrointestinale bivirkninger
- Endnu større fleksibilitet i hverdagen og mindre ubehag og stigma
- En praktisk løsning til patienter, der ikke er i stand til at injicere sig selv

Sammenholdt med de erklærede behandlingsmål for diabetesbehandlingen i Danmark understreger de ovenfor omtalte kliniske såvel som praktiske fordele behovet for, at diabetespatienter også fremover har uhindret adgang til moderne ikke-insulinbaserede antidiabetika.

Konsekvensen af en eventuel indskrænkning i adgangen gennem en mere restriktiv tilskudstildeling vil være, at flere patienter sættes i insulinbehandling tidligere i forhold til den nuværende behandlingspraksis og derved går glip af de åbenlyse fordele, der er forbundet med moderne ikke-insulinbaserede antidiabetika.

### **Lægemiddelstyrelsens vurdering af Bydureons tilskudsstatus**

I det følgende rettes fokus mod forhold med specifik betydning for revurderingen af tilskud til Bydureon. Herunder fokuseres særligt på prissammenligning mellem Bydureon og den nuværende standard GLP-1-analog-behandling i Danmark. Desuden anføres væsentlige mangler ved Institut for Rationel Farmakoterapi's (IRF) præparatanmeldelse af Bydureon. Mangler, som tilsiger, at IRF's anmeldelse ikke tillægges betydning i forbindelse med revurderingen af Bydureons tilskudsstatus.

Eli Lilly ansøgte med brev af 12. august 2011 Lægemiddelstyrelsen om generelt tilskud til Bydureon. Lægemiddelstyrelsen meddelte med brev af 6. oktober 2011 til Eli Lilly, at Bydureon tildeltes generelt tilskud med virkning fra markedsføringstidspunktet. Af afgørelsen fremgår, at Lægemiddelstyrelsen "lægger vægt på Medicintilskudsrådets indstilling af 3. oktober 2011 og finder med henvisning hertil, at lægemidlet opfylder kriterierne for at oppebære generelt tilskud".

Af Medicintilskudsnevnets indstilling fremgår, at

”Nævnet begrundet sin indstilling i relation til generelt tilskud med, at lægemidlets pris efter nævnets vurdering står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når behandling med Bydureon stilles overfor behandling med de aktuelt markedsførte GLP-1 receptor agonister, der i dag har generelt tilskud.

Bydureon medfører en klinisk relevant reduktion af HbA1c, når det gives i tillæg til orale antidiabetika. Der er udført sammenlignende kliniske studier af Bydureon overfor både exenatid til injektion to gange daglig (Byetta) og liraglutid (Victoza).

I forhold til Byetta medførte Bydureon et større fald i HbA1c. I forhold til liraglutid, 1,8 mg daglig, medførte Bydureon et lidt mindre fald i HbA1c. Nævnet bemærker i denne sammenhæng, at der er anvendt en høj dosis af liraglutid, og nævnet har derfor lagt til grund for sin indstilling, at effekten af Bydureon og Victoza er af samme størrelsesorden i klinisk praksis. Dertil kommer, at behandlingspriserne for de forskellige GLP-1 receptor agonister er på nogenlunde samme niveau.”

#### **Daglig dosis i klinisk praksis afgørende for omkostningen ved GLP-1-behandling**

I forlængelse af Eli Lillys ansøgning om generelt tilskud til Bydureon og i tilknytning til Medicintilskudsnevnets bemærkninger om prisniveauet for de forskellige GLP-1-analoger, skal det bemærkes, at prissammenligningen bør baseres på det reelle mængdeforbrug (klinisk praksis) snarere end de officielle listepriser, som de fremgår af [medicinpriser.dk](http://medicinpriser.dk).

Apotekets Udsalgs Pris (AUP) for Bydureon er pr 14. februar 2012 kr. 993,45 pr pakke: 4 x 2 mg (28 dage). Omkostningerne pr dag for en ugentlig Bydureon injektion (2 mg / 7) er således  $(993,45 / 4) / 7 = 35,48$  kr.

Til sammenligning er prisen på den i dag oftest anvendte GLP-1-analog, liraglutid, ifølge den officielle listepriis ([medicinpriser.dk](http://medicinpriser.dk)): 33,76 kr pr DDD. Den officielle listepriis giver imidlertid ikke et retvisende billede af den reelle omkostning ved brug af liraglutid.

I øjeblikket findes ikke publicerede data om det reelle forbrug af GLP-1-analoger i Danmark, men som det fremgik af Eli Lillys ansøgning om generelt tilskud til Bydureon, har IMS Health gennemført markedsundersøgelser i både Storbritannien, Tyskland, og Holland, som entydigt viser, at den gennemsnitlige daglige dosis af liraglutid er mere end 1,2 mg. De seneste data er fra Holland, hvor liraglutid blev lanceret i februar 2010 med fuldt tilskud. IMS Health har analyseret alle liraglutid-recepter i Holland fra februar 2010 frem til maj 2011. Baseret på disse data har IMS Health beregnet den gennemsnitlige daglige dosis af liraglutid til 1,46 mg. IMS Health's analyser viser desuden, at den gennemsnitlige liraglutid-dosis stiger med antallet af recepter. Endvidere blev der i november 2011 præsenteret en poster på ISPOR 14th Annual European Congress, som viste, at den gennemsnitlige daglige dosis af liraglutid i Storbritannien er 1,51 mg (25). At liraglutid anvendes i højere doser end de anbefalede 1,2 mg, understreges desuden i Novo Nordisk A/S' 'Investor presentation, Full year 2011', hvoraf det fremgår, at mere end 65 pct. af liraglutid ordinationerne i USA er på 1,8 mg dagligt (26).

Der er ingen grund til at antage, at der er nævneværdig forskel på udskrivningsmønstret blandt henholdsvis danske, hollandske og britiske læger. Følgelig bør en sammenligning af de reelle omkostninger i klinisk praksis til behandling med henholdsvis liraglutid og Bydureon ikke baseres på en daglig dosis liraglutid på 1,2 mg.

Baseret på en daglig dosis liraglutid på 1,46 mg, svarende til hollandske forhold, er omkostningen pr dag **41,07 kr.** i forhold til listeprisen på 33,76 kr, som angivet på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk). Baseret på klinisk praksis er prisen på Bydureon derfor **13,6 pct.** billigere end den nuværende standardbehandling. I den forbindelse er det vigtigt at understrege, at Bydureons dosis ligger fast på 2 mg per uge. Der er ikke mulighed for at opjustere dosis.

I revurderingen af Bydureons tilskudsstatus bør afvejningen af pris derfor tage som udgangspunkt, at Bydureon er 13,6 pct. billigere end den nuværende standard GLP-1-analog behandling.

### **Grundlaget for Medicintilskudsnevns revurdering**

Eli Lilly er bekendt med, at Institut for Rationel Farmakoterapi den 22. november 2011 har offentliggjort en anmeldelse af Bydureon på Institutets hjemmeside (27). I overensstemmelse med almindelig praksis har IRF forud for anmeldelsen givet Eli Lilly mulighed for at kommentere et udkast til anmeldelsen. I den forbindelse har Eli Lilly påpeget en række væsentlige mangler ved IRF's anmeldelse. Trods dette har IRF valgt ikke at korrigere for disse mangler i den publicerede anmeldelse, hvilket Eli Lilly stiller sig uforstående overfor. Resultatet er, at IRF's anmeldelse er skævvridende og ikke giver et retvisende billede af, hvornår Bydureon er en relevant behandling.

For det tilfælde, at Lægemiddelstyrelsen overvejer at lade IRF's anmeldelse af Bydureon indgå i det materiale, der lægges til grund for Medicintilskudsnevns revurdering af tilskud til antidiabetika, ønsker Eli Lilly derfor i det følgende at fremsætte en række bemærkninger til IRF's anmeldelse af Bydureon.

### **Uensartede anmeldelser af GLP-1 analoger**

Med udgangspunkt i, at både effekten og bivirkningsprofilen af Bydureon er gunstig sammenlignet med de øvrige GLP-1-analoger, bør prisen ved behandling med Bydureon sammenlignes med prisen for den nuværende standard GLP-1-analog på det danske marked, liraglutid. Som det fremgår ovenfor, har Eli Lilly allerede i ansøgningen om generelt tilskud til Bydureon på basis af data fra klinisk praksis påvist, at Bydureon er cirka 13,6 pct. billigere end denne. Trods dette har IRF i anmeldelsen alene sammenlignet prisen på Bydureon med Byetta.

Hertil kommer, at anmeldelsen af Bydureon er præget af væsentlige mangler, som har stor betydning, når den enkelte læge skal tage stilling til valget af behandling:

For det første er et af hovedargumenterne for at udskrive GLP-1-behandling til type 2-diabetikere, at det i modsætning til andre antidiabetika medfører et væggtab. Dette er af essentiel betydning, da type 2-diabetikere oftest er svært overvægtige, og derfor vil have gavn af et væggtab. Det undrer derfor, at den væggtabsinducerede effekt af Bydureon ikke er medtaget i IRF's beslutningsstøtte til lægen. Særligt påfaldende bliver det, når det kan

konstateres, at den væggtabsinducerende effekt af liraglutid er beskrevet med et helt afsnit i anmeldelsen heraf fra juli 2009 (29). Det er Eli Lillys opfattelse, at der ikke findes nogle faglige argumenter for ikke også at fremhæve den væggtabsinducerende effekt af Bydureon.

For det andet er en af de øvrige sekundære gevinster ved GLP-1 behandling, at der også ses en gunstig effekt på patienternes blodtryk. Denne ekstra gevinst er velbeskrevet i studier med såvel exenatide to gange dagligt (Byetta) som i studier med liraglutid og således også fremhævet i IRF's anmeldelsen af liraglutid i afsnittet "Blodtryk". En tilsvarende effekt ses i samtlige publicerede studier med Bydureon, og det er som i ovennævnte tilfælde Eli Lilly's opfattelse, at der ikke findes nogle faglige argumenter for ikke også at fremhæve den blodtrykssænkende effekt af Bydureon, helt på linje med hvad IRF har gjort i anmeldelsen af liraglutid.

For det tredje har IRF overfor Eli Lilly anført, at det er en svaghed ved Bydureon, at der ikke foreligger et sammenlignende studie med SU præparater, ligesom IRF mener, at SU bør indgå i prissammenligninger. Begge dele synes inkonsekvent og irrelevant ud fra den betragtning, at Bydureon i lighed med Byetta og liraglutid ifølge IRF skal anvendes til patienter, som ikke kan kontrolleres med livsstilsændringer, metformin og SU. Altså patienter, hvor SU har svigtet som behandlingsalternativ.

#### **Dansk professor og NICE uenig i IRF's konklusion**

IRF konkluderer i anmeldelsen, at Bydureon "kun er et relevant behandlingsalternativ hos bestemte patienter baseret på en individuel vurdering". Til sammenligning har IRF i anmeldelserne af Byetta (28) og liraglutid (Victoza) konkluderet, at disse præparater "kan overvejes til patienter med type 2-diabetes, hvis blodsukker ikke kan kontrolleres på en kombination af sund livsstil, metformin og SU" - for Byetta endvidere med den tilføjelse, at patienterne er "positivt indstillede over for injektionsbehandling." Denne tilføjelse synes at være begrundet i, at Byetta kræver to injektioner dagligt sammenlignet med én injektion dagligt for liraglutid. En lignende overvejelse om patienternes "indstilling over for injektionsbehandling" er dog ikke medtaget i anmeldelsen af Bydureon, til trods for, at denne behandling reducerer behovet for injektioner yderligere fra én gang dagligt til én gang ugentligt.

Formålet med anmeldelsen af Bydureon er ifølge IRF at "bidrage med yderligere velbegrunder beslutningsstøtte til lægen, der har besluttet at anvende exenatid i behandlingen af type 2-diabetes patienter." Dette er en fundamentalt forkert præmis, fordi Bydureon er til patienter, hvor lægen har besluttet at anbefale en GLP-1-analog i behandlingen af deres type 2-diabetes patienter – og altså ikke alene exenatid. At marginalisere brugen af Bydureon til kun at være et relevant behandlingsalternativ hos bestemte patienter, hvor lægen har besluttet at anvende exenatid i behandlingen, er ikke fagligt begrundet og burde være undgået, såfremt IRF ønsker at bidrage med velbegrunder beslutningsstøtte til lægen.

Eli Lilly har forelagt anmeldelsen for Jørgen Rungby, professor i klinisk farmakologi ved Aarhus Universitetshospital. Han har følgende kommentar til IRF's anmeldelse af Bydureon sammenholdt med to øvrige GLP-1-analoger:



"Der er en ikke-fagligt begrundet diskrepans mellem konklusionerne i anmeldelserne af Victoza, Byetta og nu Bydureon: For Byetta og Victozas vedkommende formuleres, at stofferne kan være et alternativ ved manglende effekt af livsstil, SU og met hos overvægtige. Som vi kender litteraturen nu, gælder samme forhold for Bydureon."

Eli Lilly har forelagt professor Rungbys synspunkt for en række diabetologer, som bakker op om kritikken. Det er således en central misforståelse udelukkende at fokusere på forskellen mellem Bydureon og Byetta. Eli Lilly har derfor påpeget over for IRF, at anmeldelsen hviler på et forkert grundlag, hvilket i sagens natur fører til fejlagtige og misvisende konklusioner i forhold til, hvornår Bydureon bør overvejes som behandlingstilbud.

Også set i lyset af anmeldelsen fra det internationalt anerkendte National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien er IRF's anmeldelse bemærkelsesværdig. Således har NICE i et endeligt udkast til vejledning, som blev offentliggjort fredag den 13. januar, bekræftet instituttets oprindelige anbefaling af Bydureon, hvori exenatid once weekly anbefales på lige fod med liraglutid (30). En endelig vejledning forventes at blive offentliggjort i februar 2012.

**Mangelfuld og skævvridende anmeldelse fra IRF bør ikke påvirke revurdering af tilskud**  
Ifølge IRF's 'Handlingsplan 2011' anmelder IRF "alle nye lægemidler af interesse for især almen praksis. [...] Formålet er at foretage en uafhængig vurdering af det nye lægemiddels plads i behandlingshierarkiet med henblik på at nå ud til de ordinerende læger hurtigt efter introduktion på markedet."

En forudsætning for, at IRF kan løfte denne opgave troværdigt, er, at kriterierne for IRF's anmeldelser er ens for præparater tilhørende samme gruppe. Eli Lilly har påvist, at der er en ikke fagligt begrundet diskrepans mellem anmeldelserne af Byetta, Bydureon og liraglutid. Til trods for dette har IRF ikke ønsket at ændre på konklusionen i anmeldelsen af Bydureon.

Konsekvensen af, at IRF alene vurderer Bydureon i forhold til Byetta, og derfor når frem til forskellig ordlyd i konklusionen på anmeldelserne af hhv. Bydureon, Byetta og liraglutid, er, at færre patienter vil få gavn af en innovativ behandling. En behandling, som i klinisk praksis er fuldt på højde med eksisterende behandling inden for samme kategori, som prismæssigt er på samme eller lavere niveau og som desuden kun skal administreres én gang ugentligt i stedet for en eller to gange dagligt, hvilket indebærer fordele for patienterne.

Resultatet af de påviste mangler ved IRF's anmeldelse er, at anmeldelsen ikke giver et retvisende billede på, hvornår Bydureon er et relevant behandlingsalternativ. Eli Lilly skal derfor opfordre til, at ovenstående mangler ikke også fører til, at Medicintilskudsnettet indstiller, at Bydureon tildes en anden tilskudsstatus end de øvrige GLP-1-analoger, men tværtimod anbefaler, at Bydureon opretholder dets nuværende generelle tilskud.

### **Sammenfatning**

Udviklingen i antallet af diabetespatienter både globalt og i Danmark tegner billedet af en diabetes-epidemi. Foruden de helbredsmæssige konsekvenser for patienterne, er omkostningerne for samfundet betydelige, blandt andet på grund af følgesygdomme, tabt arbejdsfortjeneste, tidlig død samt direkte udgifter til behandling og pleje.

Den voksende diabetespopulation understreger behovet for at prioritere moderne behandlinger og forebygge komplikationer. Dette er afspejlet i de nye 'Guidelines for type 2-diabetes' fra april 2011, som fremhæver, at en intensiv, polyfarmakologisk behandling af alle risikofaktorer er vigtig. Samtidig understreges, at de nye behandlingsprincipper med gunstige virknings- og bivirkningsprofiler (DPP-4-hæmmere og GLP-1-analoger) gør, at man ud fra den foreliggende evidens ikke entydigt kan pege på et logisk 2. og evt. 3. valg af lægemiddel.

De nye guidelines anerkender således behovet for at opretholde uhindret adgang til et bredt alternativ af 2. og evt. 3. valgs behandlingsmuligheder, herunder til moderne ikke-insulinbaserede lægemidler, for dermed at nå fastsatte behandlingsmål. En vurdering af tilskudsstatus til antidiabetika bør derfor respektere den ligeværdighed på 2. og evt. 3. valg, som 'Guidelines for type 2-diabetes' fastsætter.

I det foregående er beskrevet en række fordele ved behandling med inkretin-baseret farmakoterapi, herunder DPP4-hæmmere og GLP-1-analoger. For så vidt angår GLP-1-analoger er foruden kliniske fordele fremhævet nogle åbenlyse praktiske fordele i forhold til patienternes hverdag. I forlængelse heraf er påpeget specifikke fordele ved Bydureon sammenlignet med Byetta og liraglutid. Endelig er det baseret på klinisk praksis påvist, at prisen på Bydureon er 13,6 pct. billigere end den nuværende standardbehandling.

Ifølge retningslinjerne for vurdering og sammenligning af lægemidler skal Lægemiddelstyrelsen ved revurdering af tilskudsstatus se på, "om lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi i forhold til anden behandling". Eli Lilly finder på baggrund af ovenstående, at Bydureon fuldt ud lever op til denne målestok, og at Bydureon derfor fortsat bør tildeles generelt tilskud.

Konsekvensen af en eventuel indskrænkning i adgangen gennem en mere restriktiv tilskudstildeling vil være, at flere patienter sættes i insulinbehandling tidligere i forhold til den nuværende behandlingspraksis og derved går glip af de åbenlyse fordele, der er forbundet med moderne ikke-insulinbaserede antidiabetika.

Venlig hilsen

Eli Lilly Danmark A/S



Hans Lynggaard Jørgensen  
Corporate Affairs Manager



Tor Even Nergard  
Director Eli Lilly Diabetes - Scandinavia

**Referencer:**

- (1) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
- (2) <http://www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Diabetes.aspx>
- (3) [http://www.diabetes.dk/Rundt om diabetes/Diabetes i tal/Diabetes i Danmark.aspx](http://www.diabetes.dk/Rundt_om_diabetes/Diabetes_i_tal/Diabetes_i_Danmark.aspx) (under Fremtidsprognoser) med referencer til:  
5: Green A: Diabetes mellitus i Danmark 1997-2006. Epidemiologisk analyser. Rapport version: 17. marts 2008
- (4) [http://www.diabetes.dk/Rundt om diabetes/Diabetes i tal/Diabetes i Danmark.aspx](http://www.diabetes.dk/Rundt_om_diabetes/Diabetes_i_tal/Diabetes_i_Danmark.aspx) (under Prædiabetes) med reference til: 3: Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K: Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the inter99 study. Diabetes Care 2003; 26: 2335-2340.  
4: Rasmussen SS, Glümer C, Sandbæk A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K: Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. Diabetologia 2008; 51: 249-257.
- (5) <http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Overvaegt/Forekomst%20af%20overvaegt.aspx> der refererer til den nationale sundhedsprofil 2010, jf. Overvægt: <http://www.sundhedsprofil2010.dk/Pages/Home.aspx>, Svær overvægt: <http://www.sundhedsprofil2010.dk/Pages/Home.aspx>
- (6) *Guidelines for type 2-diabetes - En fælles behandlingsvejledning med enslydende kliniske behandlingsmål*, Udgivet af Dansk Endokrinologisk Selskab, [www.endocrinology.dk](http://www.endocrinology.dk); Dansk Selskab for Almen Medicin, [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk); Institut for Rationel Farmakoterapi, [www.irf.dk](http://www.irf.dk)
- (7) Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2003 Jan;46(1):3-19.
- (8) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- (9) Snorgaard O, Drivsholm T, Breum L, Christiansen JS, Hansen C, Henderson D, et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes; mål og algoritmer. Dansk Selskab for Almen Medicin; Dansk Endokrinologisk Selskab; Institut for Rationel Farmakoterapi. 2011.
- (10) Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.
- (11) Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S, J Med Econ. 2011;14(5):646-55. Epub 2011 Aug 19., Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs.
- (12) Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. Eur J Health Econ 2005 Sep;6(3):197-202.
- (13) Girard J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: incretins: concept and physiological functions. Diabetes Metab 2008 Dec;34(6 Pt 1):550-9.
- (14) Okerson T, Chilton RJ. The Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Cardiovasc Ther 2010 Dec 19.
- (15) Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. Diabetes Metab Res Rev 2011 Sep;27(6):528-42.

- (16) Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 May;20(4):224-35.
- (17) Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Jan;13(1):81-99.
- (18) Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011 May;13(5):394-407.
- (19) Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008 Jan;24(1):275-86.
- (20) Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008 Oct 4;372(9645):1240-50.
- (21) Buse JC, Nauck MA, Fost T, Hoogwerf JB, Shenouda SK, Heilman CR, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Oral presentation EASD Lissabon . 2011. Ref Type: Abstract
- (22) Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010 Aug 7;376(9739):431-9.
- (23) Diamant M, Van GL, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Jun 26;375(9733):2234-43.
- (24) DeYoung MB, Macconell L, Sarin V, Trautmann M, Herbert P. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011 Nov;13(11):1145-54.
- (25) Amanda McDonnell et al. Estimating Real Life Daily Usage and Daily Cost of GLP-1 Receptor Agonists in the UK Setting. Poster session presented at: ISPOR 14th Annual European Congress; Madrid, Spain; November 5. - 8, 2011
- (26) A focused healthcare company, Investor presentation, Fyll year 2011, Novo Nordisk, Slide no 11.
- (27) Institut for Rationel Farmakoterapi, Præparatanmeldelse, Bydureon (exenatide), 22. november 2011; [http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/bydureon\\_exenatid.htm](http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/bydureon_exenatid.htm)
- (28) Institut for Rationel Farmakoterapi, Præparatanmeldelse, Byetta (exenatide), 26. april 2007; [http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/arkiv/byetta\\_exenatide.htm](http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/arkiv/byetta_exenatide.htm)
- (29) Institut for Rationel Farmakoterapi, Præparatanmeldelse, Victoza (liraglutid), 23. juli 2009; [http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/arkiv/victoza\\_liraglutid.htm](http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/arkiv/victoza_liraglutid.htm)
- (30) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Diabetes (type 2) - exenatide (prolonged release): final appraisal determination; [www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=57832](http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=57832)

## JDRFs synspunkt vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes

14. februar 2012

Type 1 diabetes er en autoimmun sygdom hvor kroppens eget immunforsvar fejlagtigt angriber og udsletter sine egne insulinproducerende celler. Sygdommen kan ikke helbredes eller forebygges, og rammer ofte i de unge år. Får man ikke tilført insulin kunstigt, vil man dø.

At leve med type 1 diabetes kræver opmærksomhed døgnet rundt i en konstant og vanskelig afbalancering af kostindtag, aktivitet og insulininjektion for at holde blodsukkerniveauet inden for normalgrænserne. Bliver blodsukkeret for lavt risikerer patienten insulinchok og koma, og ligger det for højt øges risikoen for invaliderende følgesygdomme. At det, med de nuværende behandlingsmetoder, er en umulig udfordring at fuldføre, hvad enten man har type 1 eller type 2 diabetes, er sundhedsektorens daglige omkostninger på 80 mio. kr.<sup>1</sup> til behandling af diabetes og følgesygdommene et trist vidnesbyrd om.

Den medicinske behandling af sygdommen foregår ved mange daglige målinger af blodsukkeret vha. teststrimler der analyseres i et måleapparat, kombineret med flere daglige insulininjektioner med en insulinsprøjte (pen). Til trods for at måleapparater og insulinpenne er blevet forbedret løbende, lider strimmel/penterapien af det indbyggede problem, at selv ved mange hyppige daglige målinger og injektioner, f.eks. 8 eller flere, afspejler den heraf følgende blodsukkerregulering kun meget groft kroppens naturlige regulering, som foregår non-stop og konstant døgnet rundt hos raske mennesker.

Blandt de begrænsende faktorer er insulinets aktionstid, der for de nyeste insulinanaloger ligger på ca. 30 minutter og væsentlig længere for de ældre humane insulin typer. Problematikken ved den sene reaktionstid kan f.eks. illustreres ved måltidsdosering af hurtigvirkende insulin: Her er patienten nødt til at skønne sit forventede kulhydratindtag ca. 30 min før måltidet og så dosere insulin på dette tidspunkt. Afviger kulhydratindtaget, f.eks. fordi man fik lyst til et stykke brød mere til måltidet, matcher insulinets virkningsprofil ikke med blodsukkerstigningen og man oplever hyperglykæmi. Man kan naturligvis efterregulere, men pga. aktionstiden undgås et peak udslag i blodsukkeret ikke.

Den omvendte situation gør sig gældende hvis patienten har for meget insulin aktivt, f.eks. ved udøvelse af fysisk aktivitet der ikke var planlagt ved insulindoseringen, hvorved man risikerer hypoglykæmi. Denne situation er akut kritisk, da det kan føre til insulinchok. Derfor vil mange patienter der benytter de ældre humane insulin typer bevidst forsøge at regulere blodsukkeret på den høje side, for at have en sikkerhedsmargin overfor hypoglykæmi.

Brug af insulinanaloger gør det således muligt at opnå bedre blodsukkerkontrol, reduceret risiko for hypoglykæmi og endelig en forbedring i livskvaliteten, gennem langt større frihed omkring spisning og aktivitetsudøvelse. Dette ses dokumenteret i studier der viser forbedret blodsukkerkontrol udtrykt ved et fald i HbA1c fra 8,11% til 7,88%<sup>2</sup> og dokumenterer reduceret risiko for hypoglykæmi og højere livskvalitet<sup>3</sup>.

Jo kortere insulinets aktionstid er, jo mere minimeres denne problematik, særlig i forbindelse med nye behandlingsmetoder som f.eks. insulinpumpeterapi. Der forskes derfor intensivt i at udvikle nye insuliner med kortere aktionstid (ultra fast-acting insulins), og det er af afgørende betydning i nutidens og fremtidens behandling, at de nyeste insulinanaloger fortsat vil være umiddelbart tilgængelige for patienter med type 1 diabetes.

Med venlig hilsen



Finn Kristensen  
Sekretariatschef, JDRF - Fonden for diabetesforskning

#### **Kilder**

<sup>1</sup>Diabetesepidemien i Danmark: Hvad foregår der og hvor skal vi hen? - Tidsskrift for Dansk Sundhedsvæsen, 2008

<sup>2</sup>Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes, 2004

<sup>3</sup>The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences, 2012

Lægemiddelstyrelsen  
medicintilskud@dkma.dk  
Att.: Ulla Kirkegaard Madsen

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

Den 14. februar 2012

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

Lægemiddelstyrelsen har inviteret til, at eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnævnets drøftelser vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A10, sendes til Lægemiddelstyrelsen senest 15. februar 2012.

Med henvisning hertil kan MSD oplyse, at forudsætningerne for at yde generelt tilskud til Januvia® (sitagliptin) og Janumet® (sitagliptin og metformin) fortsat er til stede og endda styrket i forhold til Lægemiddelstyrelsens afgørelser i henholdsvis 2007 og 2008.


Der foreligger nu publicerede data med i alt over 10.000 patienter. Gældende, fælles guidelines fra DSAM, DES og IRF (2011) placerer DPP-4-hæmmere som muligt 2. valg efter metformin. Januvia og Janumet har således en klar og entydig placering i terapien på en velafgrænset indikation.

Lægemiddelstyrelsens analyse af polyfarmaci i diabetesbehandlingen fra 2010 viser, at 96 - 99 % af nye brugere af DPP-4-hæmmere tidligere har indløst recept på andre antidiabetika. Det dokumenterer, at DPP-4-hæmmere - i overensstemmelse med guidelines - anvendes som 2. valg.


På baggrund af ovenstående finder MSD, at revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A10 ikke giver anledning til ændringer for Januvia og Janumet.

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

Med venlig hilsen  
**MSD Danmark ApS**



Gert Steen Andersen, MD  
Medicinsk direktør



Andreas Daugaard Jørgensen  
Sundhedsøkonom

# Informationsark

120215-2398C

Id-nummer og mappenavn

MedTilskudsNvn insulin

stick uploadet

Beskrivelse (filnavn) - max 30 tegn

Yderligere beskrivelse (kun Informationsark)

15-02-2012

DIS

Modtaget i Postenheden d.

Materiale uploades til X:\POST\...

1

1

0

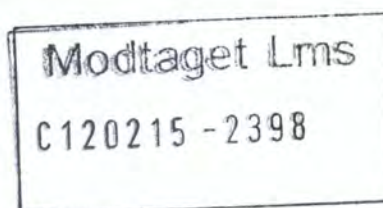
CD/DVD i alt

heraf uploadet

Ringbind ialt

- Coverletter modtaget
- Identisk papirversion er modtaget
- Opdelt papirmateriale. Skanning til GoPro og X-drev.





Den 13. februar 2012

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Att: Tilskudsnettet vedr. Reevaluering ATC-kode A10

## Besparelsespotentiale ved omlægning af tilskud til insulin analoger og GLP-1 analoger

Novo Nordisk har som bidrag til Tilskudsnettet arbejdet udviklet en let anvendelig og overbliksgivende beregningsmodel baseret på simple og transparente forudsætninger, for således at bidrage med en *indikation* af størrelsen af det besparelsespotentiale, som kan være forbundet med en revurdering af antidiabetika området.

Novo Nordisk anser ikke at det anslåede besparelsespotentiale, som *indikeret* af nærværende model, står mål med de konsekvenser som eventuelle begrænsninger i tilskuddene til insulin og GLP-1 vil have for behandlere og ikke mindst patienter. Ældre human insulin præparater medfører flere bivirkninger og kan øge risikoen for senkomplikationer til diabetes. Det drejer sig bl.a. om bivirkninger som hypoglykæmi og senkomplikationer som hjerte-kar sygdom, nyrelidelse, øjensygdom, diabetiske sår og amputationer. Dette er ganske dyrt for samfundet; eksempelvis anslår Sundhedsstyrelsen at nye patienter med diabetiske fodsår årligt koster 793 mio. kr<sup>1</sup>. Også behandling med GLP-1 har klare fordele, hvad angår bivirkninger og udvikling af senkomplikationer til diabetes. De indsendte medicinske dossiers for de omhandlede lægemidler dokumenterer klart de behandlingsmæssige fordele ved at bevare muligheden for ligeværdige behandlingsvalg mellem de forskellige typer af antidiabetika.

### Baggrund

Lægemiddelstyrelsen meddelte tilbage i december 2009, at styrelsen planlagde at gennemføre en revurdering af tilskudsstatus for en række lægemiddel-grupper, heriblandt antidiabetika (ATC-gruppe A10).

<sup>1</sup> Sundhedsstyrelsen: "Diabetiske fodsår". En medicinsk teknologivurdering (MTV). 04. marts 2011

Den 12. januar i år meddelte Lægemiddelstyrelsen, at Medicintilskuds-nævnet inden for et par måneder agter at indlede drøftelser af tilskudsstatus for antidiabetika. Såfremt Medicintilskuds-nævnet indstiller til ændring af tilskudsstatus på området, vil nævnets indstilling blive sendt i høring hos virksomheder, relevante videnskabelige selskaber og relevante patientforeninger. Endvidere inviterede Lægemiddelstyrelsen til, at eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnævnets drøftelser, skal være styrelsen i hænde senest den 15. februar 2012.

Som det fremgår af kommissoriet for revurderinger af tilskud til lægemidler, samt af de hidtidigt gennemførte tilskudsrevurderinger, så er en del af formålet med revurderingerne at søge at omlægge tilskuddene indenfor en given ATC-gruppe, således at der opnås rationelle samfundsmæssige besparelser via efterfølgende ændrede forbrugsmønstre<sup>2</sup>.

Novo Nordisk har i dag generelt tilskud til såvel GLP-1 analogen Victoza®, som til insulin analogerne NovoRapid®, NovoMix30®, Levemir®. Novo Nordisk finder disse tilskud velbegrundede, se også separat fremsendte dossiers og følgebrev for de respektive lægemidler.

### **Gennemgang af model**

Modellen er som sådan ikke dynamisk og kigger udelukkende på 2-stof-behandling, hvor man i modellen kan ændre på fordelingen af tillægsbehandlingerne human insulin, analog insulin, DDP4-hæmmer og GLP-1 analog, der alle kan adderes til metformin<sup>3</sup>. Novo Nordisk har vedlagt modellen på et USB-stick, således at Lægemiddelstyrelsen selv kan teste forudsætninger såvel som data; herunder følsomhed ved ændringer i f.eks. fordelingen mellem de enkelte stoffer.

Som udgangspunkt anvendes en patientpopulation på 286.534 personer<sup>4</sup> med diagnosticeret diabetes pr. 31/12-2010. Af disse forudsættes 132.730 personer<sup>5</sup> at være i behandling, hvilket svarer til antal patienter, som får metformin pr. 31/12-2010. Endvidere forudsættes 28.600 personer at have type-1 diabetes (10% af antal diagnosticerede personer<sup>6</sup>), hvilket fører til at modellen regner på 104.130 type-2 diabetes patienter, der som minimum er i behandling med

<sup>2</sup> Jf. betænkning 1444: Medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler

<sup>3</sup> Jf.. Guidelines for type 2-diabetes, 2011

<sup>4</sup> [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

<sup>5</sup> [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

<sup>6</sup> [www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk)

metformin, og som kan være kandidater til add-on behandling ved suboptimal behandling med udelukkende metformin.

Beregningsmodellen er grundlæggende opdelt i to hoveddele –

- 1) del 1, der baserer sig på tal relateret til nye patienter (fanefold 1 i excelmodel)
- 2) del 2, der baserer sig på tal relateret til diabetespatienter på insulin analoger, som ikke hidtil har været i behandling med human insulin (fanefold 2 i excelmodel)

Som lægemiddelpriser anvendes Apotekernes UdsalgsPris (AUP) eksklusiv moms i kr., og modellen regner med en gennemsnitlig offentlig andel på ca. 75%<sup>7</sup> i form af medicintilskud til antidiabetika.

I det følgende opsummeres nogle af de centrale resultater for de to patient-grupper:

### **1) Nye diabetespatienter:**

Der er to scenarier - et til patienter med type 1-diabetes og et andet for patienter med type 2-diabetes - som er udarbejdet for at indikere besparelspotentialet pr. år ved at ændre i medicintilskuddene for nye patienter:

#### **A) Nye type 1-diabetespatienter:**

- Det første scenarium vedrører patienter med type 1-diabetes. Det antages at 60 % i dag starter på en insulin analog og 40 % startes på humane insulin<sup>8</sup>. I forsøget på at nedbringe udgifterne kan der opstilles et scenarium, hvor alle nye patienterne i stedet skal starte på et humant insulin. Hvis det forudsættes, at der er 144 nye type 1-diabetespatienter<sup>9</sup> i behandling pr. år, der alle startes på et humant insulin, så vil medicinudgifterne hertil være **418.552 kr. pr. år.**
- I tilfælde af at der ingen omlægning i medicintilskuddet er, og samtlige nye type 1-diabetespatienter derved ikke startes på et humant insulin og den nuværende fordeling mellem humane og analoge insulin præparater dermed bibeholdes, så er omkostningerne **561.453 kr. pr. år.**

<sup>7</sup> [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)

<sup>8</sup> Novo Nordisk: Nielsen data 2011

<sup>9</sup> Jf. Novo Nordisk beregningsmodel på USB-stick

- For nye type 1-diabetespatienter er besparelserne ved ovenstående medicinskifte således **142.901 kr. pr. år**

For overblik over patient flow i dette scenarium - se venligst bilag 1.

#### B) Nye type 2-diabetespatienter:

- Det andet scenarium vedrører nye patienter med type 2-diabetes, hvilket antages at omhandle 5.467 patienter<sup>10</sup> pr år. Her forudsættes det, at 20 % får insulin (heraf får 52 % insulin analoger og 48 % får human insulin præparater), 30 % behandles med DDP4-inhibitorer og 50% får en GLP-1 analog<sup>11</sup> i udgangssituationen. Ved en omlægning af tilskuddene som følge af revurderingen ændres fordelingen til, at 20 % af de nye type 2-diabetespatienter behandles med insulin, hvor 100% nu får human insulin, mens 60 % af patienterne behandles med DDP4-inhibitor og 20 % får en GLP-1 analog lagt oveni metformin, så vil omkostningerne være **29.255.382 kr. pr. år.**
- I tilfælde af, at der ikke foretages en omlægning af medicintilskuddet, og den nuværende fordeling altså bibeholdes, så er omkostningerne til sammenligning **38.244.927 kr. pr. år.**
- For nye type 2-diabetespatienter er besparelserne ved ovenstående medicinskifte således **8.989.545 kr. pr. år**

Det samlede besparelspotentiale for medicinudgifterne ved ændrede tilskud til nye diabetespatienter er således: **9.132.446 kr. pr. år**

Ser man på den reelle besparelse i form af mindre udbetalt offentlige medicintilskud (der i gennemsnit udgør ca. 75%), så lyder besparelsen på **6.849.334 kr. pr. år.**

For overblik over patient flow i dette scenarium - se venligst bilag 2.

<sup>10</sup> Jf. Novo Nordisk beregningsmodel på USB-stick

<sup>11</sup> Novo Nordisk: Nielsen data 2011

## **2) Diabetespatienter allerede i behandling med insulin analoger:**

Nedenfor er opstillet en beregning af det samlede besparelsespotentiale for både type 1- og type 2-diabetespatienter, der allerede er i behandling med insulin.

Potentialet kan angives ved besparelsen på et enkelt år - men bør ses over en længere årrække for at få et mere korrekt indtryk af de involverede alternative transaktionsomkostninger.

Det skal dog understeges, at Novo Nordisk grundet patienthensyn på det kraftigste må tage afstand fra at velbehandlede insulin- (eller GLP-1-brugere) tvangsmæssigt flyttes over på et billigere præparat grundet tilskudsomlægninger, da det kan være forbundet med store gener for patienten samt betragtelige omkostninger for samfundet i forbindelse med og som følge af medicinskiftet. I det følgende beregnes besparelsen ved skifte af eksisterende patienter i insulin behandling.

### **A) Besparelser år 1:**

- Den nuværende behandlingsfordeling af de 68.904 diabetespatienter<sup>12</sup>, som er i behandling, anslås til at være: 20 % i moderne insulin mix-behandling, 32 % i behandling med basal/bolus insulin analoger og 48 % i behandling med human insulin<sup>13</sup>. De årlige udgifter til medicintilskud (der i gennemsnit udgør ca.75%) beløber sig i dette tilfælde til **195.039.552 kr. for år 1.**
- Skiftes samtlige patienter, der behandles med moderne basal/bolus insulin analoger imidlertid til behandling med human insulin, så reduceres de samlede udgifter til medicintilskud (der i gennemsnit udgør ca.75%) til **167.634.061 kr. for år 1.**
- Patienter på et analog mix præparat skiftes ikke, da der ikke er et humant alternativ i et tidssvarende device
- Besparelserne på udgifter til medicintilskud (der i gennemsnit udgør ca.75%) ved skifte af diabetespatienter til human insulin, hvor det er muligt, er således **27.405.491 kr. for år 1.**

<sup>12</sup> [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

<sup>13</sup> Novo Nordisk: Nielsen data 2010

For overblik over patient flow i dette scenarium - se venligst bilag 3.

- Antager man nu, at 25 % af de diabetespatienter, der skal skiftes, ikke alene kan skiftes i GP-praksis, men også skal forbi et ambulatorium for at modtage instruktion og justering af insulindoser, og dette i gennemsnit indbefatter 2 besøg på et ambulatorium med en DAGS-takst på 1.500 kr.<sup>14</sup>, så beløber dette sig samlet set til: **16.536.960 kr. for år 1.**
- Modregnes de forventede meromkostninger ved ambulatoriebesøg de besparelser på medicintilskud, man forventes at opnå ved medicinskifte, så opnår man en besparelse på **10.868.531kr. for år 1.**

#### B) Besparelser set over f.eks. en femårig årrække

- Det kan indvendes, at udgifterne til medicinskift er en engangsudgift, og at den øvrige besparelse (ca. 27,4 millioner kr., jf. ovenfor) vil fortsætte år for år. Ved at skifte alle patienter må man dog påregne, at en vis andel af diabetespatienterne skal tilbage på insulin analoger på grund af ringere glykæmisk kontrol og bivirkninger. Dette antages umiddelbart at være 10% pr. år og ligesom førnævnt forventes 25 % af patienterne i gennemsnit at skulle foretage 2 besøg på et ambulatorium til en DAGS-takst på 1.500 kr. for at sikre et sikkert insulinskift.
- Ud fra disse antagelser vil de samlede besparelser modregnet de førnævnte transaktionsomkostninger give en samlet besparelse på
  - **10.868.531 kr. for år 1**
  - **15.454.517 kr. for år 2**
  - **6.352.336 kr. for år 3**
  - **-1.839.627 kr. for år 4, og endelig**
  - **-9.212.394 kr. for år 5**
- Akkumuleret over en 5-årig periode vil besparelsen på medicintilskud være **21.623.363 kr. eller i gennemsnit 4.324.673 kr. pr år**

<sup>14</sup> www.sundhedsstyrelsen.dk

## Konklusion

Som det fremgår af ovenstående eksempler under hensyntagen til de i modellen anvendte forudsætninger, så er der relativt beskedne økonomiske besparelser på det offentlige udgifter til medicintilskud forbundet med en omlægning af medicintilskud for ATC-kode A10.

Forudsætter man, at besparelsen til medicintilskud for nye patienter (jf. afsnit 1) stiger med ca. 10% pr år, og besparelsen på medicintilskud ved omlægning af eksisterende insulinbehandling (jf. afsnit 2) er som ovenover beskrevet, **vil besparelsen på medicintilskud ved en total omlægning være i størrelsesordenen 13 millioner kr. pr. år set over en 5-årig periode** (jf. fanefold 3 i excelmodel)

Ovennævnte besparelse skal holdes op imod de udgifter, som en omlægning af medicintilskuddet påfører patienter og systemet, da diabetespræparaterne er forskellige.

På den kortere bane vil der i forbindelse med et eventuelt medicinske skifte være knyttet en række behandlingsmæssige risici, da diabetespræparaterne har forskellige bivirkningsprofiler. Omkostninger, der knytter sig til f.eks. en stigning i antal hypoglykæmiske hændelser (øget kontakt til sundhedsvæsen, fravær fra arbejde og eventuelt hospitalsindlæggelse), er imidlertid ikke medtaget i beregningerne.

Regneeksemplerne gennemgået ovenfor vedrører et gennemgribende skift i behandling af diabetespatienter, og vil på længere sigt også kunne øge sandsynligheden for øgede udgifter til behandling af omkostningstunge senkomplikationer hos diabetespatienterne, hvilket heller ikke er medtaget i beregningerne.

Modellen på vedlagte USB-stick er udformet således, at Lægemiddelstyrelsen selv kan ændre på forudsætningerne (herunder f.eks. fordelingen af patienter på de forskellige antidiabetika) ved indtastning i de blå felter, og på baggrund heraf konstruere sine egne scenarier.

Imidlertid står tilbage, at selvom man måtte ændre på de forskellige variable forudsætninger (ud fra andre forventninger), så forbliver det endelige resultat fortsat, at det er tvivlsomt om der overhovedet kan realiseres økonomiske besparelser på sundhedsbudgettet ved at initiere eller skifte patienter til andre ("billigere") præparater som led i en revurdering af tilskuddene til ATC-gruppe A10.

Med venlig hilsen

Novo Nordisk Scandinavia AB



Claus Dall Andersen

Market Access Director

**Vedlagt:**

Bilag 1: Patient flow nye type 1-patienter

Bilag 2: Patient flow nye type 2-patienter

Bilag 3: Patient flow: skift af eksisterende basal/bolus insulin patienter

USB-stick med excel-model, hvor:

Fanefold 1: Nye diabetespatienter

Fanefold 2: Diabetespatienter allerede i behandling med insulin analoger

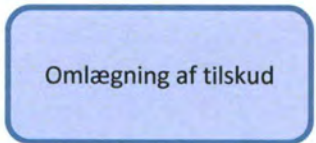
Fanefold 3: Total reel besparelse



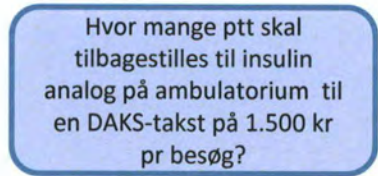
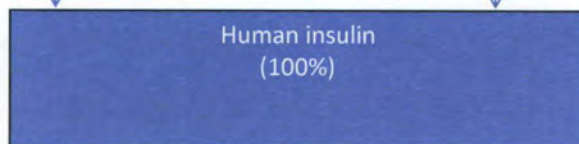
# Bilag 1

## Patient flow scenarium A: fordelingen af nye type 1-patienter i insulinbehandling

Før reevaluering



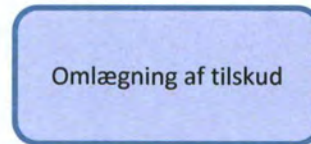
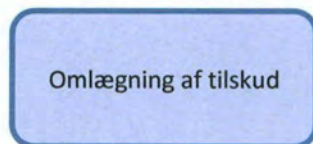
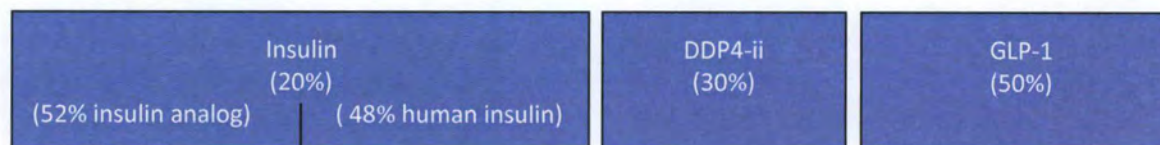
Efter reevaluering



## Bilag 2

# Patient flow scenarium B: fordelingen af nye type 2-patienter i anti-diabetisk behandling

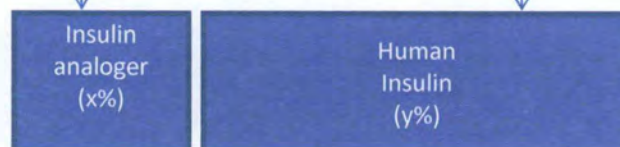
Før reevaluering



Efter reevaluering

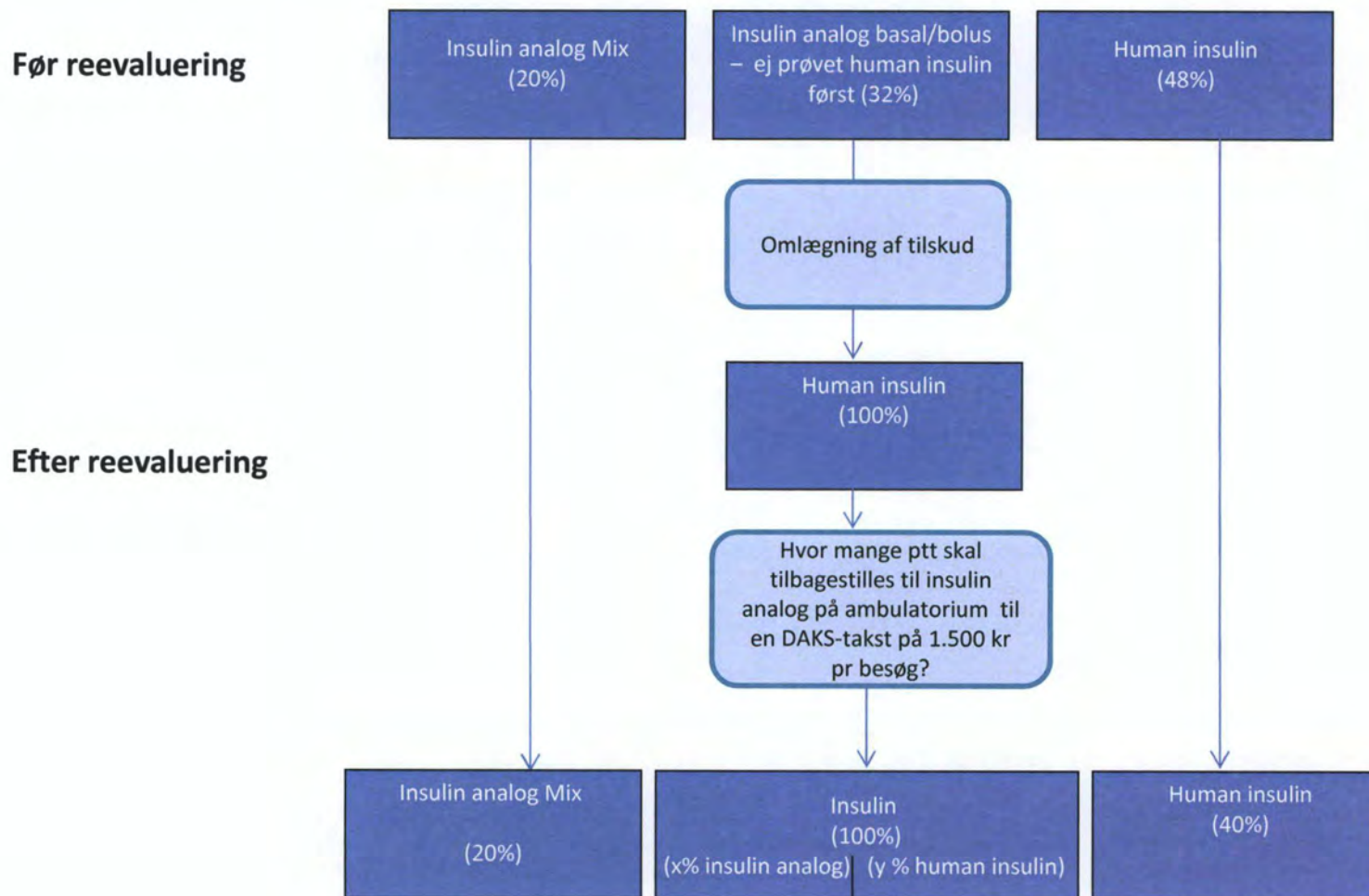


Hvor mange ptt skal tilbagesendes til insulin analog på ambulatorium til en DAKS-takst på 1.500 kr pr besøg?



### Bilag 3

## Patient flow: skift af diabetes patienter, der allerede er i behandling med insulin



Modtaget Lms  
C120215 - 2400



Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Ørestaden 10 februar 2012

**Følgrebrev: Revurderingen af medicintilskuddene til Levemir® (Detemir), NovoRapid® (Aspart) og NovoMix® 30 (Aspart + aspart protamin)**

Vedlagt medicinsk dossier til brug for Lægemiddelstyrelsens og Medicintilskuds-nævnets revurdering af medicintilskuddene til insulinanalogerne fra Novo Nordisk: Levemir® (langtidsvirkende basal insulin), NovoRapid® (hurtigvirkende måltidsinsulin) og NovoMix® (blandingsinsulin).

Alle tre insulinanaloger har i dag generelt tilskud og er indiceret til behandling af diabetes mellitus, såvel type 1 og type 2

**Guideline for behandling af type 1 og 2 diabetes - insulinbehandling**

For type 1 diabetes foreligger der kliniske retningslinier (2009) fastlagt af Sundhedsstyrelsens Diabetesstyregruppe. Heri fremhæves:

*Siden DCCT er både hurtigvirkende og langtidsvirkende insulinanaloger kommet på markedet og en reduceret forekomst af hypoglykæmi er beskrevet som en af fordelene ved de nye insuliner. Natlig hypoglykæmi kan ofte reduceres ved anvendelse af de langtidsvirkende analoger. Muligheden for at undgå mellemmåltider er til stede ved anvendelse af de hurtigvirkende analoger til hovedmåltiderne. Vælges alternativt fortsat mellemmåltider vil det ofte være nødvendigt med flere bolusinjektioner end tre om dagen. Således vil analoginsuliner have en central plads i behandlingen af type 1 diabetes.*

For type 2 diabetes foreligger der ligeledes kliniske retningslinier, Jvf. 'Guidelines for type 2 diabetes' udarbejdet af Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Institut for Rationel Farmakoterapi. Heri indgår insulin efter metformin som mulig behandling ved svær hyperglykæmi, dog med visse undtagelser for særlige patientgrupper (hensyntagen til erhvervsfunktion, svær overvægt, alkoholmisbrug, øget risiko for hypoglykæmi mv.) og ellers som behandlingsmulighed ved behov for intensivning når andre anti-diabetiske midler ikke er sufficente. Guidelinen fremhæver særligt for insulinbehandling:

*De forskellige insulintyper har klare forskelle såvel i farmakokinetik som i farmakodynamik. Det gælder for human insulin såvel som for insulinanalogerne. Det er ikke muligt at pege på én insulintype eller ét insulinregime som værende bedst til alle patienter – blandt andet på grund af den meget store variation i fænotype for patienter med T2DM. De forskellige virkningskarakteristika for de forskellige insulin- og insulinanalogpræparater gør imidlertid, at man med fordel kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient, hvilket oftest foregår ud fra »trial and error«-princippet.*

*Det er derfor en fordel at kende til flere insulinregimer og have adgang til flere insulin- og insulinanalogpræparater.*

*Kilde: Guideline for behandling af type 2 diabetes, side 16*

#### Medicinsk dokumenterede fordele ved insulinanaloger

Som det fremgår af medfølgende dokumentation er der flere fordele ved brug af analog insulin i forhold til den ældre generation af insulin (NPH insulin) herunder at:

- De forskellige insulin-analoger fra Novo Nordisk har sammenlignelig eller øget sænkning af HbA1c sammenlignet med humane insulin-præparater
- Forekomsten af især natlig hypoglykæmi er signifikant lavere ved anvendelse af insulin-analoger og klinisk relevant (hvilket er klinisk relevant)
- I både type 1 og type 2 sukkersyge viser kliniske studier, at behandlingen med Levemir vs NPH signifikant nedsætter vægtstigningen associeret med behandlingen
- Ved brug af NovoRapid®/NovoMix® 30 er der øget fleksibilitet i relation til indgift ved måltiderne

#### Klinisk praksis

Med introduktionen af andre typer af antidiabetika til behandling af type 2 diabetes (GLP-1, DPP-4) ses en tendens til, at tidspunktet for insulinopstart af type 2 diabetikere udskydes. Der forventes ingen tendens til at anvendelsen af insulinanaloger i årene frem vil blive væsentligt mere udbredte i forhold til anvendelsen af human insulin.

IRF har i Lægemiddelstyrelsens nyhedsbrev Indikation i Januar 2011 problematiseret en øget anvendelse af analog insulin under antagelse af, at human insulin, som er udviklet for hen ved 30 år siden, og analog insulin er ligeværdige behandlingsalternativer med en udgiftsmæssig fordel til human insulin. Novo Nordisk ønsker med dette dossier at dokumentere forskellene mellem behandling med human insulin og behandling med analog insulin, som også den faglige guideline (se ovenfor) anerkender. Tillige henleder vi opmærksomheden på, at mange diabetikere skiftes til et analog insulinpræparat efter at have oplevet utilstrækkeligt behandlingsmål på et human insulin grundet bivirkninger, der forhindrer diabetikeren i at komme ned på det af lægen foreskrevne blodsukker-niveau og dermed minimere forekomsten af senkomplikationer.

For høje diabetiske blodsukkerniveauer øger risikoen for senkomplikationer i form af hjerte-kar sygdom, nyresygdom, øjensygdom, diabetiske sår og føleforstyrrelser. Det er således vigtigt, at behandlerne har adgang til at starte diabetikere op på et insulin, som både har effekt på blodsukkersænkning og som giver færrest mulige bivirkninger, således at det individuelle behandlingsmål kan opnås og fastholdes.

#### Potential samfundsmæssig besparelse ved omlægning af tilskud til insulin

Forbrugsandelen af moderne insulin vs. forbrugsandelen for human insulin er i DK 75 % vs. 25 %, dog udgøres de 30 pct. af den moderne insulin, der anvendes af NovoMix® 30, hvortil der ikke er et reelt humant alternativ i en tilsvarende pen. Således er det reelle split: human insulin 50 %; moderne insulin 50 %. Ca. 50 % af de analoge insulinbrugere (fraregnet brugere af NovoMix®, for hvem, der ikke er et alternativ) har anvendt et human insulin først.

Der vil således vanskeligt kunne realiseres (opnås) stor samfundsmæssig besparelse ved at søge at omlægge forbruget af analog insulin via tilskudsændringer. De danske behandlere følger allerede i dag behandlingsguidelines, insulinernes indikationer og udviser økonomisk omtanke. Eventuelt skifte af insulinpræparat til diabetespatienter som følge af tilskudsomlægninger må stærkt frarådes, såfremt patienten i øvrigt er velbehandlet. Eventuelle opnåede tilskudsbesparelser som følge af insulinskitte skal modregnes udgifter til ambulatoriebesøg (DAGS takst 1500,- DKK/besøg), hvor en stor del af patienterne vil blive henvist til for at sikre en sikker medicinomstilling.

#### Tilskudsstatus for insulinanaloger

Såvel insulinanalogerne Levemir® og NovoRapid® som NovoMix® har fundet hver deres plads i behandlingen af såvel type 1 som type 2 diabetes. Som overfor anført er denne plads velbeskrevet i de nationale guidelines, medicinsk veldokumenteret og klinisk efterlevet uden udsigt til, at anvendelse af insulinanaloger i årene frem vil blive væsentligt mere udbredt ifht human insulin. Efter Novo Nordisks beregninger vil eventuelle samfundsmæssige besparelser ved omlægning af tilskuddene til insulinerne være vanskeligt at realisere. De pågældende insulinanaloger bør således efter Novo Nordisks vurdering opretholde generelt tilskud uden klausulering.

Med venlig hilsen



Ralf W. Ackermann  
Medicinsk direktør MD, MBA  
Novo Nordisk Scandinavia AB  
Region Danmark

Dossier

# Insulin



## Indholdsfortegnelse

Side 1.....	<b>1. Opsummering</b>
Side 2.....	<b>2. Baggrund</b>
Side 3.....	<b>3. Insulin til behandling af diabetes</b>
Side 3.....	3.1. Behandlingsprincipper type 1 diabetes
Side 4.....	3.2. Behandlingsprincipper type 2 diabetes
Side 4.....	3.3. Behandlingsprincipper - opsummering
Side 5.....	3.4. Farmakokinetik – Analog vs. human insulin
Side 6.....	3.5. Antiglykæmisk effekt
Side 7.....	3.6. Hypoglykæmi
Side 9.....	3.7. Vægtændring
Side 11.....	<b>4. Levemir®</b>
Side 11.....	4.1. Effekt
Side 12.....	4.2. Bivirkninger
Side 14.....	4.3. Delkonklusion
Side 15.....	<b>5. NovoRapid®</b>
Side 15.....	5.1. Effekt
Side 16.....	5.2. Bivirkninger
Side 16....	5.3. Andre forhold
Side 17.....	5.4. Delkonklusion
Side 18.....	<b>6. NovoMix®30</b>
Side 18.....	6.1. Effekt
Side 19.....	6.2. Bivirkninger
Side 19.....	6.3. Delkonklusion
Side 20.....	<b>7. Konklusion</b>
Side 21.....	<b>8. Referenceliste</b>



# Dossier - insulin

## 1. Opsummering

Dette dossier samler og formidler data vedrørende diabetesbehandling med langtidsvirkende basal analog insulin (insulin detemir, Levemir®), hurtigvirkende analog måltidsinsulin (insulin aspart, NovoRapid®) og analog blandingsinsulin (insulin aspart/protaminkrystalliseret aspart, NovoMix®) sammenlignet med behandlingen med ældre humane insuliner.

I dossieret er der lagt vægt på, at belyse evidens for, hvordan insulinanaloger adresserer de begrænsninger, som de ældre humane insuliner repræsenterer i behandlingen af type 1- og type 2 diabetes. Det vil således fremgå, at alle tre insulinanaloger fra Novo Nordisk tilbyder personer med enten type 1- eller type 2 diabetes klare behandlingsmæssige og klinisk relevante fordele i forhold til de tilsvarende humane insuliner.

**Levemir®** giver - sammenlignet med det tilsvarende humane insulin (NPH) - ligeværdig eller signifikant bedre glykæmisk kontrol; det reducerer signifikant forekomsten af hypoglykæmi og det påfører personer med diabetes signifikant mindre vægtøgning. Disse fordele kan forklares ud fra Levemir®'s farmakokinetik og virkningsprofil, herunder Levemir®'s lave variabilitet; forhold som forklares nærmere i dossieret.

**NovoRapid®** giver – sammenlignet med det tilsvarende humane insulin – ligeværdig eller signifikant bedre glykæmisk kontrol; det reducerer forekomsten af hypoglykæmi, i særdeleshed de natlige tilfælde og er særligt velegnet til CSII-behandling (pumpebehandling) af personer med diabetes. Farmakokinetiken er også her forklaring på denne insulinanaloges fordele i behandlingen af personer med såvel type 1- som type 2 diabetes. Dette forklares i dossieret.

**NovoMix®30** anvendes med relativt få undtagelser primært i behandlingen af personer med type 2 diabetes. NovoMix®30 giver – sammenlignet med det tilsvarende humane insulin - ligeværdig eller signifikant bedre glykæmisk kontrol; det reducerer forekomsten af hypoglykæmi, i særdeleshed de natlige tilfælde; det giver desuden signifikant lavere post prandial blodsukker (PPG). Som for de to andre insulinanaloger er

farmakokinetikken en væsentlig forklaring på de fordele som NovoMix®30 tilbyder personer med type 2 diabetes. Dette forklares i dossieret.

Alle tre insulinanaloger repræsenterer således hver sin unikke behandlingsmulighed af diabetes uanset om det er personer med type 1- eller type 2. De sikrer bredde i behandlingsvalget, som gør det muligt at indstille behandlingen meget nøje efter den enkelte patients livsstil, fysiologi og behov.

## 2. Baggrund

Pr. 31. december 2010 var der 286.534 personer diagnosticeret med diabetes i Danmark. Dette svarer til godt 5,2 % af befolkningen og er en fordobling af antallet af personer med diabetes på 10 år<sup>1</sup>. Derudover er der ca. 245.000 personer med udiagnosticeret diabetes. Ifølge Diabetesforeningens hjemmeside, skønnes det at ca. 600.000 danskere har fået diagnosticeret diabetes i 2025.

Nye tilfælde af sygdommen har været stort set stabil gennem de sidste mange år, med omkring 25.000 nydiagnosticerede diabetespatienter årligt (type 1- og type 2-diabetes tilsammen).

I 2011 publicerede Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) samt Dansk Selskab For Almen Medicin (DSAM), med støtte fra Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) en anbefaling for behandlingen af type 2-diabetes, som opfordrer til en fortsat holistisk patient-tilgang med fokus på polyfarmakologisk behandling af relevante risikofaktorer associeret med diabetes såsom hypertension, hyperlipidæmi og øget trombosetendens udover den hyperglykæmiske tilstand<sup>2</sup>.

Det anbefales i behandlingsvejledningen, at der sættes individuelle behandlingsmål for den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes. Desuden anføres det, at en tidlig behandlingsindsats efter sygdomsdebut med en aggressiv glukosesænkning, kan medføre en reduceret udvikling og progression af kardiovaskulære komplikationer<sup>2-5</sup>. Ved opstart af en aggressiv antiglykæmisk behandling senere i sygdomsforløbet, kan der dog være risiko for mindre gavnlig effekt. Studier finder her en øget risiko for kardiovaskulær relaterede hændelser og død<sup>6</sup>. Sammenhængen mellem den øgede generelle og den hjerte-kar relaterede dødelighed i ét af studierne er ikke endeligt belyst, men senere analyser tyder på, at forekomsten af hypoglykæmi i forbindelse med behandlingen er én af de faktorer, som betinger den øgede risiko for død<sup>7</sup>; derfor er fravær af bivirkningen hypoglykæmi ønskværdig.

Med udgangspunkt i anbefalingerne fra DES, DSAM og IRF "Guidelines for type 2-diabetes" mener Novo Nordisk, at der fortsat er et behandlingsmæssigt behov for at behandlere frit, og dermed individuelt tilpasset, kan vælge mellem human eller analog insulintyper.

### **3. Insulin til behandling af diabetes**

Formålet med anvendelse af insulin til behandling af diabetes, er at få patienten behandlet hen imod det fastsatte individuelle glykæmiske mål og opnå symptomfrihed, samt hindre senkomplikationer relateret til sygdommen. Behandlingsregimet hvorved dette kan opnås for patienten, afhænger af flere faktorer: Diabetestype, patientkomplians, patientens alder samt sygdomsprogression.

De overordnede behandlingsprincipper i Danmark med insulin er:

- Basal insulinbehandling
- Basal bolus behandling
- Blandingsinsulin behandling
- CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – også kaldet pumpebehandling)

#### **3.1. Behandlingsprincipper – Type 1-diabetes:**

Type 1-diabetespatienter karakteriseres ved en total mangel på endogen insulinproduktion. Derfor er behandlingen af type 1-diabetes en substitutions-behandling, hvor formålet med behandlingen er at efterligne den humane endogene fysiologiske udskillelse af insulin. Personer, der ikke lider af diabetes, har døgnet igennem et stabilt blodsukker på trods af fødeindtag. Dette skyldes dels en basal insulinudskillelse gennem hele døgnet, dels evnen til hurtigt at øge insulinkoncentrationen ved behov f.eks. i forbindelse med måltider. Behandlingen af type 1-diabetes har således til hensigt at efterligne det naturlige mønster for regulering af blodsukkeret.

Personer med type 1-diabetes opstartes i ca. 85 % af tilfældene med et såkaldt basal-bolus insulin regime (Novo Nordisk markedsdata). Dette regime består af langtidsvirkende insulin (basal) oftest givet ved sengetid i kombination med hurtigvirkende insulin til måltiderne (bolus).

Udover basal-bolus regimet, er ca. 10 % af personerne med type 1-diabetes behandlet med CSII, dvs. insulinpumpebehandling. Dette regime er især velegnet til især børn samt til voksne hvor god sygdomsforståelse og complians er vigtig. Ved pumpebehandling gives kontinuerlig infusion af et hurtigvirkende insulin, som på grund af den

farmakokinetiske profil med hurtigt indsættende virkning og lav forekomst af hypoglykæmi oftest er en hurtigtvirkende insulinanalog. Fordelen ved pumpebehandling er en stor grad af fleksibilitet; hvilket kan være til gavn for patienter som lever en travl tilværelse.

De resterende ca. 5 % af type 1-diabetikerne behandles med et blandingsinsulin, som består af en kombination af et hurtigvirkende og et langsomtvirkende insulin. Denne behandlingsform er i aftagende for personer med type 1-diabetes i Danmark.

### **3.2. Behandlingsprincipper – Type 2-diabetes:**

Type 2-diabetikere udvikler diabetes fordi deres beta-celler mister evnen til at producere tilstrækkelig insulin som burde modsvare den tiltagende insulinresistens.

Insulinbehandling til personer med type 2-diabetes kan opstartes ved såvel debut, som et hvilket som helst tidspunkt i sygdomsforløbet. Det mest almindelige vil dog være, at behandlingen initieres i takt med sygdomsprogressionen og betacellernes tiltagende dysfunktion.

I type 2-diabetes adresseres således især insulin-resistensen og den deraf afledte hyperglykæmi, hvor personen med type 2-diabetes på trods af relativt højt endogent insulinniveau ikke opnår anti-glykæmisk effekt. Insulinbehandling afhjælper dette og kan gives i flere regimer.

Insulinbehandling af type 2-diabetes vil oftest tage udgangspunkt i ren basal insulinbehandling til korrektion af manglende endogen basal insulin, oftest i kombination med antiglykæmisk tabletbehandling. Herved får betacellerne mulighed for at opspare endogent insulin til brug ved måltiderne, således at kroppens rest-produktion af insulin kan adressere den postprandiale hyperglykæmi. Grundet sygdommens progressive natur, vil der med tiden være behov for en intensivning af insulinbehandling, hvilket kan foregå ved enten at tillægge hurtigtvirkende måltidsinsulin (basal-bolus regime) eller opstart af en behandling med blandingsinsulin, som typisk vil erstatte behandlingen med det langtidsvirkende insulin.

Det er desuden muligt, at opstarte personer med type 2-diabetes i insulinbehandling med blandingsinsulin, hvor patienten ved behov for yderligere intensivning af sin insulinbehandling vil overgå til basal-bolus regime.

### **3.3. Behandlingsprincipper - opsummering**

Vigtigheden af god glykæmisk kontrol for udviklingen af komplikationer er essentiel. Patienternes frygt for insulinbehandling er oftest udløst af egne oplevelser af

hypoglykæmi eller historier om hypoglykæmi udløst af insulinbehandling.

Det er derfor vigtigt at insulinbehandlingen er sikker og effektiv således at patienten efter opstart fastholder insulinbehandlingen mhp. at forebygge senkomplikationer.

Ethvert insulin bør således have:

- god effekt på den glykæmiske kontrol
- få bivirkninger, herunder især hypoglykæmi og stigning i kropsvægt
- hensigtsmæssig farmakokinetisk profil: Virke enten meget langstrakt eller meget hurtigt-indsættende
- en lav variabilitet i effekt, dvs. en god dag til dag forudsigelighed af effekt

Den løbende udvikling af insulinanaloger, er netop betinget af ønsket om at indfri disse forventninger til insulinbehandlingen.

### **3.4. Farmakokinetik – Analog vs. human insulin**

De væsentligste ændringer ved udviklingen af de forskellige insulinanaloger er:

- NovoRapid® er et hurtigtvirkende insulin modificeret med en enkelt aminosyre i forhold til human insulin, resulterende i en hurtigere indsættende effekt.
- NovoMix® er et blandingsinsulin med en kombination af hurtigtvirkende og langtidsvirkende effekt, baseret på insulin aspart (NovoRapid®).
- Levemir® er modificeret med udskiftningen af en aminosyre samt tilhæftningen af en fedtsyrekæde som sikrer den langtidsvirkende effekt. Herved opnås et insulin som har en døgndækkende effekt og en mere forudsigelig virkningsprofil end neutral protanimeret Hagedorn insulin (NPH)

For NovoRapid® ses signifikant hurtigere absorption end ved den humane hurtigtvirkende insulin. Den hurtigere absorption betyder øget fleksibilitet i forbindelse med injektion af insulin i forbindelse med alle måltider, foruden forbedret reduktion af post prandiale blodsukkerstigninger i forhold til det humane hurtigtvirkende insulin. NovoRapid® injiceres således umiddelbart i forbindelse med måltidet<sup>8</sup>. I modsætning hertil skal hurtigtvirkende human insulin injiceres min. 20-30 minutter før fødeindtag<sup>9</sup>. Dermed er det med NovoRapid® væsentligt enklere at styre blodsukkeret og den enkelte person er ikke afhængig af at vide med sikkerhed, hvornår måltidet indtages. Derudover muliggør den hurtigtvirkende profil behandling med CSII-behandling, da der hermed er

mulighed for at justere behandlingen umiddelbart i relation til det aktuelle insulinbehov (varierende med fødeindtag, motion etc. )

Levemir® (langtidsvirkende insulinanalog) har en mere stabil og længerevarende glykæmisk effekt uden væsentlige peaks (bedømt ud fra 24 timers glukose infusions rate (GIR) data), hvilket man ellers ser ved intermediært langtidsvirkende human insulin<sup>10</sup>. Dette kan forklare forskellen mellem Levemir® og NPH i forekomsten af især natlig hypoglykæmi. Der er ved injektion af NPH ved aften-tid signifikant højere forekomst af natlig hypoglykæmi vs Levemir®(se afsnit 4.2. Bivirkninger s. 8).

Derudover er det vist, at man ved anvendelse af Levemir® opnår mindre såvel inter- som intravariabilitet sammenlignet med de øvrige basal-insuliner<sup>10</sup>. Dette giver større forudsigelighed for patienten, øget tryghed ved daglig anvendelse og kan forklare den lavere forekomst af hypoglykæmi relateret til behandlingen.

Ved vurdering af den enkelte insulinanalog, er der i dette dokument fokuseret på:

- Antiglykæmisk effekt
- Hypoglykæmi
- Vægtændring

### **3.5. Antiglykæmisk effekt:**

Diabetes er efter diagnostetidspunktet en livslang lidelse, som kræver god glykæmisk kontrol. Såfremt man ikke opnår dette, er der risiko for akutte - og kroniske komplikationer såsom kardiovaskulære lidelser, nyresvigt, blindhed, neuropati og amputation. Dette har betydning ikke kun for patienten selv, men kan også have socio-økonomiske konsekvenser betinget af nedsat erhvervsevne og i svære tilfælde ophør på arbejdsmarkedet i ung alder.

Det primære mål med behandlingen er derfor at forebygge akutte og kroniske komplikationer, forbedre patienternes livskvalitet, samt forebygge overdødeligheden forbundet med diabetes. I Danmark var der således i 2008 en overdødelighed for personer med type 2-diabetes på 57 %<sup>11</sup>. Et nyligt studie viser desuden at personer, der får konstateret type 2-diabetes som 50-årig i gennemsnit lever 7 år kortere end baggrundsbefolkningen<sup>12</sup>. Med de nuværende medicinske behandlingsmuligheder er det muligt effektivt at nedbringe overdødeligheden blandt diabetikere. Forudsætningen er at personen med diabetes opnår god glykæmisk kontrol i overensstemmelse med de individuelle mål, der sættes, jævnfør de kliniske behandlingsvejledninger<sup>2, 13</sup>.

Randomiserede kliniske studier (Randomised Clinical Trials (RTC)) viser at såvel human - som analoge insulinpræparater formår at sænke blodsukkeret ligeværdigt. Denne ligeværdighed i den blodsukkersænkende effekt er ikke overraskende, idet studieprogrammerne for insulinanaloger er designet efter 'treat-to-target' (TTT) princippet. TTT betyder i denne sammenhæng at insulinanalogerne er testet op imod human insulin for deres evne til at opnå samme blodsukker sænkende effekt. Målet for studierne er at vurdere forekomsten af bivirkninger (især forekomsten af hypoglykæmi) ved den samme glykæmiske kontrol. Dvs. at deltagere i studierne titreres op i insulindosis, indtil de har opnået samme anti-glykæmiske effekt. Det tilstræbes således ikke at påvise "superiority" overfor det ældre humane insulin. Al innovation indenfor insulinbehandling tilstræber at skabe et insulin, der sænker blodsukkeret med færrest mulige bivirkninger dvs. efterligner den naturlige endogene insulinfunktion i kroppen mest muligt. Dette er relevant, da det som oftest er bivirkningerne ved insulinbehandlingen som resulterer i at mange personer med diabetes desværre ikke opnår god nok glykæmisk kontrol.

Rationalet for TTT er også gengivet i FDA (Federal Drug Agency) guidelines for evaluering af kliniske studier:

*"Test and comparator groups should be treated to similar goals. Similar degrees of glycemic control (test noninferior to reference) should be achieved so that comparisons among groups in frequency and severity of hypoglycemia will be interpretable in ultimate risk-benefit assessments."*<sup>14</sup>.

En anden type studier er observationsstudierne som ofte inkluderer mange patienter, hvor der ikke indgår strikte in- eller eksklusionskriterier. Dette betyder at deltagerne afspejler de patienter, der ses i den kliniske hverdag. Denne type af studier kan således bruges til at evaluere de fund, der gøres i RCT-studierne og om de fundne effekter og bivirkninger der genfindes i den kliniske hverdag.

I det efterfølgende vil data for bivirkninger ved behandling med analog insulin blive sammenlignet med data for tilsvarende bivirkninger ved behandling med human insulin.

### **3.6. Hypoglykæmi:**

For alle typer insulin er det essentielt at de har blodsukkersænkende egenskaber. Samtlige insulintyper sænker blodsukkeret; men der er forskellige grader af bivirkninger forbundet med denne blodsukkersænkning alt efter insulintype. Dette forhold er relevant, da det kan have stor betydning for patientens ønske om at følge et givent behandlingsregime. Hypoglykæmi er en tilstand, hvor blodsukkeret falder

uhensigtsmæssigt og giver personen symptomer i form af insulinføling (svimmelhed, tørst, forvirring, indre uro) eller insulintilfælde (svær hypoglykæmi), som er defineret ved, at personen med diabetes kræver assistance fra en anden person til at indtage kulhydrater. Svær hypoglykæmi kræver ofte akut hospitalsindlæggelse med ledsagende intensiv terapi.

#### *Hypoglykæmier – forekomst og betydning*

Hypoglykæmi er en udbredt bivirkning ved insulinbehandling og omkring 25-30 % af insulinbehandlede personer med type 1- eller type 2-diabetes oplever en eller flere svære tilfælde af hypoglykæmi årligt<sup>15</sup>. UK Hypoglycaemia study group viste i 2007, at risikoen for hypoglykæmi afhænger af den valgte antidiabetiske medicin samt diabetesvarighed. Således vil alle personer med såvel type 1- som type 2-diabetes over tid potentielt opleve et eller flere hypoglykæmi tilfælde om året<sup>16</sup>.

De kliniske konsekvenser af et tilfælde af hypoglykæmi varierer fra svedeture og forvirrethed til hjerte-arytmier, koma og pludselig død. Der er stigende fokus på de hjertemæssige konsekvenser af hypoglykæmi. Der er således fundet en sammenhæng mellem forekomsten af hypoglykæmi og akutte kardiovaskulære episoder (herunder blodprop i hjertet, ustabil angina pectoris, hjerte arytmier og pludselig død)<sup>17, 18</sup>. Det har derfor betydning for kompliance, og den enkeltes symptomer og komplikationer, at tilfælde af hypoglykæmi minimeres i forbindelse med insulinbehandlingen.

Forekomsten af hypoglykæmi har desuden fået tiltagende fokus i forbindelse med opretholdelse/erhvervelse af førerbevis. Det er vedtaget, at personer med diabetes ved gentagne tilfælde af alvorlig hypoglykæmi (mere end 1 tilfælde over en periode på 12 måneder) ikke må opretholde/erhverve kørekort (indført i dansk lov efter implementering af EU-direktiv). Det har derfor også store sociale konsekvenser at opleve tilfælde af svær hypoglykæmi eller at udvikle insulin-ufølsomhed, som betyder, at patienten ikke mærker det lave blodsukker før et mere alvorligt insulintilfælde sætter ind.

Der foreligger hermed et "dilemma" ved behandling med insulin, mellem på den ene side at efterstræbe ambitiøse individuelle behandlingsmål med tilstrækkeligt lave blodsukkerkoncentrationer over hele døgnet og på den anden side en risiko for at opleve gentagne tilfælde af hypoglykæmi, som følge af behandlingen. Det er dog idag muligt at vælge insulinbehandling som ud fra individuelle behov mest muligt reducerer risikoen for hypoglykæmi. Human insulin har en række begrænsninger i forhold til at efterligne den naturligt forekommende, fysiologiske insulinprofil i blodet målt over hele døgnet. Derfor udviklede Novo Nordisk de nuværende insulinanaloger som langt bedre end human



insulin, efterligner den fysiologiske endogene insulin sekretion og dermed giver en tilsvarende langt mere attraktiv profil.

Den mest frygtede komplikation i forbindelse med insulinbehandling er tilfælde af svær hypoglykæmi, samt natlige hypoglykæmitilfælde. Dette er ikke kun gældende for personen med diabetes, men også for omgivelserne (pårørende, herunder forældre til børn med diabetes). DAWN (Diabetes Attitudes Wishes and Needs) studiet har vist at hypoglykæmi er en af de vigtige barrierer for optimal diabetesbehandling ved såvel type 1- som type 2-diabetesbehandling<sup>19, 20</sup>. Tidligere oplevede tilfælde af hypoglykæmi påvirker det behandlingsmål, som den enkelte person med diabetes er villig til at acceptere<sup>21, 22</sup>. Betydningen af glykæmisk kontrol på senkomplikationer er belyst i talrige studier<sup>3, 23, 24</sup>.

Risikoen for natlig hypoglykæmi er tæt relateret til virkningsprofilen af den basal insulin som gives ved aftenid og af virkningsvarigheden af aftenmåltids bolus insulinet, der gives i et basal bolus regime. Konsekvensen af natlig hypoglykæmi er ikke endelig afklaret, men det formodes at kunne påvirke udviklingen af insulin ufølsomhed (hvor personen mister evnen til at mærke insulin-føling og dermed en risiko for udvikling af alvorlige insulinilfælde)<sup>25</sup>.

### **3.7. Vægtændring:**

Behandling med insulin fører oftest til en øgning af kropsvægten. Dette er en velkendt bivirkning ved behandling af både type 1- og type 2-diabetes. I DCCT studiet (Diabetes Control and Complications Trial), var vægtøgning i den intensivt behandlede gruppe associeret med øget blodtryk, øget LDL- og total kolesterol, nedsat HDL-kolesterol samt øget hofte/talje-ratio<sup>26</sup>. Samtlige disse kardiovaskulære risikofaktorer er alle generelt accepteret som associeret til øget morbiditet og mortalitet hos personer med eller uden diabetes.

Vægtstigning er tillige relateret til nedsat insulinfølsomhed og dermed øget insulin resistens. En tiltagende vægtstigning hos personer med type 2-diabetes, øger således presset på de i forvejen dårligt fungerende beta-celler og forværrer/accelerer sygdomsprogressionen. Vægtstigning er desuden en barriere for opstart og optimal insulinbehandling, på grund af de psykosociale konsekvenser i form af nedsat selvværd med deraf afledt nedsat livskvalitet og tilbagetrukkethed<sup>27, 28</sup>. Vægtstigning som konsekvens af antiglykæmisk behandling med insulin er en af de mest uønskede bivirkninger blandt personer med type 2-diabetes<sup>29</sup>.

Vægtændring har således både en social og klinisk komponent, begge af stor betydning.

I det følgende gennemgås kliniske data for Novo Nordisk's tre insulinanalogers (Levemir<sup>®</sup>, NovoRapid<sup>®</sup> og NovoMix<sup>®</sup>30) effekt i behandlingen af type 1- og type 2-diabetes, samt deres evne til at reducere bivirkninger.

## 4. Levemir® (insulin detemir):

Levemir® er godkendt til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og opefter. Levemir® kan gives som basal insulin eller i kombination med bolus insulin. I kombination med orale anti-diabetika (OAD) samt Victoza® anbefales det at bruge Levemir® én gang dagligt.

Det er endvidere muligt med Levemir® at behandle specielle populationer som ældre ( $\geq 65$  år), patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, børn helt ned til 2-års alderen samt gravide. Som det eneste basal insulin (human og analog), er det tilladt at behandle patienter som er i Liraglutid behandling med Levemir®<sup>30</sup>.

Fra IRF (Institut for Rationel Farmakoterapi) er rekommandationen af human og analog insulin ligeværdig<sup>31</sup>.

### 4.1. Effekt:

#### HbA1c

*Levemir® reducerer HbA1c i type 1- og 2-diabetes*

Samtlige RCT-data har som ventet - grundet studie-designet (TTT) - vist ligeværdig eller signifikant bedre glykæmisk kontrol til behandling af både type 1- og type 2-diabetes ved brug af Levemir®<sup>32-39</sup>. I enkelte studier er der således fundet forbedret glykæmisk kontrol på op til 0,22 %-point ved anvendelse af Levemir®<sup>32, 34, 40</sup>. Nylige metaanalyser af RCT-studier viser forbedret glykæmisk kontrol ved brug af Levemir® versus NPH med en statistisk signifikant reduktion af HbA1c på 0,14 og 0,13 %-point for henholdsvis type 1- og type 2-diabetes<sup>41, 42</sup>.

Der er tillige udført observationsstudier, som registrerer effekten af en behandling svarende til daglig klinisk praksis. Herved kan den reelle forskel i den glukosesænkende effekt bedømmes. Disse observationsstudier har for Levemir® samstemmende vist, at der ved skiftet fra NPH til Levemir® opnås forbedret glykæmisk kontrol med statistisk signifikant reduktion af HbA1c på 0,4-0,9 %-point i såvel type 1-som type 2-diabetes<sup>43</sup>. Hvorvidt en sådan reduktion af HbA1c også er klinisk relevant kan diskuteres. Det er imidlertid reduktioner i dette leje, som ses ved OAD-behandling og i den forbindelse anses reduktioner i denne størrelsesorden for klinisk relevant. Derfor må den ovennævnte reduktion på op til 0,9 %-point ved skift til Levemir® således også være - foruden statistisk signifikant - kliniske relevant.

Da den glykæmiske kontrol studiemæssigt anses for ligeværdig mellem Levemir® og NPH i RCT-studierne, er det i henhold til de førømtalte studie-guidelines og kravet om TTT<sup>14</sup> muligt at sammenligne forekomsten af bivirkninger ved behandlingen.

## **4.2. Bivirkninger:**

### Hypoglykæmi

*Levemir® reducerer forekomsten af hypoglykæmi i type 1-diabetes*

Forekomsten af overordnede tilfælde af hypoglykæmi hos personer med type 1-diabetes varierer fra cirka 40 tilfælde årligt i RCT studier<sup>16</sup>, til cirka 110 tilfælde årligt i observationsstudier<sup>21</sup>. Denne forskel afspejler selektions-bias ved in- og eksklusionskriterierne ved de klinisk randomiserede studier, hvor personer med tilbagevendende hypoglykæmitilfælde samt unawareness (manglende opfattelse hos personen af et hypoglykæmitilfælde) bliver ekskluderet fra deltagelse i studierne for ikke at påvirke den efterfølgende statistiske analyse uhensigtsmæssigt<sup>44</sup>.

Randomiserede kliniske studier viser, at der med Levemir® opnås sammenlignelig eller i visse tilfælde statistisk signifikant reduceret forekomst af overordnede hypoglykæmitilfælde versus NPH<sup>32, 34-36, 40</sup>. Derudover viser stort set samtlige RCT-studier signifikant færre natlige hypoglykæmitilfælde ved brug af Levemir® versus NPH, med en risikoreduktion på 26-50 %<sup>32, 34-36, 40</sup>.

Denne forskel mellem Levemir® og NPH genfindes også i meta-analyser, som udover en signifikant risikoreduktion på 26 % for natlige tilfælde tillige finder en signifikant risikoreduktion på 8 % for svære tilfælde<sup>41</sup>.

Observations-studier bekræfter også den signifikant lavere forekomst af natlige hypoglykæmitilfælde med en risikoreduktion på op til 77 % ved skiftet fra NPH til Levemir® og finder derudover også signifikant færre overordnede tilfælde af hypoglykæmi ved dette skifte med en risikoreduktion på op til 50<sup>45-47</sup>.

*Levemir® reducerer forekomsten af hypoglykæmi i type 2-diabetes*

Levemir® giver i behandlingen af type 2-diabetes signifikant risikoreduktion af overordnede og natlige tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med NPH. Talrige RCT studier bekræfter dette med reduktioner på 38-47 % for de overordnede hypoglykæmitilfælde og 55-57 % for de natlige hypoglykæmitilfælde<sup>33, 48</sup>.

En metaanalyse bekræfter tillige dette, hvor Levemir® giver en halvering af de natlige tilfælde sammenlignet med NPH<sup>49</sup>. Singh 2009, finder signifikant færre overordnede tilfælde af hypoglykæmi forbundet ved brug af Levemir® versus NPH (data on file)<sup>41</sup>, hvilket som nævnt også bekræftes i RCT-studierne

I observationsstudier giver Levemir® mere udtalte fordele med risikoreduktioner på 74-75 % for overordnede hypoglykæmitilfælde og 73-90 % for natlige hypoglykæmitilfælde sammenlignet med NPH<sup>45, 50</sup>.

Levemir® som tillæg til Victoza® og metformin medfører lav forekomst af hypoglykæmi (0,23 tilfælde pr patient år) ledsaget af forbedret glykæmisk kontrol<sup>30</sup>. Levemir® er i denne sammenhæng eneste tilladte basal insulin i kombination med Victoza®<sup>30</sup>.

Den lave forekomst af hypoglykæmi ved behandling med Levemir® var baggrunden for et studie, som belyser muligheden for at personer med diabetes selv styrer reguleringen af insulin-dosis ved opstart med Levemir®. Studiet viser, at op til 65 % af patienterne fik HbA<sub>1c</sub> under 7 % (som var daværende mål for god glykæmisk kontrol), med få tilfælde af hypoglykæmi<sup>51</sup>. Det er således muligt at medinddrage patienten i behandlingen af deres diabetes, hvilket øger compliance og opnåelse af de individuelt fastsatte behandlingsmål.

Forklaringen på den samstemmende reduktion af hypoglykæmi hos personer med såvel type 1- som 2-diabetes, er udover den flade GIR-profil, formentlig også betinget af den lave glykæmiske variabilitet, der er fundet ved Levemir® brug. Glykæmisk variabilitet dækker over den variation i blodglukose, som opstår hos personer med diabetes på grund af manglende autoregulation af blodglukose, samt insulin-præparaternes manglende evne til at replikere den fysiologiske insulin sekretion. Patienter med ens HbA<sub>1c</sub> kan have helt forskellig daglig glukoseprofil (dvs. udsving i løbet af dagen). Hvorvidt dette har klinisk betydning er belyst i enkelte studier<sup>52</sup>. Disse studier har vist, at variabel faste-glukose er en uafhængig prediktor for død, samt at glukose variabilitet kan forudsige forekomsten af svær hypoglykæmi<sup>53, 54</sup>. Det er tillige vist, at Levemir® er forbundet med den laveste intra-variabilitet (dag-til-dag variation hos den enkelte person) blandt samtlige basal insulin-præparater hos personer med type 1- og type 2-diabetes<sup>55, 56</sup>.

### Vægtændring

*Levemir® giver minimal vægtstigning i type 1- og 2-diabetes*

Levemir® viser i RCT-studier helt konsistent ingen eller minimal vægtstigning sammenlignet med NPH i såvel basal-bolusregimet i behandling af type 1-diabetes som basalinsulinregimet i type 2-diabetes. Med Levemir® opnås 0,6 kg – 2,4 kg mindre vægtøgning i behandling af type 1-diabetes samt 0,8 kg- 1,6 kg mindre vægtøgning i behandling af type 2-diabetes versus NPH ved sammenlignelig glykæmisk kontrol<sup>34, 35, 38, 48, 57-59</sup>.

For type 2-diabetes bekræftes dette i en større meta-analyse, som finder signifikant forskel på 0,96 kg til fordel for Levemir®<sup>60</sup>.

Observationsstudier bekræfter denne forskel og viser signifikant vægttab ved skift fra NPH til Levemir® på op til 0,9 kg ledsaget af forbedret glykæmisk kontrol og færre hypoglykæmitilfælde<sup>47, 50</sup>.

Den minimale vægtstigning har udover den tidligere beskrevne relevans for den kardiovaskulære risikoprofil, tillige stor social betydning i forhold til især unge med type 1-diabetes. Specielt piger i puberteten, hvor der er et øget insulinbehov, kan have en modvilje mod at tage human insulin med den deraf ledsagende vægtøgning. Denne non-komplians kan føre til klinisk betydende skred i den glykæmiske kontrol og dermed få konsekvenser for udviklingen af mikrovaskulære komplikationer<sup>61</sup>.

#### **4.3. Delkonklusion:**

For type 1- og 2-diabetes gælder:

- Med Levemir® er det muligt at behandle personer med diabetes i alle aldersgrupper fra 2 år og opefter. Derudover kan Levemir® bruges hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion samt benyttes af gravide
- Levemir® kan som eneste basal insulin benyttes i kombination med Liraglutid, Victoza®
- Levemir® giver som forventet i RCT-studier (med TTT design) ligeværdig eller signifikant bedre glykæmisk kontrol sammenlignet med NPH
- Observationsstudier udført for at vurdere det anti-glykæmiske potentiale for Levemir® viser klinisk betydende signifikant reduktion af HbA1c ved skift fra NPH
- Levemir® giver grundet sin farmakokinetiske profil og lave variabilitet klinisk signifikant reduktion af hypoglykæmi sammenlignet med NPH
- Levemir® har signifikant mindre vægtøgning associeret med behandlingen versus NPH, hvilket må formodes at påvirke den kardiovaskulære risiko gunstigt

## 5. NovoRapid® (insulin aspart):

NovoRapid® er godkendt til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og opefter. NovoRapid® gives som bolus insulin i forbindelse med basal-bolus regime eller i forbindelse med CSII (insulinpumpebehandling).

Det er endvidere muligt med NovoRapid® at behandle specielle populationer som ældre ( $\geq 65$  år), patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, børn helt ned til 2-års alderen samt gravide<sup>8</sup>.

Fra IRF (Institut for Rationel Farmakoterapi) er rekommandationen af human og analog insulin ligeværdig<sup>31</sup>.

### 5.1. Effekt:

#### HbA1c

*NovoRapid® reducerer HbA1c i type 1- og 2-diabetes*

RCT data viser, at NovoRapid® - som ventet grundet studiedesignet (TTT) - giver ligeværdig glykæmisk kontrol i behandling af både type 1- og type 2-diabetes sammenlignet med human insulin (HI)<sup>62-66</sup>. Visse studier viser derudover ved behandlingen af voksne med type 1-diabetes en yderligere statistisk signifikant reduktion af HbA<sub>1c</sub> ved brug af NovoRapid® versus HI i størrelsesordenen 0,12-0,17 %-point<sup>67, 68</sup>. Dette bekræftes ligeledes i nylige meta-analyser som finder forskel på 0,11-0,13 %-point til fordel for NovoRapid®<sup>41, 69</sup>.

Hos børn ses udover den forventede ligeværdige glykæmiske kontrol ved brug af NovoRapid® versus HI også en større fleksibilitet og patienttilfredshed/forældretilfredshed ved brug af NovoRapid®<sup>70, 71</sup> i såvel injektionsbehandling som CSII-behandling.

#### Post Prandial Glukose (PPG)

*NovoRapid® reducerer signifikant Post Prandial Glukose*

NovoRapids hurtige absorptionsprofil gør det særdeles velegnet til CSII-behandling, da det sikrer en hurtigt indsættende effekt med lav variabilitet. Ydermere kan denne fordelagtige profil forklare den signifikante reduktion i post prandial glukose (PPG) stigning, som NovoRapid® giver sammenlignet med HI hos personer med både type 1- og type 2-diabetes<sup>67, 72, 73</sup>.

## **5.2. Bivirkninger:**

### Hypoglykæmi

*NovoRapid® reducerer forekomsten af hypoglykæmi i type 1-diabetes*

Der er fundet signifikant færre tilfælde af natlige hypoglykæmitilfælde ved brug af NovoRapid® sammenlignet med HI i størrelsesordenen 30-72 %<sup>67, 68, 74</sup>. Reduktionen af natlige hypoglykæmitilfælde bekræftes i såvel meta-analyser<sup>41, 69</sup> som observationsstudier<sup>75</sup>. Den overordnede risiko for hypoglykæmi er ens for NovoRapid® versus HI.

Ved brug af NovoRapid® i CSII-behandling ses signifikant risikoreduktion for natlige hypoglykæmitilfælde på 45 %<sup>76, 77</sup>.

*NovoRapid® reducerer forekomsten af hypoglykæmi i type 2-diabetes*

Behandling med NovoRapid® giver signifikant færre natlige hypoglykæmitilfælde, sammenlignet med HI; risikoreduktionen er på 46 % ved sammenligneligt glykæmisk niveau<sup>78</sup>. Dette bekræftes i en metaanalyse, hvor der ses en risikoreduktion på 35 % for natlige hypoglykæmitilfælde ved brug af NovoRapid® versus HI<sup>41</sup>, hvor der ydermere ses en reduktion på 61 % for svære tilfælde af hypoglykæmi.

### Vægtændring

*NovoRapid® giver sammenlignelig vægtstigning i type 1- og 2-diabetes*

Der er ikke fundet signifikante forskelle i vægtstigning mellem brugen af NovoRapid® og HI. Dette er gældende for personer med både type 1- eller type 2-diabetes.

## **5.3. Andre forhold:**

Den farmakokinetiske profil for NovoRapid® faciliterer 2 forhold af betydning for personer med diabetes:

1. NovoRapids hurtige absorption og bio-tilgængelighed sikrer størst mulig fleksibilitet for personen, specielt for børn, hvor regelmæssigt fødeindtag ikke altid er en præmis. NovoRapid®'s farmakokinetiske fordele anerkendes i de nyligt udkomne "Guidelines for type 2-diabetes", hvor der advokeres for hurtigtvirkende insulin analog behandling ved ønske om fleksibelt basal-bolus regime<sup>2</sup>. Derudover er hurtig absorption som tidligere beskrevet forudsætningen for at kunne opretholde fleksibiliteten ved CSII-behandling, hvor der skal



være umiddelbar glykæmisk respons ved ændringer i infusions-hastighed.

2. NovoRapid's korte virkningsvarighed i kroppen betyder at risikoen, og dermed også patientens frygt, for hypoglykæmi mellem måltiderne er lav og behovet for mellemmåltider minimalt. Derudover kan den korte virkningsvarighed forklare den lavere forekomst af især natlig hypoglykæmi, idet virkningen af aften-måltidsdosis ikke ekstenderes til søvnen. Dette kan være tilfældet ved anvendelse af HI når det anvendes på samme måde.

#### **5.4. Delkonklusion:**

For type 1- og type 2-diabetes gælder:

- Med NovoRapid® er det muligt at behandle personer med diabetes i alle aldersgrupper fra 2 år og opefter samt hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion og gravide
- NovoRapid® viser i RCT-studier signifikant bedre eller ligeværdig glykæmisk kontrol sammenlignet med HI
- NovoRapid® giver grundet sin farmakokinetiske profil, klinisk signifikant reduktion af hypoglykæmi sammenlignet med NPH, dette mest udtalt for natlige tilfælde af hypoglykæmi
- NovoRapid® giver grundet sin farmakokinetiske profil mulighed for at tilbyde optimal CSII-behandling.

## 6. NovoMix® 30 (insulin aspart/protaminkrystalliseret aspart):

NovoMix® 30 er godkendt til behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 10 år og opefter. NovoMix® 30 gives som én eller flergangsterapi insulin injiceret i relation til et måltid.

Det er endvidere muligt med NovoMix® 30 at behandle specielle populationer som ældre ( $\geq 65$  år), patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion samt børn helt ned til 10-års alderen<sup>79</sup>.

Fra IRF (Institut for Rationel Farmakoterapi) er rekommandationen af human og analog insulin ligeværdig<sup>31</sup>.

Der vil ved gennemgangen af NovoMix® 30 udelukkende være fokus på tilgængelige data for behandlingen af personer med type 2-diabetes, idet NovoMix® 30 kun i meget begrænset omfang anvendes i behandlingen af type 1-diabetes.

### 6.1. Effekt:

HbA1c

*NovoMix® 30 reducerer HbA1c i type 2-diabetes*

Overordnet set er behandling med NovoMix® 30 ligeså effektiv til at sænke HbA<sub>1c</sub> som biphasisk human insulin (BHI). Dette er bekræftet i flere RCT-studier med TTT-design samt relaterede metaanalyser<sup>80, 81</sup>.

Et nyligt klinisk studie viser signifikant bedring af HbA<sub>1c</sub> ved brug af NovoMix® vs BHI, hos overvægtige personer med type 2-diabetes<sup>82</sup>.

Da HbA1c i RCT-studierne er sammenlignelig, er det i henhold til de førnævnte studieguidelines (TTT design) muligt at sammenligne forekomsten af bivirkninger mellem de forskellige præparater<sup>14</sup>. Der er tillige gennemført flere observationsstudier med NovoMix® 30 for at belyse mulige forskelle i glukosesænkende effekt.

Observationsstudier registrer effekten af en behandling svarende til daglig klinisk praksis uden at der opfordres til at følge et bestemt behandlingsregime.

Disse observationsstudier viser, at der ved bytte fra BHI til NovoMix® 30 hos personer med type 2-diabetes ses signifikant forbedret reduktion af HbA<sub>1c</sub> på 1,58-1,84 %-point samtidig med at forekomsten af hypoglykæmi reduceres (se senere)<sup>83, 84</sup>.

Post Prandial Glukose (PPG)

*NovoMix® 30 reducerer signifikant PPG*

NovoMix®30 består som tidligere beskrevet ('Farmakokinetik' side 4) af insulin aspart samt protamin krystalliseret aspart. NovoMix®30 tages i forbindelse med måltider og har til formål dels at adressere behovet for et basal insulin og dels at stille hurtigtvirkende insulin til rådighed i forbindelse med fødeindtag og afhjælpe den deraf afledte blod-glukosestigning. Insulin Asperts hurtige absorptionsprofil forklarer den signifikante reduktion i post prandial glukose (PPG) stigning, som NovoMix®30 giver sammenlignet med BHI hos personer med type 2-diabetes<sup>85, 86</sup>.

## **6.2. Bivirkninger:**

### Hypoglykæmi

*NovoMix®30 reducerer forekomsten af hypoglykæmi i type 2-diabetes*

I et langtidsstudie samt multicenterstudie er der fundet signifikant færre hhv. svære og natlige hypoglykæmitilfælde ved brug af NovoMix® vs BHI<sup>80, 87</sup> på op til 50 % til fordel for NovoMix®30. Dette er desuden bekræftet i en meta-analyse<sup>81</sup>.

Et observationsstudie fandt op til 83 % risikoreduktion for natlige hypoglykæmitilfælde ved skift fra BHI til NovoMix®30<sup>83</sup>.

### Vægtændring

*NovoMix®30 giver sammenlignelig vægtstigning i type 1- og 2-diabetes*

Der er ikke som for Levemir® fundet signifikante forskelle mellem brugen af NovoMix®30 og BHI. Dette er gældende for personer med type 1- og type 2 diabetes.

## **6.3. Delkonklusion:**

For type 2-diabetes gælder:

- Med NovoMix®30 er det muligt at behandle personer med diabetes i alle aldersgrupper fra 2 år og opefter. Derudover kan NovoMix®30 bruges hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion
- NovoMix®30 giver som forventet i RCT-studier sammenlignelig eller bedre glykæmisk kontrol sammenlignet med BHI
- NovoMix®30 giver grundet sin farmakokinetiske profil, klinisk signifikant reduktion af hypoglykæmi sammenlignet med BHI, især af natlige hypoglykæmitilfælde.
- NovoMix®30 giver grundet sin farmakokinetiske profil signifikant lavere PPG sammenlignet med BHI

## 7. Konklusion

Insulin-behandling er essentiel for type 1 diabetikere, mens insulinbehandling for patienter med type 2 diabetes bliver en nødvendighed hen ad vejen grundet sygdomsprogressionen og den aftagende beta-celle funktion. Aktuelt involverer insulinbehandling ca. 70.000 personer med diabetes i Danmark.

God glykæmisk kontrol er essentiel for at hindre udviklingen af komplikationer til diabetes, herunder også kardiovaskulære komplikationer. Hypoglykæmi, som er en bivirkning til insulinbehandling, er ofte frygtet af personer med diabetes. Det er derfor vigtigt at patientens vej til god glykæmisk kontrol foregår så effektivt og med så få bivirkninger som muligt.

Ethvert insulin bør således tilbyde:

- god effekt på den glykæmiske kontrol
- få bivirkninger, herunder især hypoglykæmi og stigning i kropsvægt
- hensigtsmæssig farmakokinetisk profil: Virke enten meget langstrakt eller meget hurtigt-indsættende
- en lav variabilitet i effekt, dvs. en god dag til dag forudsigelighed af effekt

Den løbende udvikling af Novo Nordisks insulinanaloger er betinget af ønsket om at indfri disse forventninger til insulinbehandlingen.

Denne gennemgang af Novo Nordisk insulin-analoger i sammenligning med deres respektive human insulin præparatmodpart viser:

- Sammenlignelig eller bedret glykæmisk kontrol ved brug af insulin-analogerne
- Signifikant bedre bivirkningsprofil
  - Lavere forekomst af hypoglykæmi, som for alle tre omtalte præparater er signifikant lavere end for human insulin, specielt gældende for natlige tilfælde af hypoglykæmi
  - Bidrag til forbedret livskvalitet for personer med diabetes i form af færre bivirkninger, bevarelse af hypoglykæmisk awareness og dermed øget sandsynlighed for at kunne bevare retten til kørekort, trods diabetesdiagnosen.
  - For Levemir® en signifikant lavere vægtøgning relateret til behandlingen.
- Øget fleksibilitet ved injektion af NovoRapid® eller NovoMix®30, da disse kan tages umiddelbart i forbindelse med måltider.

Insulin-analogerne er således en vigtig brik i behandlingen af patienter med såvel type 1- som type 2 diabetes og bør derfor være ligeværdigt tilgængelige behandlingsvalg for behandlerne af diabetes i Danmark.

#### 8. Reference List

- (1) Tal på diabetes 1996-2010. *Sundhedsstyrelsen* 2011; [www.sst.dk](http://www.sst.dk).
- (2) Guidelines for type 2-diabetes. [www.irf.dk/download/Publikationer/vejledninger/diabetesfolder.pdf](http://www.irf.dk/download/Publikationer/vejledninger/diabetesfolder.pdf) 2011.
- (3) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 September 12;352(9131):837-53.
- (4) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 October 9;359(15):1577-89.
- (5) Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 August 12;321(7258):405-12.
- (6) Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010 April;33(4):721-7.
- (7) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
- (8) NovoRapid(R)-SPC. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) 2012.
- (9) Actrapid(R)- SPC. [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/) 2012.
- (10) Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007 September;9(5):648-59.
- (11) Borch-Johnsen K. Mangel på fælles minimale faglige standarder for hele landet. In: Lauritzen T, editor. *Barrierer for optimal diabetesbehandling*. Dagens Medicin; 2010.
- (12) Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011 March 3;364(9):829-41.
- (13) Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes. [www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20DM%20type%201.pdf](http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20DM%20type%201.pdf) 2009.
- (14) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. [www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm) 2008.
- (15) Leese GP, Wang J, Broomhall J et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003 April;26(4):1176-80.
- (16) UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007 June;50(6):1140-7.

- (17) Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011 May;34(5):1164-70.
- (18) Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008 July;24(5):353-63.
- (19) Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005 October;22(10):1379-85.
- (20) Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005 November;28(11):2673-9.
- (21) Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991 April;8(3):217-22.
- (22) Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ* 1997 May;23(3):281-6.
- (23) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 January 30;348(5):383-93.
- (24) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 February 7;358(6):580-91.
- (25) Heller S, Kurtzhals P, Verge D, Lindholm A. Insulin aspart: promising early results borne out in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2002 February;3(2):183-95.
- (26) Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1998 July 8;280(2):140-6.
- (27) Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 July;93(1):1-9.
- (28) Ross SA, Tildesley HD, Ashkenas J. Barriers to effective insulin treatment: the persistence of poor glycemic control in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011 November;27 Suppl 3:13-20.
- (29) Jendle J, Torffvit O, Ridderstrale M, Lammert M, Ericsson A, Bogelund M. Willingness to pay for health improvements associated with anti-diabetes treatments for people with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010 April;26(4):917-23.
- (30) Levemir(R)- SPC. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) 2012.
- (31) Institut for Rationel Farmakoterapi-rekommendationsliste ATC A10A. [www.irf.dk/dk/rekommendationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse\\_og\\_stofskifte/atc-gruppe\\_a10a\\_96\\_insulin\\_02.htm](http://www.irf.dk/dk/rekommendationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc-gruppe_a10a_96_insulin_02.htm) 2011.
- (32) Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004 April;47(4):622-9.

- (33) Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez RG, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006 June;29(6):1269-74.
- (34) Home P, Bartley P, Russell-Jones D et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1081-7.
- (35) Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004 October;6(5):579-88.
- (36) De L, I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005 January;7(1):73-82.
- (37) Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005 January;7(1):56-64.
- (38) Raslova K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig* 2007;27(4):279-85.
- (39) Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006 October;28(10):1569-81.
- (40) Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008 April;25(4):442-9.
- (41) Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009 February 17;180(4):385-97.
- (42) Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 December;94(3):333-9.
- (43) Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009 November;25(11):2601-8.
- (44) Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 November;20(6):479-86.
- (45) Sreenan S, Virkamaki A, Zhang K, Hansen JB. Switching from NPH insulin to once-daily insulin detemir in basal-bolus-treated patients with diabetes mellitus: data from the European cohort of the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract* 2008 December;62(12):1971-80.
- (46) Dornhorst A, Luddeke HJ, Honka M et al. Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients: 14-week data from the European cohort of the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2008 February;24(2):369-76.

- (47) Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007 March;61(3):523-8.
- (48) Fajardo MC, Hernandez HC, Rivas FM. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008 August;25(8):916-23.
- (49) Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 August;81(2):184-9.
- (50) Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S et al. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract* 2008 April;62(4):659-65.
- (51) Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009 June;11(6):623-31.
- (52) Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010 April;31(2):171-82.
- (53) Muggeo M, Zoppini G, Bonora E et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000 January;23(1):45-50.
- (54) Zoppini G, Verlato G, Targher G, Bonora E, Trombetta M, Muggeo M. Variability of body weight, pulse pressure and glycaemia strongly predict total mortality in elderly type 2 diabetic patients. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 November;24(8):624-8.
- (55) Heise T, Nosek L, Ronn BB et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 June;53(6):1614-20.
- (56) Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007 May;9(3):290-9.
- (57) Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011 July;34(7):1487-91.
- (58) Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005 July;22(7):850-7.
- (59) Davies MJ, Derezinski T, Pedersen CB, Clauson P. Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2008 August;10(4):273-7.
- (60) <http://www.cadth.ca/en/products/cadth-overviews/vol-1-issue-1/vol-issue-2-13>. 2010.
- (61) White NH, Sun W, Cleary PA et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010 May;59(5):1244-53.
- (62) Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1023-7.



- (63) Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 January;24(1):69-72.
- (64) DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003 April;20(4):312-8.
- (65) Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007 April;30(4):771-6.
- (66) Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 November;54(2):105-14.
- (67) Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 May;23(5):583-8.
- (68) Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000 November;17(11):762-70.
- (69) Rys P, Pankiewicz O, Lach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab* 2011 June;37(3):190-200.
- (70) Danne T, Lupke K, Walte K, Von SW, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 November;26(11):3087-92.
- (71) Danne T, Rastam J, Odendahl R et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007 October;8(5):278-85.
- (72) Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005 May;22(5):606-11.
- (73) Home PD, Hallgren P, Usadel KH et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 February;71(2):131-9.
- (74) Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004 July;21(7):769-75.
- (75) Krzymien J, Kobli T, Nazar M. Multicenter, open-label, nonrandomized, observational safety study in subjects using insulin aspart in basal-bolus regimen for the treatment of diabetes. *Pol Arch Med Wewn* 2010 November;120(11):444-50.
- (76) Bode B, Weinstein R, Bell D et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 March;25(3):439-44.
- (77) Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract* 2011 March;17(2):271-80.

- (78) Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 November;66(2):193-201.
- (79) NovoMix(R)-SPC. *www.ema.europa.eu* 2012.
- (80) Boehm BO, Vaz JA, Brondsted L, Home PD. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2004 December;15(8):496-502.
- (81) Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Ther* 2009 August;31(8):1641-51.
- (82) Velojic-Golubovic M, Mikic D, Pesic M, Dimic D, Radenkovic S, Antic S. Biphasic insulin aspart 30: better glycemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2009 January;32(1):23-7.
- (83) Shestakova M, Sharma SK, Almustafa M et al. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Curr Med Res Opin* 2007 December;23(12):3209-14.
- (84) Shah S, Benroubi M, Borzi V et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract* 2009 April;63(4):574-82.
- (85) Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003 November;5(6):446-54.
- (86) McSorley PT, Bell PM, Jacobsen LV, Kristensen A, Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2002 April;24(4):530-9.
- (87) McNally PG, Dean JD, Morris AD, Wilkinson PD, Compion G, Heller SR. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 May;30(5):1044-8.

For spørgsmål eller yderligere oplysninger:

Ralf W. Ackermann  
Medicinsk direktør  
Mobil: +45 3075 3297

eller

Daniél Vega Møller  
Medicinsk rådgiver  
+45 3075 3257

Modtaget Lms

C120215 - 2399

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Ørestaden 10. februar 2012

### **Følgebrev: Revurderingen af medicintilskuddet til Victoza® (liraglutid).**

Vedlagt medicinsk dossier til brug for Lægemiddelstyrelsens og Medicintilskudsnavnets revurdering af medicintilskuddet til Victoza®(liraglutid).

Victoza®(liraglutid) har i dag generelt tilskud og er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus med det formål at opnå glykæmisk kontrol i kombination med:

- 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.

#### **Guideline for behandling af type 2 diabetes**

Jfr. 'Guidelines for type 2 diabetes' udarbejdet af Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Institut for Rationel Farmakoterapi anbefales liraglutid til type 2 diabetes patienter, som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol med metformin og hvor et vægttab er centralt i behandlingen. Guidelinen anfører generelt om farmakologisk behandling af diabetes: *Ud fra et ønske om at forebygge både hjerte-kar-sygdom og senkomplikationer er en intensiv, polyfarmakologisk behandling af alle risikofaktorer vigtigt:*

- *lipidsænkende behandling*
- *antihypertensiv behandling*
- *antihyperglykæmisk behandling, og*
- *evt. antitrombotisk behandling.*

(Guidelines for type 2 diabetes s.5)

#### **Medicinsk dokumenterede fordele**

Som det fremgår af medfølgende dokumentation er fordelene ved liraglutid, at stoffet:

- sammenlignet med andre anti-diabetiske terapier er det mest effektive anti-hyperglykæmiske lægemiddel uden at øge risikoen for hypoglykæmi
- medfører en klinisk betydende og vedvarende reduktion i HbA1c over et bredt kontinuum af behandlingsregimer
- medfører vægttab, reducerer blodtryk samt reducerer risikofaktorer for hjertekar-sygdom og
- er vist at forbedre surrogatmarkører for beta-celle-funktionen

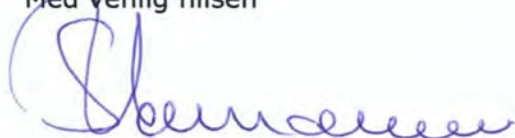
### Klinisk praksis

I en undersøgelse af, hvilke årsager danske praktiserende læger lægger til grund for opstart af deres patienter med liraglutid angiver 84 pct. 'for højt blodsukker' som mest vigtige årsag. De adspurgte praktiserende læger vurderer, at 73 pct. af deres liraglutid patienter har et BMI over 30. Evt. bekymring for at liraglutid anvendes 'for bredt' synes således ubegrundet; langt de fleste liraglutid-patienter har i kombination med deres diabetes et fedmeproblem. Der er tillige en gruppe af diabetespatienter med moderat overvægt (BMI >27) for hvem blodsukkerkontrol er meget vanskeligt at opnå. Disse patienter har behandlingsmæssige fordele især af liraglutids blodsukkersænkende effekt. Undersøgelsen blev gennemført af Novo Nordisk og Nielsen i oktober 2011 blandt 144 praktiserende læger. Data fremgår af dossieret.

### Tilskudsstatus for Victoza® (liraglutid)

Liraglutid har været på markedet i knapt 2½ år og har fundet sin plads i behandlingen af type 2 diabetes. Som ovenfor anført er denne plads velbeskrevet i de nationale guidelines, medicinsk veldokumenteret og klinisk efterlevet. Victoza®(liraglutid) bør således efter Novo Nordisk's vurdering opretholde generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Ralf W. Ackermann  
Medicinsk direktør MD, MBA  
Novo Nordisk Scandinavia AB  
Region Danmark

Dossier

# Liraglutid



novo nordisk®

## Indholdsfortegnelse, liraglutid-dossier

Side 1.....	<b>1. Opsummering</b>
Side 2.....	<b>2. Formål</b>
Side 3.....	<b>3. Evidensgrundlag for Tilskudsnettets vurdering i 2009</b>
Side 3.....	3.1. Evidenspakken bag sidste vurdering
Side 3.....	3.1.1. Liraglutids dokumenterede terapeutiske effekter ved sidste vurdering
Side 5.....	3.1.2. Liraglutids dokumenterede lægemiddelsikkerhed ved sidste vurdering
Side 7.....	3.2. Opsummering og konklusion
Side 7.....	<b>4. Gennemgang af nye studier og kliniske opgørelser &amp; erfaringer</b>
Side 7.....	4.1. Oversigt over de nyeste studier involverende liraglutid
Side 8.....	4.2. Oversigt over nye opgørelser & kliniske erfaringer
Side 10.....	4.3 Gennemgang af nyeste studier vedrørende liraglutids terapeutiske effekter
Side 16.....	4.4. Opdatering af liraglutids lægemiddelsikkerhed
Side 21.....	4.5. Nye opgørelser og kliniske erfaringer
Side 25.....	<b>5. Opsummering af liraglutids potentielle rolle i behandlingen af type 2 diabetes</b>
Side 27.....	<b>6. Konklusion</b>
Side 28.....	<b>6. Referencer</b>

# Dossier

## 1. Opsummering

Danske guidelines for behandling af type 2-diabetes<sup>1</sup>, som bygger på internationale anbefalinger fra både EASD<sup>A</sup> og ADA<sup>B</sup>, anerkender vigtigheden af aggressiv metabolisk kontrol tidligt i sygdomsforløbet og har i overensstemmelse hermed rykket de GLP-1-baserede terapier og dermed også liraglutid ind allerede som 2.valg efter metformin (MFM) på lige fod med sulfonylurinstofferne (SU), glitazonerne (TZD) og insulin.

Liraglutids nuværende position i behandlingskaskaden finder begrundelse i, at de klassiske lægemiddelregimer involverende med MFM, SU, TZD og/eller insulin har vist sig at indebære en svigtende kontrol med HbA1c over tid<sup>2,3</sup> (se figur 1a). I denne sammenhæng har liraglutid positioneret sig som det mest effektive non-insulin-lægemiddel til reduktion af HbA1c. Direkte sammenlignende studier har på denne måde vist, at liraglutids HbA1c-reducerende effekt er større end rosiglitazon<sup>4</sup> sitagliptin<sup>5,6,7</sup> og insulin glargin<sup>8</sup> samt større<sup>18</sup> end eller ligeså effektiv<sup>20</sup> som glimepirid. Derudover har de direkte sammenlignende studier med hhv. exenatid BID<sup>C</sup> og exenatid ER<sup>D</sup>(LEAD-6<sup>9,10,11</sup> og Duration-6 studiet<sup>12</sup>) vist, at liraglutid er GLP-1-klassens mest effektive lægemiddel i forhold til at reducere HbA1c. Endeligt viser en meta-analyse, at en større andel af patienter behandlet med liraglutid i sammenligning med sitagliptin, glimepirid, rosiglitazon, insulin glargin og exenatid 2 x daglig (BID) nåede HbA1c < 7 % uden at opleve hypoglykæmier eller vægtøgning<sup>13</sup>.

Cochranes seneste gennemgang af de direkte sammenlignende kliniske studier støtter tilsvarende GLP-1-klassens nuværende position, idet GLP-1-agonist-klassen i forhold til HbA1c-reduktion generelt vurderes at være mere effektiv end både rosiglitazone/pioglitazone (TZD) og sitagliptin (DPP-4-hæmmer) samt mere effektiv eller ligeså effektiv som henholdsvis SU og insulin glargin<sup>14</sup>.

I de klassiske lægemiddelregimer til behandling af type 2-diabetes involverende SU, TZD og insulin har der udover svigtende HbA1c-kontrol desuden vist sig at være flere andre udækkede behov:

- Tiltagende vægt over tid<sup>2,3</sup> (se figur1b)

<sup>A</sup>EASD: European Association of the Study of Diabetes

<sup>B</sup>ADA: American Diabetes Association

<sup>C</sup>BID: Engelsk forkortelse(bi-injection daily): medicinen administreres 2x dagligt

<sup>D</sup>ER: Engelsk forkortelse(extended release): medicinen administreres 1x ugentligt

- Svigtende blodtrykskontrol over tid<sup>15</sup> (se figur 1c)
- Ophobning af hypoglykæmier over tid<sup>3,16</sup> (se figur 1d)
- Aftagende beta-celle-funktion over tid<sup>17</sup> (se figur 1e)

På denne måde understøttes liraglutids nuværende positionering yderligere af det faktum, at liraglutid udover den blodsukkersænkende effekt også har vist sig at adressere flere af de øvrige udækkede behov. Således giver behandling med liraglutid udover en effektiv blodsukkerreduktion også:

- Klinisk betydnende vægttab
- Systolisk blodtryksfald
- Lav risiko for hypoglykæmi
- Forbedrede surrogatmarkører for beta-celle-funktionen

**Tabel 1. Oversigt over liraglutids effekter versus diverse komparatorer**

■ Større effekt/flere patienter i mål ■ Ingen forskel

Komparator	Kontekst	Stof-gruppe	Effekt på HbA1c	Vægttab	Sænkning af systolisk blodtryk	HbA1c < 7% og ingen hypo'er eller vægtøgning
Glimepirid (GP) <sup>18, 20</sup>	Monoterapi/add-on MFM	SU	Større eller sammenlignelig effekt	Større effekt [GP øger vægten]	Større effekt	Flere patienter i mål
Rosiglitazon <sup>4</sup>	Add-on SU	TZD	Større effekt <sup>4</sup>	Større effekt	Større effekt	Flere patienter i mål
Exenatid BID (Byetta®) <sup>9,10,11</sup>	Add-on MFM+SU	GLP-1	Større effekt	Inkrementelt vægttab ved skift	Ingen forskel	Flere patienter i mål
Exenatid ER (Bydureon®) <sup>12</sup>	Add-on MFM+SU/TZD	GLP-1	Større effekt	Større effekt	Ingen forskel	
Glargin <sup>8</sup>	Add-on MFM+SU	Basal insulin	Større effekt	Større effekt [Glargin vægt ↑]	Større effekt	Flere patienter i mål
Sitagliptin (SGT) <sup>5,6,7</sup>	Add-on MFM	DPP-4-inhib	Større effekt	Større effekt [SGT vægtneutral]	Ingen forskel	Flere patienter i mål

## 2. Formål

Formålet med dette dossier er kort at beskrive datagrundlag for tilskudsnetvænet vurdering af liraglutid i 2009 samt dernæst at give et overblik over nye studier og data-opgørelser vedrørende liraglutids terapeutiske effekter, som er tilkommet efter tilskudsnetvænets vurdering i 2009. Endeligt er det hensigten at beskrive den nuværende kliniske praksis i forhold til brug af liraglutid i behandlingen af patienter med type 2-diabetes.



### 3. Evidensgrundlag for Tilskudsnettets vurdering i 2009

#### 3.1. Evidenspakken bag sidste vurdering

I de i alt 6 kliniske fase 3a studier svarende til LEAD-1 til 6 medvirkede mere end 4000 patienter fra mere end 40 lande. Patienter med forskellig sygdomsvarighed indgik for på denne måde at sikre, at undersøgelserne byggede på en bredt sammensat patientpopulation, som modsvarer den variabilitet, man ser i den kliniske praksis.

LEAD-studierne indebar undersøgelser af liraglutid i både monoterapi og i kombination med forskellige orale antidiabetika (OAD), hvor man sammenlignede effekten i forhold til de almindeligste allerede etablerede behandlingsregimer mod type 2-diabetes.

De direkte sammenlignende studier i LEAD-programmet inkluderede direkte sammenligninger af liraglutid med metformin/rosiglitazon (MFM/TZD) (LEAD-4; vs. Placebo [metformin+TZD]), sulfonyl-urinstof (SU) (LEAD-2 til 3), thiazolidinedioner (eller Glitazoner) (TZD) (LEAD-1 og LEAD-4), insulin glargin (basal insulin produkt) (LEAD-5) samt exenatid (en GLP-analog, der administreres 2 gange dagligt) (LEAD-6) (Figur 2).

#### 3.1.1 Liraglutids dokumenterede terapeutiske effekter ved sidste vurdering

##### HbA1c

Det blev i LEAD-programmet demonstreret, at liraglutid medfører en vedvarende reduktion i HbA1c på mellem 0,8-1,6% i det ovenfor anførte brede kontinuum af patienter med type 2-diabetes (Figur 3a) <sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

Der blev demonstreret en signifikant bedre effekt på HbA1c versus komparatorer i (Figur 3a) <sup>1,3,4,5,6</sup>:

- **LEAD 1: add-on til SU versus rosiglitazon** <sup>4</sup>
- **LEAD-3: monoterapi versus glimepirid** <sup>18</sup>
- **LEAD-4: add-on til TZD og MFM versus placebo** <sup>19</sup>
- **LEAD-5: ved add-on til SU og MFM versus glargin** <sup>8</sup>
- **LEAD-6: add-on til SU og MFM versus exenatid** <sup>9, 10, 11</sup>

I LEAD-2 ved add-on til MFM versus glimepirid var der derimod ingen signifikant forskel <sup>20</sup>.

I 4 ud af 5 LEAD-studier opnåede endvidere et signifikant større antal af de liraglutid-behandlede patienter (i doser på enten 1,2mg eller 1,8mg) de definerede HbA1c-mål på <7% versus aktive komparatorer (Figur 3b) <sup>4, 8,9,18,19,20</sup>.

##### Blodsukkerkontrol

Liraglutid medførte en umiddelbar (oftest allerede indenfor de første 2 uger) og en klinisk betydende reduktion i fastebloodsukkeret i patienter med type 2-diabetes (Figur 4). Endvidere kunne man i LEAD-1 til 5, observere en gennemgående og klinisk betydende reduktion i de postprandiale (efter måltid) bloodsukkerværdier som følge af behandling med liraglutid (Figur 5)<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>.

### Vægttab

Behandling med liraglutid i doser svarende til både 1,2 mg (LEAD 1-4) og 1,8 mg (LEAD 1-6) medførte et signifikant vægttab sammenlignet med både placebo og aktive komparatorer (LEAD1-5) i patienter med type 2-diabetes (Figur 6)<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>. Dette var især i kontrast til glimepirid og glargin, hvor patienterne tog på i vægt<sup>8,18,20</sup>. Det største vægttab blev demonstreret i kombination med metformin<sup>2</sup>. Vægttabet var positivt korreleret til høj baseline BMI, hvorved de patienter med højest baseline BMI tabte sig mest. Selvom vægttabet var størst ved de høje BMI, er det dog væsentligt at anføre, at der også kunne konstateres et signifikant og klinisk betydende vægttab selv i patienter med BMI under hhv. 30 og under 25 (se tabel 2)<sup>21</sup>.

**Tabel 2. Liraglutids effekt på vægt iflg. LEAD-programmet**

	LEAD-1	LEAD-2	LEAD-3	LEAD-4	LEAD-5
BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	-0,7	-4,4	-3,0	-3,0	-2,9
30 ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	-0,5	-3,0	-2,4	-1,9	-1,8
25 ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	-0,4	-2,7	-2,1	-1,9	-1,6
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	-0,1	-1,5	-1,2	-2,5	-1,3

. .Udarbejdet på baggrund af data on file fra LEAD-programmet<sup>21</sup>.

### Blodtryksfald

I LEAD-programmet kunne man konstatere en signifikant reduktion i det systoliske blodtryksniveau. Denne effekt kunne konstateres allerede efter 2 ugers behandling efter opstart med behandlingen og opstod på denne måde før vægttabeffekten. Fortsat er selve mekanismen bag blodtryksfaldet ukendt (Figur 7)<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>.

### Bedret beta-celle-funktion

Liraglutid blev i fase 2 studier vist at have en positiv indflydelse på beta-celle funktionen<sup>22,23,24,25,26</sup>. I overensstemmelse hermed så man i alle LEAD-studier på nær LEAD-3 signifikante forbedringer i surrogat-markører for beta-cellefunktionen (pro-insulin-insulin-ratioer og HOMA-B index)<sup>4,8,9,18,19,20</sup>.

### Andre forhold ved liraglutid

Det skal fremhæves, at liraglutid kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af dagen uafhængigt af måltider.

Herudover kan liraglutid-behandlingen sikkert varetages uden, at patienterne selv behøver at monitorere deres blodsukker-værdier ligesom at behandlingen indebærer et simpelt titreringsregime i forhold til opstart og intensivering.

### **3.1.2. Liraglutids dokumenterede lægemiddelsikkerhed ved sidste vurdering**

Liraglutid blev generelt tolereret godt i langt de fleste patienter med type 2-diabetes svarende til de kliniske studier LEAD-1 til 6.

#### *Gastrointestinale bivirkninger*

Den hyppigst rapporterede bivirkning blandt de liraglutid-behandlede patienter var af gastrointestinal karakter – herunder især kvalme, diarre og opkastninger. Imidlertid var kvalmen som oftest forbigående, aftagende over tid og af en relativt mild karakter (Figur 8 og 9)<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>.

#### *Hypoglykæmiske events*

Hypoglykæmi er en frygtet bivirkning til mange af de etablerede behandlinger af type 2-diabetes. LEAD-programmet kunne fremvise en meget lav risiko for mild hypoglykæmi ligesom, at man slet ikke så nogen alvorlige hypoglykæmiske events fraset i de studier, hvor et SU præparat indgik som enten komparator eller baggrundsterapi. Liraglutid i monoterapi eller i kombination med rosiglitazone eller metformin indebar således ikke nogen signifikant forhøjet risiko for hypoglykæmi (Figur 10)<sup>4,8,9,18,19,20</sup>. Den lave risiko for hypoglykæmi hænger sammen med, at liraglutid effekter overvejende er blodsukkerafhængige – dvs. lægemiddeffekten er kun til stede ved høje blodsukkerværdier, men ikke ved lave. Således var incidensen af milde hypoglykæmiske events ved kombination af liraglutid med metformin i LEAD-2<sup>20</sup> på niveau med placebo (ca. 3 % [0,03-0,14 events/år]) ligesom, at man i alle studier, hvor liraglutid blev kombineret med metformin (MFM) og glitazon (TZD) ikke så nogen alvorlige hypoglykæmiske events<sup>9,18,19,20</sup>. Den lave risiko for hypoglykæmiske events er i øvrigt et område, hvor liraglutid især adskilte sig fra glimepirid, idet glimepirid i f.eks. LEAD-2 var associeret til en lang højere incidens af hypoglykæmiske events (ca. 17 % [1,23 events/år],  $p < 0,001$  vs. liraglutid & placebo)<sup>20</sup>.

#### *Antistofdannelse*

Det blev i sidste redegørelse anført, at liraglutid var associeret til en relativt lav forekomst af antistofdannelse (i gennemsnit 8,6 %), som dog ikke påvirkede den kliniske virkning af lægemidlet<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>.

### *Nedsat leverfunktion*

I et mindre studie på 6 patienter kunne man påvise, at hverken liraglutids farmakokinetik eller farmakodynamik var påvirket af den nedsatte leverfunktion. Lægemidlet var godt tolereret. Frem for alt var der ingen SAEs, hypoglykæmiske events eller ændringer i klinisk biokemiske parametre<sup>27</sup>. Liraglutid har dog ingen godkendt indikation til brug hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion.

### *Nedsat nyrefunktion*

Undersøgelser af patienter i LEAD-programmet demonstrerede, at liraglutids farmakokinetik ikke blev ændret ved hverken let ( $60 \text{ ml/min} < \text{GFR} < 90 \text{ ml/min}$ ), moderat ( $30 \text{ ml/min} < \text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) eller svært ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) nedsat nyrefunktion. Dog var antallet af patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion for få til en godkendelse til generelt brug af liraglutid i denne patientgruppe. Derimod kan liraglutid anvendes i uændret dosering til patienter med let nedsat nyrefunktion ( $\text{GFR} > 60 \text{ ml/min}$ )<sup>28</sup>.

### *Overvågede sikkerhedsområder:*

#### *Pankreas-bivirkninger*

Patienter med type 2-diabetes har i forhold til baggrundsbefolkningen en ca. 2-3 gange højere risiko for pankreatitis (Figur 11)<sup>29</sup>. I det samlede LEAD-program blev  $< 0.2\%$  af deltagende patienter diagnosticeret med pankreatitis, hvilket ikke var højere end forventet i en population med type 2-diabetes. Der kunne således heller ikke påvises nogen kausal sammenhæng [Novo Nordisk data on file].

#### *Thyroidea bivirkninger*

I LEAD-programmets studier registrerede man samlet set mellem 21,7-33,5 thyroidea-relaterede adverse events per 1000 patienter per år [Novo Nordisk data on file]. Heraf registreredes mellem 0,8-5,4 alvorlige thyroidea-relaterede events (SAE) per 1000 patienter per år. Incidensraten var ikke signifikant højere for liraglutid versus placebo eller komparatorer. Blandt de liraglutid-behandlede patienter var neoplasmer, forøget calcitonin-niveauer og struma de hyppigst forekommende serious adverse events (SAE) og disse forekom i 0,5%, 1,0% og 0,8% af patienterne, respektivt [Novo Nordisk data on file]. Ingen kausal sammenhæng mellem liraglutid og forekomsten af disse events kunne imidlertid dokumenteres. Ingen patienter i behandling med liraglutid udviklede c-celle-carcinomer. Tilsvarende kunne man dokumentere, at liraglutid ikke kunne stimulere c-celler fra hverken humane væv eller i væv fra primater – dette til trods for, at man i gnavere påviste c-celle-hyperplasi og øget forekomst af c-celle-carcinom ved eksponeringsdoser langt over det normo-terapeutiske niveau. Fraværet af effekter i

humane c-celle-væv hænger sammen med, at GLP-1 receptoren kun udtrykkes ganske svagt i humane c-celler<sup>30</sup>.

### 3.2 Opsummering og konklusion

Liraglutid, som er den eneste humane GLP-1 analog på markedet, blev i LEAD-programmet vist at være et både effektivt og veltolereret lægemiddel til behandling af type 2-diabetes – dette både i kombination med et eller flere orale antidiabetika. Det blev samtidigt vist, at liraglutid giver en mere effektiv Hba1c reduktion end både SU, TZD, glargin og exenatid (Tabel 3)<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>.

**Tabel 3. Liraglutids terapeutiske effekt versus andre 2.valgsterapier efter metformin**<sup>4, 8,9,18,19,20</sup>

■ Større effekt/flere patienter i mål ■ Ingen forskel

Terapeutisk effekt	Vs. SU Monoterapi/ add-on MFM <sup>18,20</sup>	Vs. TZD Add-on SU <sup>4</sup>	Vs. Exenatid Add-on SU+MFM <sup>9,10,11</sup>
Reduktion i HbA1c	Større eller sammenlignelig effekt	Større effekt	Større effekt
Blodtryksfald	Større effekt	Større effekt	Samme effekt
Vægttab	Større effekt	Større effekt	Samme effekt

## 4. Gennemgang af nye studier og kliniske opgørelser & erfaringer

### 4.1. Oversigt over de nyeste studier involverende liraglutid

Siden tildeling af generelt tilskud ved Tilskudsnet er evidenspakken bag liraglutid yderligere udbygget.

For det første har man forlænget udvalgte LEAD-studier for på denne måde at udbygge erfaringsgrundlaget med lægemidlet over en længere behandlingsperiode.

Følgende studier er forlænget siden sidste tilskudsansøgning:

- **LEAD-2: liraglutid vs. SU(add-on til MFM): forlænget 2 år (præs. v. EASD 2009)<sup>31</sup>**
- **LEAD-3: liraglutid vs. Glimepirid (monoterapi): forlænget til i alt 2 år<sup>32</sup>**
- **LEAD-6: liraglutid vs. Exenatid (add-on til MFM+SU): forlænget til i alt 1,5 år<sup>10</sup>.**

De sidste 26 uger af LEAD-6 ekstensionen blev patienter i exenatid-gruppen desuden skiftet over til liraglutid med henblik på at afklare evt. kliniske forskelle imellem de to etablerede GLP-1 analoger (Figur 13).

Endvidere har Novo Nordisk gennemført et direkte sammenlignende studie versus DDP-4 hæmmeren sitagliptin som add-on til MFM (Figur 12):

- **1860-studiet: Liraglutid versus Sitagliptin som add-on til MFM**<sup>5, 6, 7</sup>

Studiet var oprindeligt designet til 26 uger<sup>5</sup>, men er siden forlænget i 2 omgange med 26 uger<sup>6,7</sup>. Det samlede studie kommer således til at forløbe over 78 uger. De sidste 26 uger skiftes de sitagliptin-behandlede patienter imidlertid over til liraglutid<sup>7</sup>.

Herudover har Novo Nordisk gennemført et studie af kombinationen mellem insulin detemir (Levemir®) (basal insulin) og liraglutid (resultater præsenteret ved EASD 2011)<sup>33</sup>

- **Insulin detemir-kombinations-studie: Liraglutid i kombination m. insulin detemir i type 2-diabetes**

Kombinationsstudiet forløber over i alt 52 uger og indbefatter patienter, som før inklusionen ikke kunne nå et HbA1c på under 7 % ved SU+MFM. Først gennemgik patienterne en 12 ugers "run-in phase" inden selve behandlingsstudiet gik i gang, hvor SU blev seponeret og patienterne desuden blev optitreret til liraglutid 1,8 mg. De patienter, der efter de 12 ugers "run-in phase" opnåede et HbA1c under <7,0 % forblev på liraglutid+MFM (ikke-randomiseret), mens de patienter, hvor HbA1c fortsat var >7,0 % blev randomiseret til 2 arme: enten 1) liraglutid + MFM eller 2) liraglutid + MFM + insulin detemir i 26 uger. Efter 26 ugers behandling fortsatte studiet med yderligere en 26 ugers ekstension, hvor de patienter fra de to liraglutid + MFM grupper, som fortsat havde HbA1c  $\geq$  8,0 %, blev intensiveret med tillæg af insulin detemir, mens de øvrige patienter fortsatte på det samme regime som de første 26 uger (Figur 12)<sup>33</sup>.

- **Duration-6-studiet: Exenatid ER versus Liraglutid som add-on til MFM +/- SU eller TZD**

Et 26 ugers direkte sammenlignende studie, hvor patienterne blev randomiseret til enten liraglutid 1,8 mg x1 dagligt eller exenatid ER 2mg x1 ugentligt, hvor effekten af de 2 lægemidler måles direkte op imod hinanden<sup>12</sup>.

Endeligt har Novo Nordisk gennemført yderligere analyser (sub-analyser og meta-analyser) på patientdata, som er opsamlet i forbindelse med diverse kliniske studier herunder LEAD-programmet. Disse arbejder frembringer således nye oplysninger vedrørende liraglutids effekt og sikkerhed i behandlingen af patienter med type 2-diabetes

#### **4.2. Oversigt over nye opgørelser & kliniske erfaringer**

Siden tildeling af generelt tilskud ved Tilskudsnettet i 2009 er liraglutid i Danmark blevet adapteret af både specialister og almen praktiserende læger i den daglige kliniske

til behandling af patienter med type 2-diabetes. På denne måde har GLP-1-agonisterne fundet deres plads i de danske guidelines til behandling af type 2-diabetes og det praktiske erfaringsgrundlag i forhold til både den terapeutiske virkning og det kliniske brugsmønster er også tilsvarende blevet udbygget.

Følgende materialer/kilder diskuteres i den efterfølgende data-gennemgang:

- *Liraglutids nuværende terapeutiske indikationer*  
Opsummering fra det danske produkt-SPC
- *Nye danske guidelines til behandling af type 2-diabetes*

I april 2011 anføres de GLP-1 baserede terapier - inklusivt liraglutid - i de danske guidelines til behandling af type 2-diabetes som 2.valgsbehandling efter metformin på lige fod med SU, TZD og insulin. De danske guidelines er udformet som samarbejde mellem DSAM<sup>A</sup> og DES<sup>B</sup> og bygger på de internationale anbefalinger fra ADA<sup>C</sup> og EASD<sup>D</sup>. Der redegøres i det følgende for indholdet i guidelines samt for implikationerne i forhold til GLP-1-agonisterne og liraglutid.

- *Data fra National Indikator Projekt vedr. behandling af type 2-diabetes fra hhv. 2010 og 2011*

Data fra 2 forskellige rapporter vedrørende kvaliteten af behandlingen af type 2-diabetes i Danmark, som diskuteres i den nedenstående gennemgang.

- *Brugsmønster: Spørgeskema undersøgelse blandt praktiserende læger*

Der er december 2011 udført en spørgeskemaundersøgelse blandt praktiserende læger i Danmark omkring deres brugsmønster i forbindelse med liraglutidbehandling af patienter med type 2-diabetes.

- *Reviews fra Cochrane vedr. GLP-1-agonister og DPP-4 hæmmer*

Review-oversigter over de samlede sammenlignende studier involverende hhv. GLP-1-agonisterne og DPP-4-hæmmerne, som diskuteres i nedenstående gennemgang.

- *Meta-analyse vedr. GLP-1-agonister vs. DPP-4-hæmmere*

Meta-analysens konklusioner diskuteres i nedenstående gennemgang.

#### **4.3. Gennemgang af nyeste studier vedrørende liraglutids terapeutiske effekter**

##### **HbA1c**

##### **LEAD-3 2 års-ekstension: Liraglutids effekt på HbA1c fastholdes i op til 2 år**

I LEAD-3 2 års ekstension kan det konstateres, at patienter behandlet med liraglutid kan fastholde en reduktion i HbA1c på 1,1 %, hvilket er signifikant bedre end glimepirid. I patienter, der inden inklusionen var behandlet med diæt og fysisk træning eller som havde en diabetesvarighed på mindre end 3 år, fastholder patienterne imidlertid en HbA1c reduktion på 1,4 %. I gennemsnit ligger de liraglutidbehandlede patienter efter 2 år fortsat med HbA1c på mellem 6,9-7,1 % afhængigt af dosis (Figur 14). Endeligt når signifikant flere af de liraglutid-behandlede patienter definerede HbA1c mål på <7 % sammenlignet med glimepirid. Mellem 53-58 % af de liraglutid-behandlede når under HbA1c=7% mod kun 37% ved glimepirid ( $p<0,01$ )<sup>32</sup>.

##### **LEAD-2; 2 års-ekstension: Over 2-årsopfølgning fastholdte flere patienter**

##### **behandlet med liraglutid 1,8 mg HbA1c < 7,0 % sammenlignet med glimepirid<sup>31</sup>**

89 procent (780 deltagere) af patienterne, der gennemførte de første 26 uger fortsatte i ekstensionen og 529 patienter (68 %) gennemførte 2 års-ekstensionen. Før inklusion var patienterne behandlet med 1 eller 2 OAD'er. HbA1c for patienter behandlet med 1 OAD før inklusion (35 % af patienterne, baseline HbA1c = 8,2 %) blev sænket og fastholdt over 2 år. For disse patienter så man efter 2 år, at HbA1c var henholdsvis 7,38 %, 7,44 % og 7,74 % for liraglutid i doserne 1,8, 1,2 og 0,6mg, respektivt. Tilsvarende så man for glimepirid et HbA1c = 7,49% og et HbA1c = 8,12 % for de patienter, der fik metformin+placebo ( $p>0,05$  for liraglutid 1,8mg vs. glimepirid). Både liraglutid og glimepirid blev givet som tillæg til metformin. Samlet set opnåede henholdsvis 31,1 %, 29,9 % og 19,7 % af patienterne efter 2 år et HbA1c < 7,0 % svarende til liraglutid-doser på hhv. 1,8, 1,2 og 0,6mg, respektivt. Tilsvarende opnåede kun 23,5 % for glimepirid og 10,8 % med metformin alene et HbA1c < 7,0 % ( $p<0,0001$  liraglutid 1,8mg vs. glim).

##### **1860-studiet: Liraglutid giver over 52 uger en mere effektiv HbA1c-kontrol versus Sitagliptin**

I det direkte sammenlignende studie versus DPP-4 hæmmeren sitagliptin i kombination med metformin opnåede de liraglutid-behandlede patienter et HbA1c-fald på mellem 1,29-1,51 % afhængigt af dosis, hvorimod HbA1c-reduktionen kun er 0,88 % for



sitagliptin. Forskellen er signifikant forskellig og konsistent over de i alt 52 uger ( $p < 0,0001$ ) (Figur 15 A og B)<sup>5, 6</sup>.

I den sidste ekstension på 26 uger skiftede patienterne fra sitagliptin til liraglutid, hvorved patienterne kunne være deres egen kontrol-person i forhold til at sammenligne effekten mellem sitagliptin og liraglutid. Det kan her ses, at de sitagliptin-behandlede patienter opnår en yderligere reduktion i HbA1c ved at skifte til liraglutid (yderligere HbA1c -reduktion på hhv. -0,24 % (1,2mg liraglutid,  $p = 0,006$ ) og -0,45 % (1,8 mg liraglutid,  $p = 0,0001$ ). Dette underbygger klart, at liraglutid er en mere effektiv-behandling end sitagliptin i forhold til HbA1c kontrol (Figur 15B)<sup>14</sup>.

#### **LEAD-6 ekstension: Liraglutid mere effektiv end exenatid BID (Byetta)**

I forlængelsen af det direkte sammenlignende studie af liraglutid versus exenatid som add-on til MFM+SU, hvor exenatid-patienterne ved uge 26 skiftede over til liraglutid, ser man at de exenatid-behandlede patienter fra skiftet i uge 26 frem til uge 40 opnår en yderligere forbedring i HbA1c på -0,32 procentpoint som følge af at skifte til liraglutid ( $P < 0,0001$ ) (Figur 16 A og B)<sup>11</sup>. I dette studie er patienterne deres egen kontrol og resultatet underbygger dermed yderligere, at liraglutid generelt leverer en mere effektiv HbA1c-reduktion sammenlignet med exenatid<sup>11</sup>.

#### **Duration-6 studiet: Liraglutid mere effektiv end exenatid ER (Bydureon)**

Duration-6 studiet viste, at liraglutid 1,8mg gav en signifikant større reduktion i HbA1c sammenlignet med exenatid ER (Bydureon): -1,48% vs. -1,28% (behandlingsforskel: (95%): [0,8-0,34]). Videre nåede også flere patienter i mål med HbA1c < 7% med liraglutid ( $p = 0,0008$ ). Endeligt så man større vægttab ved liraglutid vs. Exenatid ER: -3,58 kg vs. -2,68kg (behandlingsforskel: (95%): [0,40-1,41])<sup>12</sup>.

#### **Insulin detemir (Levemir®) kombinationsstudie: Liraglutid-behandlede patienter opnår yderligere HbA1c reduktion ved tillæg med insulin detemir (Levemir®)**

Kombinationsstudiet (Figur 12) viser, at patienter som har været i behandling i 12 uger ("run-in phase") med MFM+liraglutid over 26 uger og som ikke nåede i mål med HbA1c under 7,0%, opnåede en signifikant yderligere HbA1c-reduktion på i alt 0,51 % over yderligere 26 ugers behandling med tillæg af insulin detemir i modsætning til de patienter, der forblev på liraglutid+MFM, hvor HbA1c ikke ændrede sig (+0,02%) ( $P < 0,0001$ )<sup>33</sup>. Efter yderligere 26 ugers behandling (dvs. efter 52 ugers behandling), hvor patienter med HbA1c  $\geq 8,0$  % var blevet intensiveret med insulin detemir, kunne man konstatere, at HbA1c-kontrollen kunne fastholdes på omtrent samme niveau, som efter de første 26 uger (Figur 24a). 16,8 % af de randomiserede patienter, som forblev på liraglutid+MFM, nåede dermed under det definerede HbA1c mål på 7 % mod hele 43,1

% i gruppen der fik insulin detemir som tillægsbehandling ( $P < 0,0001$ ) (Figur 24b). Disse data konfirmerer at liraglutidbehandlede patienter kan intensiveres med insulin detemir og dermed opnår en yderligere metabolisk forbedring<sup>33</sup>.

#### **Meta-analyse LEAD: Liraglutids virkning på HbA1c er uafhængig af vægttabet**

Analyse af patientdata indikerer, at effekten på HbA1c er uafhængig af, hvor meget patienterne taber sig (Figur 25). Disse fund fremhæver, at liraglutids effekter på HbA1c ikke er forbeholdt de patienter, hvor vægttab især er en belejlig sekundær effekt. Liraglutid har på denne måde ligeså stor HbA1c-sænkende effekt i de tyndere patienter (dvs. BMI < 30 og BMI < 25) selvom vægttabet i disse patienter ofte er mindre<sup>34</sup>.

#### **Blodsukkerkontrol**

##### **LEAD-3 2 års-ekstension: Liraglutid fastholder effektiv blodsukkerkontrol over 2 år**

I LEAD-3 2 års ekstension fastholder patienterne behandlet med liraglutid de oprindelige reduktioner i målte blodsukkerværdier, og liraglutid er dermed fortsat mere effektivt end glimepirid (Figur 17)<sup>32</sup>.

##### **1860-studiet: Liraglutid giver bedre blodsukkerkontrol over 52 uger versus sitagliptin**

I direkte sammenligning med DPP-4 hæmmeren sitagliptin giver liraglutid en mere effektiv kontrol med målte blodsukkerværdier. På denne måde er den gennemsnitlige reduktion på mellem 1,7-2,4 mM i de liraglutid behandlede patienter mod kun 0,6 mM for de sitagliptin-behandlede patienter. Forskellen er signifikant og vedvarende over de i alt 52 uger ( $p < 0,0001$ ) (Figur 19)<sup>5,6</sup>.

##### **LEAD-6 ekstension: Patienter, der skifter til liraglutid fra exenatid, opnår bedre kontrol**

Efter 26 uger er fastblodsukkeret for de exenatidbehandlede patienter signifikant højere end for de liraglutid-behandlede. Efter 14 uger, hvor de exenatid-behandlede patienter er skiftet over på liraglutid, er forskellen udlignet. Det ses herved, at exenatid-behandlede patienter med type 2 diabetes oplever en statistisk signifikant reduktion i fastblodsukker efter skift til liraglutid, hvilket indikerer, at liraglutid er en mere effektiv behandling sammenlignet med exenatid (p-værdi ej anført) (Figur 18)<sup>10</sup>.

#### **Vægttab**

##### **LEAD-3 2 års ekstensionen: Vægttabet ved liraglutid fastholdes over tid**

I LEAD-3 2 års ekstensionen fastholder patienterne behandlet med liraglutid vægttabet, som var i størrelsesordenen 2,3-2,8 kg afhængigt af dosis (Figur 21)<sup>32</sup>. I modsætning hertil tog glimeperid gruppen i gennemsnit 1,0 kg på i vægt. Fastholdelse af vægttab over tid er et meget væsentligt fund, idet patienter med type 2-diabetes som hovedregel tager på over tid uanset behandlingsregime (Figur 1B)<sup>2,3</sup>.

**LEAD-2 2 års-ekstension: Over 2-årsopfølgning fastholdte patienter behandlet med liraglutid vægttab, hvorimod patienter behandlet med glimepirid tog på**<sup>31</sup>

Patienter behandlet med liraglutid oplevede et signifikant og vedvarende vægttab (1,8mg: -2,91kg; 1,2mg: -3,03kg; 0,6mg: -2,07kg), hvorimod glimepirid resulterede i vægtøgning (+0,7kg,  $p < 0,0001$  vs. alle liraglutid-doser) (begge lægemidler blev givet som tillæg til metformin). Gennemsnitlig livvidde var desuden signifikant reduceret med liraglutid (Reduktion på 1,8-2,8cm fra baseline over de 2 år) versus en livviddeøgning med glimepirid (+0,2cm,  $p < 0,0001$ ).

**1860-studiet: Vægttab er fortsat forbeholdt GLP-agonister og ikke DPP-4-hæmmere**

I den direkte sammenligning mellem sitagliptin og liraglutid givet som add-on til metformin frembyder de liraglutid-behandlede patienter et vedvarende vægttab på mellem 2,8-3,7 kg afhængigt af dosis ( $p < 0,0001$  vs. sitagliptin). I modsætning hertil er vægttabet i sitagliptin gruppen kun 1,16 kg. DPP-4 hæmmere anses imidlertid ikke i sig selv for at være vægtreducerende ligesom det marginale vægttab set ved sitagliptin+MFM med rimelighed kan tilskrives en effekt af den bagvedliggende metforminbehandling (Figur 22)<sup>19,20</sup>. Derfor bekræfter 1860-studiet, at DPP-4 hæmmere i modsætning til GLP-analoger ikke medfører et klinisk betydende vægttab.

**LEAD-6 ekstensionen: Skift fra exenatid til liraglutid medfører et yderligere vægttab**

Både de patienter som efter 26 uger fortsatte på liraglutid og de patienter som efter 26 uger skiftede fra exenatid til liraglutid tabte sig yderligere hhv. 0,9 kg ( $p < 0,0001$ ) og 0,4 kg ( $p < 0,01$ ) i gennemsnit, respektivt. Således var der en trend til, at de exenatid-behandlede patienter opnåede et accelereret vægttab i løbet af de 14 uger de var skiftet over til liraglutid (Figur 23 A og B)<sup>10</sup>.

**LEAD-3 subanalyser: Vægttabet med liraglutid er hovedsageligt tab af fedtvæv**

Analyser af data fra LEAD-3 studiet dokumenterede, at det liraglutid-inducerede vægttab fortrinsvis indbefatter tab af fedtvæv (både visceralt og subkutant) imens lean-body-

mass ikke ændres signifikant (Figur 26)<sup>35</sup>. Lean-body-mass udgøres for en stor dels vedkommende af muskelvæv, og bevarelse af muskelvæv er vigtigt i forhold til den metaboliske kontrol blandt type 2 diabetikere<sup>36</sup>. Herudover er den del af fedtvævet, der er lokaliseret inde omkring de indre organer (visceralt fedt), vist at være en uafhængig risiko-faktor for tidlig død eller hjertekar-events<sup>37</sup>. Et fedtvævsfokuseret vægttab med bevarelse af muskelvæv må derfor kunne forventes at bidrage til en bedre prognose for patienter med type 2-diabetes.

*Insulin detemir kombinationsstudie: **Vægttab efter 26 ugers behandling med liraglutid kunne fastholdes trods tillæg med insulin detemir***

Studiet viser, at patienter som i de første 26 uger bliver behandlet med en kombination af liraglutid, taber sig i alt 3,5 kg versus baseline. Dette vægttab fastholdes herefter over en yderligere 26 ugers behandlingsperiode, hvor patienter udover liraglutid og MFM i tillæg bliver intensiveret med insulin detemir (Levemir®) som *add-on*. Patienter som intensiveredes med insulin detemir frembød således en marginal, men signifikant yderligere vægtreduktion på -0,16 kg over 26 uger efter tillæg med insulin detemir. Disse data taler for, at patienter kan fastholde det oprindelige vægttab opnået ved liraglutid trods tillæg med basalinsulin<sup>33</sup>.

*Blodtryksfald*

*1860-studiet: **I normotensive patienter er der ingen signifikant forskel mht. effekten på blodtrykket, når man sammenligner liraglutid med sitagliptin***

I direkte sammenligning med sitagliptin som *add-on* til metformin udviser liraglutid ikke en signifikant større effekt på blodtrykket. Det skal dog anføres, at patienternes blodtryk forud for inklusionen allerede havde et velreguleret blodtryksniveau<sup>5,6</sup>.

*LEAD-6 ekstensionen: **Liraglutid fastholder blodtryksreduktionen i patienter, der skifter fra exenatid til liraglutid***

Der var ingen signifikant forskelle i systolisk blodtryk versus exenatid de første 26 uger. Ej heller var der nogen forskel efter 40 uger, hvor de exenatid-behandlede patienter havde været skiftet over til liraglutid i ialt 14 uger. Det kan dog konstateres, at liraglutid fastholdte en blodtryksreduktion henover tid sv.t. til de i alt 14 uger (Figur 27)<sup>10</sup>.

*LEAD-programmet, meta-analyse: **Liraglutid sænker blodtrykket, uanset om der er opstartet anti-hypertensiv behandling eller ej***

Analyse af LEAD-programmets patientdata viste, at liraglutid medfører en signifikant blodtrykssænkning uanset tilstedeværelsen af igangværende antihypertensiv behandling. Dog ser man den største blodtryksreduktion i de patienter, som ikke er får anti-hypertensiv behandling (Figur 28) <sup>38</sup>.

### *Beta-celle-funktion*

#### **1860-studiet: Liraglutid har størst positiv virkning på beta-celle-funktionen**

I direkte sammenligning med sitagliptin som add-on til metformin har liraglutid en signifikant større gavnlige effekt på beta-celle-funktionen som målt ved HOMA-B (Figur 29)<sup>5,6</sup>. Dette kan over tid måske betyde, at det progredierende tab af kroppens insulinproduktion, som karakteriserer type 2-diabetes, kan opbremses. Der mangler dog endelig evidens for, at beta-celle-tabet kan forsinkes eller måske helt modvirkes.

#### **LEAD-programmet, meta-analyse: Liraglutid har en positiv effekt på kroppens endogene insulinproduktion, som ligger udover effekten af en bedret metabolisk kontrol**

Meta-analyse af LEAD-programmets patientdata viser, at liraglutid har en positiv effekt på både HOMA-B indexet samt på delta baseline proinsulin til insulin-ratio-ratioen [ $\Delta$ PI/IR] <sup>39</sup>. Dette indikerer, at GLP-1 agonisme i modsætning til de andre komparatorer (inklusivt SU som kun indvirker på HOMA-B indexet) kan have en opretholdende effekt på kroppens endogene insulinproduktion, som ligger udover effekten af bedret metabolisk kontrol. Det skal dog anføres, at der fortsat mangler evidens for, hvorvidt denne tilsyneladende gavnlige effekt også udmønter sig i, at det progredierende beta-celle-tab bremses op i patienter med type 2-diabetes (Figur 30).

### *Andre fordele ved liraglutid*

#### **1860-studiet: Patienttilfredsheden er generelt høj blandt liraglutidbehandlede patienter**

Til trods for, at liraglutid er et injektionspræparat og sitagliptin er en peroral tablet, er patient-tilfredsheden generelt sammenlignelig, når man adspørger patienter behandlet med liraglutid versus dem, der er i behandling med sitagliptin (Figur 31). <sup>40</sup>

#### **Meta-analyse af LEAD-programmet: Liraglutid positioner sig stærkt i forhold til effekten på blodlipider og risikomarkører for hjertekar-sygdom**

I en meta-analyse af LEAD-programmets patientdata kan man vise, at liraglutid i sammenligning med de aktuelle komparatorer har en gavnlige virkning på både blodlipider og andre risiko-markører for hjertekar-sygdom <sup>41, 42, 43</sup>. Totalkolesterol sænkes signifikant

med liraglutid sammenlignet med rosiglitazon, insulin glargin og placebo.

Videre sænker liraglutid ligeledes LDL-kolesterol signifikant sammenlignet med rosiglitazone, insulin glargine og glimepirid (Figur 32)<sup>43</sup>. Herudover ses det, at liraglutid overordnet positioner sig fordelagtigt sammenlignet med LEAD-programmets komparatorer i forhold til at reducere niveauerne af en række bio-markører for risiko for hjertekar-sygdom (Figur 33)<sup>41,43</sup>.

**Tabel 4. Liraglutids terapeutisk effekt versus komparatorer svarende til de nyeste studier.**

■ Større effekt/flere patienter i mål ■ Ingen forskel

Terapeutisk effekt	LEAD-3 2 års data Mono-terapi	1860-study 1 års data Add-on til MFM	LEAD-6 1,5 års data Add-on til MFM+SU	Duration-6 26 ugers data Add-on til TZD, MFM og/eller SU
	Vs. Glimepirid (GP)	Vs. Sitagliptin(SGT)	Vs. Exenatid BID	Vs. Exenatid ER
Reduktion i HbA1c	Fastholder større effekt	Større effekt	Inkrementel reduktion ved skift	Større effekt
Blodtryksfald	Ikke sammenlignet	Trend til større reduktion	Trend til en inkrementel effekt ved skift	Samme effekt
Vægttab	Fastholder større effekt [vægtøgning ved GP]	Større effekt [intet vægttab ved SGT]	Inkrementelt vægttab ved skift	Større effekt

#### 4.4. Opdatering af liraglutids lægemiddelsikkerhed

##### Gastrointestinale bivirkninger

##### **LEAD-3 ekstension: Efter 2 års Liraglutid-behandling ses fortsat lav frekvens af kvalme**

LEAD-ekstensionen demonstrerer at den lave hyppighed af kvalme, der sås efter 26 ugers behandling, fastholdes i helt op til 2 år svarende til hele den resterende studieopfølgning (Figur 34)<sup>32</sup>.

##### **1860-studiet: Efter 26 uger er kvalmefrekvensen ligeså lav som sitagliptin**

Efter 26 uger er frekvensen af kvalme identisk med sitagliptin. Hyppigheden af kvalme er i forbindelse med behandlingsopstart dog signifikant højere blandt liraglutid-behandlede patienter sammenlignet med sitagliptin. Herefter er der dog ingen signifikant forskel mellem de 2 behandlingsprincipper og den lave frekvens af kvalme fastholdes over tid (Figur 35)<sup>5,6</sup>.

##### **LEAD-6 ekstension: 14 uger efter skift fra exenatid til liraglutid, er kvalmefrekvensen i den oprindelige exenatidgruppe fortsat væsentligt højere**

I LEAD-6 studiet var frekvensen af kvalme ved 26 uger højere blandt de exenatidbehandlede patienter sammenlignet med liraglutid-gruppen. 14 uger efter skift fra exenatid til liraglutid var kvalmefrekvensen dog fortsat højere i den gruppe, der

oprindelig startede med exenatid. Umiddelbart er det uklart, hvilken mekanisme der betinger dette, men resultaterne taler for, at patienter, der skiftes til liraglutid fra exenatid ikke i løbet af de første 14 uger får gavn af liraglutids lavere kvalmefrekvens (Figur 36) <sup>10</sup>.

**Meta-analyser: Meta-analyser af LEAD-programmet viser, at liraglutids gastrointestinale bivirkninger er uden relation til vægttabet**

Meta-analyse af liraglutid-behandlede patienter i LEAD-programmets patientdata viser, at vægttab ikke er større i den gruppe, der oplevere gastrointestinale bivirkninger (dvs. kvalme, diarre eller opkastninger) ligesom, at gruppen uden disse bivirkninger fortsat udviser et klinisk betydende og sammenligneligt vægttab. Disse fund demonstrerer klart for første gang, at vægttabet relateret til liraglutidbehandling ikke blot er et sekundært resultat af gastrointestinale bivirkninger (Figur 37) <sup>44</sup>.

**Hypoglykæmiske events**

**LEAD-3-ekstension: Over 2 år fastholder liraglutid en lav risiko for hypoglykæmi**  
2 års data fra LEAD-3 forlængelsen viser, at patienterne i behandling med liraglutid fastholder en meget lav risiko for hypoglykæmi. Frekvensen af milde hypoglykæmiske events i 2 årsopførelsen var mellem 0,21-0,22 episoder per år per patient for hhv. 1,2 og 1,8 mg liraglutid, respektivt. I sammenligning var frekvensen hhv. 0,25 -0,30 episoder per år per patient i LEAD-3 studiets første del <sup>3</sup>. Ligesom i studiets første del var der ingen alvorlige hypoglykæmiske events i 2 års opførelsen. 2 års data demonstrerer på denne måde, at liraglutid fastholder en meget lav risiko for hypoglykæmi henover tid (Figur 38) <sup>32</sup>.

**LEAD-2 2 års-ekstension: Over 2 års opfølgning så man langt færre hypoglykæmiske events ved liraglutid sammenlignet med glimepirid (begge lægemidler givet som tillæg til metformin)**<sup>31</sup>

Ved liraglutid-behandling så man en hypoglykæmi-incidens, som var sammenlignelig med metformin og 10-fold mindre end den tilsvarende incidens ved glimepirid (episoder/patient/år: 0,15 [hver liraglutid-dosis]; 0,16 [metformin]; 1,60 [glimepirid],  $p < 0,0001$  vs. alle liraglutid-doser).

**1860-studiet: Ingen forskel mellem liraglutid og sitagliptin mht. hypoglykæmi**  
Opgørelse af patient-indberettede "opfattede" hypoglykæmiske events viste ingen forskelle mellem liraglutid og DPP-4 hæmmeren sitagliptin (Figur 39) <sup>5,6</sup>.

**LEAD-6: Skift fra exenatid til liraglutid halverer antallet af hypoglykæmiske events**

Frekvensen af mindre hypoglykæmiske episoder - ved kombination med SU+MFM - falder fra 2,6 episoder per år per patient blandt de exenatidbehandlede til 1,30 episoder per år per patient ved skift til liraglutid-behandling<sup>10</sup>. Disse data støtter tidligere publicerede fund, der indikerer en lidt større hypoglykæmi-risiko for exenatid versus liraglutid<sup>9</sup> i forbindelse med kombination med et SU præparat, og data støtter samtidigt, at patienter, der skifter over fra exenatid til liraglutid, vil opleve færre hypoglykæmiske events per år. Det skal dog understreges, at de omtalte hypoglykæmiske episoder for begge GLP-1 agonisters vedkommende skal ses i lyset af den aktuelle baggrundsterapi med SU.

*Insulin detemir-kombinationsstudiet: **Risikoen for hypoglykæmi er lav ved kombinations-behandling med insulin detemir (Levemir®)***

I kombinationsbehandling med insulin detemir og liraglutid+MFM ser man ingen alvorlige hypoglykæmiske events over i alt 26 uger. Frekvensen af milde hypoglykæmiske episoder var på 0,228 episoder per patient per år, hvilket er betydelig lavere end den hypoglykæmifrekvens man ser, hvis liraglutid kombineres med et SU præparat<sup>18,20</sup>. Data demonstrerer, at liraglutidbehandlingen kan intensiveres med insulin detemir med en så godt som uændret risiko for hypoglykæmi.

*Samlede behandlingsmål*

*Meta-analyse på samlede endepunkter: **Liraglutid får flere patienter i metabolisk kontrol uden hypoglykæmier og uden vægtøgning sammenlignet med diverse komparatorer***

En meta-analyse på de samlede LEAD-studier inklusivt 1860-studiet (sammenlignende studie versus sitagliptin) viste, at mellem 40 % (1,8 mg) og 32 % (1,2 mg) af patienterne behandlet med liraglutid opnåede HbA1c<7 % uden at opleve hypoglykæmier eller vægtøgning. Denne andel var signifikant større sammenlignet med diverse komparatorer. Den tilsvarende andel af patienter, der opnåede det ovennævnte samlede behandlingsmål, var således for komparatorerne: 11% for sitagliptin, 8% for glimepirid, 6% for rosiglitazon, 15% for insulin glargin og 25% for exenatid BID<sup>13</sup>.

*Antistofdannelse*

*LEAD-6 ekstension: **Liraglutid frembyder en meget lav risiko for immunisering***

Sammenlignet med liraglutid er frekvensen af immunisering ved exenatid i det direkte sammenlignende studie ca. 20 gange højere. I gennemsnit har ca. 3% af de liraglutidbehandlede udviklet specifikke lægemiddelantistoffer mod hele 61% blandt de exenatidbehandlede<sup>11</sup>.



**LEAD-6-ekst.: Anti-liraglutid-antistoffer påvirker ikke lægemidlets**

**terapeutiske effekt**

Anti-liraglutid antistofferne forekom generelt i relativt lave koncentrationer sammenlignet med exenatid (Figur 39) <sup>11</sup>, som forekom i koncentrationer op til 10 gange over niveauerne set blandt de liraglutidbehandlede patienter. Endeligt ser man, at forekomsten af anti-liraglutid-antistoffer ikke har nogen indvirkning på lægemidlets terapeutiske effekt, hvorimod de forekommende anti-exenatid-antistoffer er associeret til en reduceret terapeutisk virkning af exenatid (Figur 41) <sup>11</sup>.

**LEAD-6-ekst.: Anti-exenatid-positive patienter opnår bedre HbA1c ved skift til liraglutid**

Ekstensionstudiet viser, at patienter, som er immuniserede overfor exenatid, kan skiftes til liraglutid og herved opnå fuld effekt af liraglutid trods tilstedeværelsen af anti-exenatid-antistoffer. De patienter, der opnår den største inkrementelle effekt ved skift fra exenatid til liraglutid, er de patienter med de højeste niveauer af anti-exenatid-antistoffer (Figur 42) <sup>11</sup>.

Samlet tyder disse antistof-data fra LEAD-6 ekstensionen på, at den andel af patienterne i behandling med exenatid, som oplever en reduceret effekt af lægemidlet på grund af immunisering, vil kunne drage fordel af at skifte til liraglutid og, at de patienter, som har den højeste grad af immunisering, vil opleve den største forbedring ved skiftet.

**Pankreas-sikkerhed**

**Fortsat ingen dokumentation for øget risiko for pankreatitis hos mennesker**

Siden sidste ansøgning ved Tilskudsnevnet er pankreatitis fortsat blevet overvåget i de kliniske undersøgelser af liraglutid.

Samlet set efter en opgørelse på i alt 7653 patienter behandlet med liraglutid frem t.o.m. februar 2011 kan man konstatere en samlet incidensrate for akut pankreatitis på 1,6 events per 1000 år per patient blandt patienterne behandlet med liraglutid. Til sammenligning er baggrundsincidensraten blandt patienter med type 2-diabetes rapporteret til at ligge mellem 1,5-4,5 events per 1000 år per patient. Således tyder disse undersøgelser ikke på, at liraglutid er forbundet med en øget risiko for akut pankreatitis [Novo Nordisk data on-file].

Dyreforsøg på hhv. gnavere (2 års eksponering) og aber (eksponeret i 87 uger) tyder heller ikke på, at liraglutid giver anledning til øget risiko for pankreatitis <sup>45</sup>. Der kunne i disse undersøgelser heller ikke påvises hverken andre non-neoplastiske eller neoplastiske vævsforandringer som følge af liraglutid-eksponering. Endeligt er der foretaget flere større retrospektive undersøgelser blandt inkretin-baserede lægemidler (som dog ikke

specifikt involverer liraglutid), som ligeledes tyder på, at hverken GLP-1-agonisme eller DPP-4-hæmning giver anledning til øget risiko for pankreatitis <sup>46, 47, 48, 49</sup>. Selvom risikoen anses for at være lav, er ovenstående problematik fortsat under monitorering i de igangværende kliniske studier af liraglutid.

#### *Thyroidea-sikkerhed*

##### **Ingen dokumentation for øget risiko for c-celle-cancer i mennesker**

En gennemgang af samtlige liraglutidbehandlede patienter i de kliniske studier har ikke kunnet påvise et eneste tilfælde med c-celle-cancer. I de samlede kliniske undersøgelser har man indtil dags dato endvidere ikke kunnet påvise nogen calcitonin-stigninger som følge af liraglutid-behandling, hvor patienterne som anført har været eksponeret i op til 2 år [Novo Nordisk, data on file]. Trods det faktum, at risikoen anses for meget lav, er ovenstående område fortsat under overvågning i de igangværende kliniske studier af liraglutid.

#### *Hjertekar-systemet*

##### **Dokumenteret stærk safety-profil på hjerte-kar-området**

En gennemgang af liraglutids kliniske undersøgelsesprogram sv.t. til FDA's MACE-analyse har klart demonstreret, at liraglutid ikke indebærer nogen øget risiko for hjertekar-relaterede events og derfor anses for at have en god profil i forhold til behandling af patienter med type 2-diabetes, hvis baggrundsrisiko for hjertekar-events i forvejen er forhøjet <sup>50</sup>.

En videre gennemgang af patientdata fra liraglutids kliniske undersøgelser viser, at liraglutid medfører en stigning i hjertefrekvensen på 2-4 slag per minut. Betydningen af denne pulsstigning anses imidlertid for at være uden klinisk betydning [Novo Nordisk, data on-file]. Videre skal dette fund ses i lyset af, at man ved en gennemgang af de kliniske studier, har kunnet dokumentere, at liraglutid ikke påvirker det elektrofysiologiske parameter QTc, som kan spille en rolle for udvikling af hjerterytmeforstyrrelser (Figur 43) <sup>51</sup>.

#### *Nyrefunktion og terapeutiske effekter*

##### **Meta-analyse af LEAD-programmet: let nyrefunktionsnedsættelse indebærer ingen ændringer i dosering eller i lægemiddeleffekt**

Aktuelle studie viser, at liraglutids effekt på HbA1c er uafhængig af nyrefunktionen. Således ser man, at HbA1c-reduktionen er sammenlignelig i patienter med normal nyrefunktion (GFR > 90 ml/min), let nedsat nyrefunktion (90 ml/min > GFR < 60 ml/min) og moderat til svært nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min) <sup>52</sup>. Tilsvarende ser man også, at de terapeutiske effekter på blodtryk og vægt ligeledes er uafhængige af nyrefunktionen. Ligeledes var frekvensen af milde hypoglykæmiske episoder uafhængig af nyrefunktion.

Det skal dog nævnes, at der ses en højere frekvens af kvalme i patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion<sup>52</sup>. Sidstnævnte gruppe var ligeledes kun svagt repræsenteret i det analyserede materiale, hvorfor aspekterne vedrørende effekt og sikkerhed i patient med moderat til svært nedsat nyrefunktion kræver yderligere studier.

#### *Patienter over 65 år*

#### *Meta-analyse af LEAD-studierne: **liraglutid er effektivt i type 2-diabetes patienter > 65 år***

Opgørelse af LEAD-programmets data viser, at effekten af liraglutid på HbA1c er uafhængig af om patienten er over eller under 65 år (Figur 44)<sup>53</sup>.

#### **4.5. Nye opgørelser og kliniske erfaringer**

Liraglutid har aktuelt følgende terapeutiske indikationsområder<sup>54</sup>:

- Behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus med det formål at opnå glykæmisk kontrol i kombination med:
  - 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 thiazolidindion til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af kombinationsterapi med to stoffer.

#### ***Nye danske guidelines til behandling af type 2-diabetes: I behandlingen af hyperglykæmi ved type 2-diabetes har GLP-1-agonisterne fået position som 2.valg efter metformin***

I april 2011 opnåede de GLP-1 baserede terapier - inklusivt liraglutid - i de danske guidelines til behandling af type 2-diabetes status som 2.valgsbehandling efter metformin på lige fod med SU, TZD og insulin. De danske guidelines er udformet som samarbejde mellem IRF<sup>A</sup>, DSAM<sup>B</sup> og DES<sup>C</sup> og bygger på de internationale anbefalinger fra ADA<sup>D</sup> og EASD<sup>E</sup>. De danske guidelines skelner videre mellem DPP-4-hæmmerne og GLP-1 agonisterne. For det første anerkender de danske guidelines på denne måde, at GLP-1-agonist-klassen er mere effektiv i forhold til HbA1c-reduktion sammenlignet med DPP-4-hæmmerne og for det andet, anføres det i guidelines, at DPP-4-hæmmerne er vægtneutrale mens GLP-1-agonisterne medfører et klinisk betydende vægttab<sup>1</sup>. Til de patienter, hvor vægttab er ønskværdigt, anbefaler de danske guidelines således primært

behandling med en GLP-1-agonist. Selvom væggtab dog ofte er ønskværdigt hos patienter med type 2-diabetes - median BMI blandt patienter med type 2-diabetes behandlet i danske diabetesambulatorier er 30,8 kg/m<sup>2</sup><sup>55</sup> - så skal det dog fortsat understreges, at vægtreduktion fortsat anses som en sekundær gevinst, idet liraglutids indikation er blodsukkerreduktion hos patienter med type 2-diabetes. Den primære motivation for anvendelse af GLP-1 agonister er på denne måde fortsat et ønske om at opnå yderligere HbA1c reduktion. Dette understøttes også af det faktum, at de danske guidelines ikke fokuserer på vægtreduktion som et selvstændigt indsatsområde, men i stedet koncentrerer sig om følgende fire primære indsatsområder: behandling af hyperglykæmi, behandling af hyperlipidemi, behandling af blodtryksforhøjelse samt reduktion af risiko for thrombotiske events<sup>1</sup> .

*Undersøgelse af det kliniske brugsmønster af liraglutid i Danmark: **I almen praksis anvendes liraglutid primært, når der ønskes en yderligere HbA1c-reduktion***

I en spørgeskemaundersøgelse fra december 2011 blandt 144 praktiserende læger i Danmark [*data on file* fra The Nielsen Company i 2011] angav 84 % af de adspurgte læger, at ønsket om yderligere blodsukkerreduktion var den primære årsag til opstart med liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) blandt patienter med type 2-diabetes. Herudover viste undersøgelsen, at mere end 73 % af de opstartede patienter havde et BMI over 30 [*data on file* fra The Nielsen Company i 2011]. Sammen viser disse data, at behovet for bedre HbA1c-kontrol er den primære årsag til opstart med Victoza<sup>®</sup> til patienter med type 2-diabetes i almen praksis i Danmark. Det faktum, at hovedparten af de Victoza<sup>®</sup> opstartede patienter samtidigt også er overvægtige, hænger formentlig sammen med, at de overvægtige patienter som oftest også er de sværeste at få i metabolisk kontrol, idet vægtøgning er positivt associeret til både diabetes varigheden og graden af insulin-resistens<sup>2,3</sup>. Undersøgelsen indikerer således, at de almenpraktiserende læger i Danmark i overensstemmelse med de danske guidelines fortsat primært fokuserer på behandling af hyperglykæmi, når de vælger liraglutid(Victoza<sup>®</sup>) til deres patienter med type 2-diabetes.

*National rapport for borgere om kvaliteten i behandlingen af patienter med diabetes samt national audit rapport(data fra det Nationale Indikator Projekt (2009-2011)):* **Fortsat behov for at få flere patienter i metabolisk kontrol**

<sup>A</sup>IRF: Institut for Rationel Farmakoterapi

<sup>B</sup>DSAM: Dansk Selskab for Almen Medicin

<sup>C</sup>DES: Dansk Endokrinologisk Selskab

<sup>D</sup>ADA: American Diabetes Association

<sup>E</sup>EASD: European Association of the Study of Diabetes

I en opgørelse fra 2009-2010 blandt danske patienter med type 2-diabetes behandlet på landets diabetesambulatorier, så man at median HbA1c fortsat ligger på 7,6 % [7,4 % -7,9 %]<sup>56</sup>. Dette forekommer langt fra sufficent i forhold til, at danske og internationale guidelines nu anbefaler HbA1c mål på mellem <6,5 % og < 7,5 % for alle<sup>A</sup> af patienterne afhængigt af diabetesvarighed og komplikationer<sup>1</sup>. Tilsvarende viser de nyeste NIP-data fra danske diabetesambulatorier fra 2011, at der fortsat er rum for optimering af behandlingen af type 2-diabetes i Danmark, idet 13.998 ud af de 37.197 (= 38 %) registrerede patienter med type 2-diabetes fortsat har et HbA1c over 7,0 %<sup>55</sup>.

*Cochranes 2011 review vedrørende GLP-1-agonister: **GLP-1 agonist-klassen reducerer HbA1c mere effektivt end både sitagliptin og glitazoner**<sup>14</sup>*

I Cochranes gennemgang indgik både de markedsførte GLP-1 agonister samt GLP-1 agonister under klinisk udvikling (albiglutid, lixisenatid, taspoglutid og LY2189265).

Cochrane konkluderede:

*"In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%"*

*"In people already treated with oral antidiabetes drugs, addition of glucagon-like peptide analogues improved blood sugar control in comparison to placebo, rosiglitazone, pioglitazone or sitagliptin, but not always in comparison to insulin (for exenatide) or glimepiride (a sulphonylurea)".*

Dette vil sige, at GLP-1 agonist-klassen i gennemsnit reducerer HbA1c med 1,0 % versus placebo og, at klassen generelt anses som mere effektiv end både sitagliptin og glitazoner. Effekten af GLP-1 agonisterne versus sulfonylurea og insulin anses dertil for at være enten sammenlignelig med eller større<sup>14</sup>.

**Table 5. Cochranes konklusioner vedr. effekten af GLP-1-agonist-klassen.**

■ GLP-1-klassen større effekt ■ Ingen forskel

Cochranes gennemgang af GLP-1 klassens effekt ved tillæg til OAD i direkte sammenlignende studier (7)	HbA1c reduktion
Vs. placebo	Generelt større

<sup>A</sup> For visse patienter – typisk meget gamle og svækkede patienter med kort forventet restlevetid - er målet dog kun symptomatisk behandling, hvor HbA1c-målsætningen ligger højere svarende til mellem 7,5 % og 9,0 %

Vs. Sitagliptin	Generelt større
Vs Pioglitazon/Rosiglitazon	Generelt større
Vs. Glargin	Exenatid lavere effekt; liraglutid større effekt
Vs. SU	Liraglutid samme eller højere effekt; exenatid højere effekt

Cochranes 2009 review vedr. DPP-4-hæmmerne: **I forhold til behandling af type 2-diabetes tilbyder DPP-4-hæmmerne ingen væsentlige fordele sammenlignet med andre anti-hyperglykæmiske lægemidler**<sup>57</sup>

Cochrane's review anfører

*" Sitagliptin and vildagliptin therapy in comparison with placebo resulted in an HbA1c reduction of approximately 0.7% and 0.6%, respectively. Data on comparisons with active comparators were limited but indicated no improved metabolic control following DPP-4 intervention in contrast to other hypoglycaemic agents. Sitagliptin and vildagliptin therapy did not result in weight gain but weight loss was more pronounced following placebo interventions"*

Dette vil sige, at DPP-4-hæmmerne i de gennemgåede studier i gennemsnit reducerede HbA1c med 0,6-0,7 % versus placebo og overordnet var vægtneutrale . I Cochranes gennemgang anses DPP-4-hæmmerne således for at være mere effektive end placebo, men i modsætning til GLP-1 agonisterne, anføres det samtidigt, at DPP4-hæmmerne derudover ikke har nogen yderligere fordele i forhold til metabolisk kontrol sammenlignet med andre anti-hyperglykæmiske farmaka<sup>57</sup>.

**Meta-analyse vedrørende GLP-1-agonist-klassens HbA1c-effekt: GLP-1-klassen er mere effektiv end DPP-4-klassen**<sup>58</sup>

Nyligt review vedrørende af de inkretinbaserede lægemidler konkluderer, at GLP-1 agonist-klassen generelt er mere effektive end DPP-4-hæmmer-klassen.

**Tabel 6. Morales J et al, review af GLP-1-agonist-klassen vs. DPP-4-hæmmerne.**

■ Overall største effekt ■ Overall mindste effekt

Morales J et al 2011 (9) Lægemiddelklasse	HbA1c reduktion monoterapi (%)	HbA1c reduktion som tillæg til metformin (%)
GLP-1 agonisterne	-0,4 til -1,5	-0,8 til -1,7
- Liraglutid 1,2 mg eller 1,8 mg	-0,6 til -1,1	-1,0
- Exenatid 10ug BID	-0,4 til -0,9	-0,8 til -1,4
- Exenatid ER 2mg OW	-1,5 til -1,7	-1,5
DPP-4-hæmmere	-0,4 til -0,9	-0,4 til -1,0
- Sitagliptin 100 mg OD	-0,4 til -0,6	-0,4 til -1,0
- Saxagliptin 2,5 mg eller 5 mg OD	-0,7 til -0,9	-0,6 til -0,7
- Linagliptin 5 mg OD	-0,7	-0,6 til -0,7

## 5. Opsummering af liraglutids potentielle rolle i behandlingen af type 2-diabetes

### ***Liraglutid kan bidrage til at få flere patienter med type 2-diabetes i metabolisk kontrol uden at øge risikoen for hypoglykæmi***

Effektiv HbA1c-kontrol i type 2-diabetes er afgørende for prognosen<sup>59,60</sup>, og flere studier indikerer, at behandlingen skal sættes ind så tidligt som muligt for at være effektiv<sup>3, 61,62,63</sup>

Imidlertid er god metabolisk kontrol desværre ofte vanskelig at opnå i praksis<sup>64, 65</sup> og studier har vist, at der ved de klassiske regimer involverende metformin, SU, TZD og insulin opleves en aftagende HbA1c-kontrol over tid<sup>2,3</sup> ligesom risikoen for hypoglykæmiske events stiger ved intensivering med SU og/eller insulin<sup>3,16</sup>.

I de seneste danske opgørelser fra det Nationale Indikator Projekt ser man på tilsvarende vis, at der fortsat er muligheder for forbedringer i behandlingen af danske patienter med type 2-diabetes, idet 38 % af patienterne med type 2-diabetes behandlet i de danske diabetesambulatorier fortsat ligger med et HbA1c over 7,0 %, og at median HbA1c fortsat ligger på 7,6 %<sup>55, 56</sup>.

Liraglutid kan i denne sammenhæng bidrage væsentlig, idet den samlede evidens bag liraglutid dokumenterer, at liraglutid i direkte sammenligning med diverse komparatorer er det mest effektive non-insulin-lægemiddel til reduktion af HbA1c i patienter med type 2-diabetes. Hertil foreligger der en solid dokumentation for, at liraglutid kan kombineres i en lang række regimer med diverse anti-diabetiske lægemidler – herunder bl.a. SU, MFM, TZD og insulin detemir<sup>4, 8, 9, 10, 11, 18, 19, 33</sup>.

Endeligt bidrager liraglutids blodsukkerafhængige virkningsmekanisme til, at liraglutid kan sænke blodsukkeret med en meget lav risiko for at inducere hypoglykæmier. Som følge heraf indebærer både opstarten og varetagelsen af liraglutidbehandling i kombination med MFM (og/eller TZD) derfor intet behov for blodsukkermålinger ligesom, at et behandlingsregime med liraglutid i kombination med MFM+SU ofte indebærer langt mindre behov for blodsukkermålinger sammenlignet med insulin i kombination med SU+MFM [*personal communication*, dansk professor i endokrinologi]. Sammenlignet med et insulin-baseret regime medfører liraglutids fordelagtige profil i forhold til hypoglykæmier på denne måde en klinisk betydende forsimpning af den antihyperglykæmiske behandling for både behandlere og patienter [*personal communication*, dansk professor i endokrinologi].

De danske guidelines anerkender, at det er vigtigt for prognosen at opnå god metabolisk kontrol så tidligt som muligt i sygdomsforløbet, og guidelines har i overensstemmelse hermed positioneret GLP-1-agonisterne og liraglutid som et muligt 2.valgspræparat efter metformin på lige fod med SU, TZD, DPP-4-hæmmerne og insulin<sup>1</sup>. På denne måde får lægerne allerede tidligt i sygdomsforløbet mulighed for at bruge de effektive lægemidler fra GLP-1-klassen.

En spørgeskemaundersøgelse vedrørende brugsmønsteret for liraglutid blandt almen praktiserende læger i Danmark viser endvidere, at man i dagens kliniske praksis i Danmark har adapteret GLP-1-agonisterne, og at man i overensstemmelse med de danske guidelines primære fokusområder helt overvejende kun bruger liraglutid til de patienter, hvor man har et ønske om en yderligere reduktion af HbA1c. Denne prioritering finder i øvrigt yderligere støtte i det faktum, at liraglutids effekt på HbA1c er uafhængig af baselinevægten<sup>34</sup> – dvs. den blodsukkersænkende effekt er den samme uanset om patienten er overvægtig eller normalvægtig.

Novo Nordisks konkluderer hermed, at liraglutid på nuværende tidspunkt har fundet sin rette plads i den danske kliniske praksis, hvorfra liraglutid vil kunne bidrage til, at danske patienter med type 2-diabetes samlet set vil kunne opnå en bedret metabolisk kontrol.

### ***Liraglutid kan bidrage til bedre vægtkontrol i patienter med type 2-diabetes***

Som nævnt viser flere studier, at patienter med type 2-diabetes generelt tager på i vægt over tid under behandling uanset behandlingsregime<sup>2,3</sup>. I denne sammenhæng er det væsentligt at anføre, at selv mindre vægtreduktioner er kliniske betydende i forhold til den metaboliske kontrol ligesom blot beskeden vægtøgning er vist at øge risikoen for tidlig død eller hjertekar-sygdom<sup>66,67</sup>. Endvidere har vægtbekymringer vist at være en væsentlig barriere i forhold til i hvor høj grad patienterne med type 2-diabetes overholder deres diabetesbehandling<sup>68</sup>.

I ovenstående gennemgang er det vist, at liraglutid som sekundær effekt medfører et klinisk betydende vægttab, og liraglutid har på dette punkt samlet set vist sig at være det mest effektive lægemiddel versus diverse komparatorer. Hertil er det vist, at liraglutid kan fastholde et vægttab i op til 2 år i monoterapi<sup>32</sup> ligesom, at liraglutid også kan fastholde et vægttab under intensivering med basal insulin-terapi<sup>33</sup>. Selvom vægttabet er positivt korreleret til BMI så ses der også et klinisk betydende vægttab blandt patienter med lavt BMI<sup>34</sup>.



Novo Nordisk mener på baggrund af ovenstående gennemgang, at liraglutids gunstige vægtprofil - uanset baseline BMI – vil kunne bidrage med yderligere positive effekter i forhold til både compliance og prognose i tillæg til de effekter, der tilskrives en bedret glykæmisk kontrol.

### **Liraglutid kan bidrage til at reducere risikofaktorer for hjertekar-sygdom i patienter med type 2-diabetes**

Ovenstående gennemgang viser, at liraglutid har flere gunstige effekter i forhold til risikoen for hjertekar-sygdom, som ligger udover selve effekten på den glykæmiske kontrol og på vægten. Herunder ses der bl.a. en signifikant reduktion i systolisk blodtryk, et fald i total kolesterol, en sænkning af LDL-kolesterol samt en gunstig virkning på diverse biomarkører for åreforkalkning. Således har liraglutid potentiale til at bidrage med en yderligere risikoreduktion i forhold til hjertekarsygdom, som ligger udover effekterne på HbA1c og på vægten. Implikationerne af disse potentielt gunstige effekter i forhold til udvikling af hjertekarsygdom er et område, der prioriteres højt af Novo Nordisk, og disse forhold studeres derfor aktuelt i LEADER-studiet<sup>TM 69</sup>.

**Tabel 6. Liraglutid må anses for det mest effektive non-insulin-lægemiddel til type 2-diabetes**

■ Større effekt/flere patienter i mål ■ Ingen forskel

Komparator	Kontekst	Stof-gruppe	Effekt på HbA1c	Vægttab	Sænkning af systolisk blodtryk	HbA1c<7% og ingen hypo'er eller vægtøgning
Glimepirid (GP) <sup>18, 20</sup>	Monoterapi/add-on MFM	SU	Større eller sammenlignelig effekt	Større effekt [GP øger vægten]	Større effekt	Flere patienter i mål
Rosiglitazon <sup>4</sup>	Add-on SU	TZD	Større effekt <sup>4</sup>	Større effekt	Større effekt	Flere patienter i mål
Exenatid BID (Byetta) <sup>9,10,11</sup>	Add-on MFM+SU	GLP-1	Større effekt	Inkrementelt vægttab ved skift	Ingen forskel	Flere patienter i mål
Exenatid ER (Bydureon) <sup>12</sup>	Add-on MFM+SU/TZD	GLP-1	Større effekt	Større effekt	Ingen forskel	
Glargin <sup>8</sup>	Add-on MFM+SU	Basal insulin	Større effekt	Større effekt [Glargin vægt ↑]	Større effekt	Flere patienter i mål
Sitagliptin (SGT) <sup>5,6,7</sup>	Add-on MFM	DPP-4-inhib	Større effekt	Større effekt [SGT vægtneutral]	Ingen forskel	Flere patienter i mål

## **6. Konklusion**

De kliniske undersøgelser af liraglutid har vist, at liraglutid tilbyder en væsentlig terapeutisk værdi til patienter med type 2-diabetes (Tabel 4). Sammenlignet med andre non-insulin-terapi giver liraglutid over et bredt kontinuum af behandlingsregimer den største reduktion af HbA1c uden at øge risikoen for hypoglykæmi. Liraglutid medfører desuden vægttab, reducerer blodtrykket, reducerer diverse risikofaktorer for hjertekar-

sygdom og er som anført associeret til en generelt meget lav risiko for hypoglykæmi ligesom, at liraglutid har vist sig at forbedre surrogatmarkører for beta-celle-funktionen.

Internationale studier viser, at der ved de klassiske terapeutiske regimer involverende SU, TZD og insulin er flere udækkede behov i forhold den samlede behandling af patienter med type 2-diabetes: over tid oplever patienterne således vægtøgning, ophobning af hypoglykæmier, aftagende beta-celle-funktion, stigende systolisk blodtryk samt svigtende kontrol med HbA<sub>1c</sub><sup>2,3,15,16,17</sup>. I Danmark viser nyere data fra det Nationale Indikator Projekt tilsvarende, at der også i Danmark fortsat er muligheder til forbedringer i forhold til bl.a. den anti-hyperglykæmiske behandling.

Baseret på den foreliggende evidens og de kliniske erfaringer er det Novo Nordisk overbevisning, at liraglutids nuværende position som 2.valg efter metformin fortsat har en klar berettigelse. Novo Nordisk mener videre, at liraglutid nuværende position i behandlingskaskaden på sigt vil kunne bidrage væsentligt i forhold til at få flere patienter med type 2-diabetes i god metabolisk og risikofaktormæssig kontrol.

## 7. Referencer

1. Danske guidelines til behandling af type 2-diabetes, DESAM og DES april 2011
2. UKPDS-study-group, Lancet 1998; 352: 854-865
3. Kahn SE et al (ADOPE), NEJM 2006; 355: 2427-2443
4. Marre M et al, Diabetic Medicine 2009;26:268-278
5. Pratley et al. Lancet 2010;375;1447-56
6. Pratley et al. Int J Clin Pract 2011;65:397-407
7. Pratley et al. Diabetes 2011;60(Suppl. 1):1119-P
8. Russel-Jones D et al, Diabetologia 2009;52:2046-2055
9. Buse JB et al, Lancet 2009; 374: 39-47
10. Buse JB, et al. Diabetes Care 2010; 33: 1300-1303
11. Buse et al, J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6):1695-1702
12. Buse et al. Diabetologia 2011;54(Suppl. 1):in press
13. Zinman B et al, Diabetes Obes Metab 2011, *published online ahead of print*
14. Shyangdan DS et al, Cochrane Review 2011; *Glucagon-like peptide analogues for type 2-diabetes mellitus(Review)*
15. Davies TM et al, Diabetes Care 2001 ; 24: 1167-1174
16. Riddle MC et al, Diabetes Care 2003; 26: 3080-3086
17. Lebovitz HE et al. Diabetes Reviews 1999;7; 139-153 (from UKPDS)
18. Garber A et al, Lancet 2009;373(9662):473-481
19. Zinman B et al, Diabetes Care 2009;32:1224-1230
20. Nauck M et al, Diabetes Care 2009;32:84-90
21. Russell-Jones D, et al. Diabetes 2008b; 57 (Suppl.1): A593
22. Zander M, et al. Lancet 2002; 359: 824-830
23. Rolin B, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 283: E745-752
24. Sturis J, et al. Br J Pharmacol 2003; 140: 123-132
25. Bock T, et al. APMIS 2003; 111: 1117-1124
26. Bregenholt S, et al. Biochem Biophys Res Commun 2005; 330: 577-584
27. Flint A, et al. Diabetes 2007; 56 (Suppl. 1): A145.

28. Jacobsen LV, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 898–905
29. Noel et al. *Diabetes Care* 2009;32:834-8
30. Bjerre Knudsen et al. *Endocrinology* 2010;151:1473–86
31. Frid A, et al. *Diabetologia* 2009; 52: S8
32. Garber A, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 348–356, 2011
33. Bain S, et al, *EASD 2011; Abstract 73*
34. Schmidt et al. *Diabetologia* 2009;52(Suppl. 1):S289
35. Jendle J, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 2009, 1163–1172
36. LeBrasseur NK, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 300: E3–E10, 2011
37. Balkau et al. *Circulation* 2007;116:1942–51
38. Fonseca et al. *Diabetes* 2010;59(Suppl. 1):A79 (296-OR)
39. Matthews et al. *Diabetes* 2010;59 (Suppl 1): A401 (1513-P)
40. Davies M et al, *Diabetic Medicine*, 2008, 333-337
41. Plutzky et al. *Eur Heart J* 2009;30(Suppl. 1):917
42. Plutzky et al. *Circulation* 2009;120:S397 (abstract 818)
43. Prately et al presented at 91st Annual Meeting ENDO 2009, Washington DC
44. Russell-Jones et al. *Diabetes* 2010;59(Suppl. 1):A493 (1886-P)
45. Nyborg et al. *Diabetes* 2010;59(Suppl. 1):23-LB
46. Pendergrass et al. *Diabetes* 2010
47. Dore et al. *Curr Med Res Opin* 2009
48. Wenten et al. *Diabetes* 2010
49. Dore et al. *Diabetes Obes Metab* 2011
50. Marso et al. *Diab Vasc Dis Res* 2011;DOI:10.1177/1479164111408937
51. Chatterjee et al. *J Clin Pharmacol* 2009;11:1353–62
52. Davidson et al. *Endocr Pract* 2010;6:1-31
53. Bode et al. *IDF 20th World Diabetes Congress* 2009;P-1353
54. Victoza® produkt SPC, downloadet December 2011
55. Det Nationale Indikator Projekt, *National audit rapport 2011* (NIP-diabetes-databasen)
56. Det Nationale Indikator Projekt, *National rapport for borgere om kvaliteten i behandlingen af patienter 2009*(NIP-diabetes-databasen)
57. Richter B et al, *Cochrane Reviews* 2009 ; *Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2-diabetes mellitus (Review)*
58. Morales J et al, *Postgraduate Medicine* 2011; 123 : 189-201
59. Gæde P et al.*NEJM* 2008;358:580-591
60. Stratton IM et al.*UKPDS* 35:BMJ 2000;405-412
61. Holman et al. *N Engl J Med* 2008;359:113
62. Duckworth et al. *N Engl J Med* 2009;360:129–39
63. Patel et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72
64. Ford ES et al (NHANES). *Diabetes Care* 2008; 31:102–104
65. Fox KM, et al. *Clin Ther* 2006; 28: 388–395
66. Fujioka K, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 186–194, 2010
67. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2009;373:1083–96
68. Russel-Jones D, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Nov;9(6):799-812
69. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048?term=leader&rank=3>

For spørgsmål eller yderligere oplysninger:

Ralf W. Ackermann  
Medicinsk direktør  
Mobil: +45 3075 3297

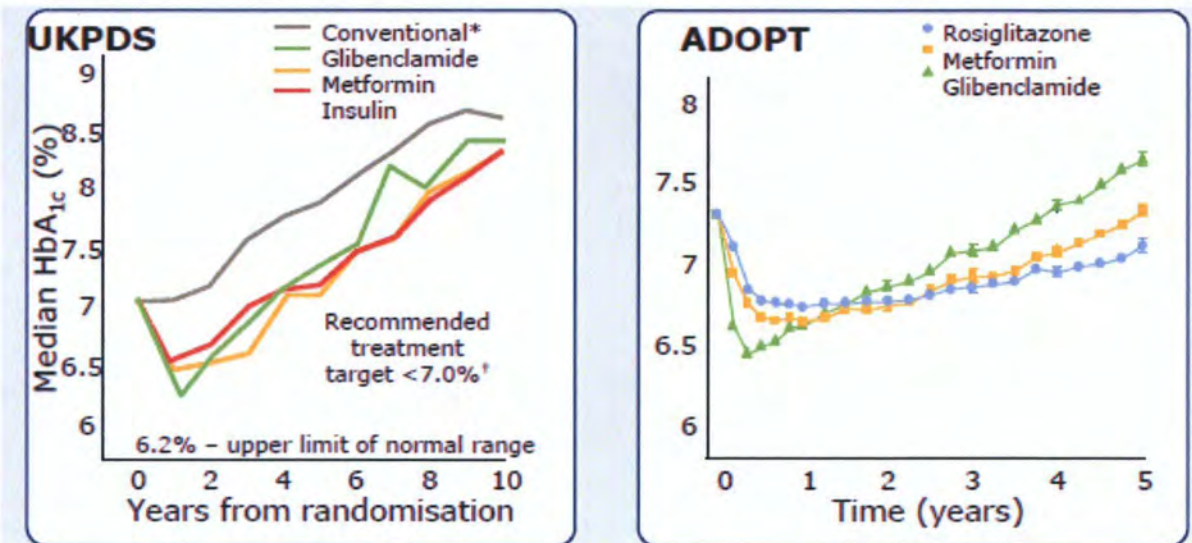
eller

Esben Selmer Buhl  
Medicinsk rådgiver  
Mobil: +45 3075 3266

Figur 1. Udækket behov i behandlingen af type 2 diabetes

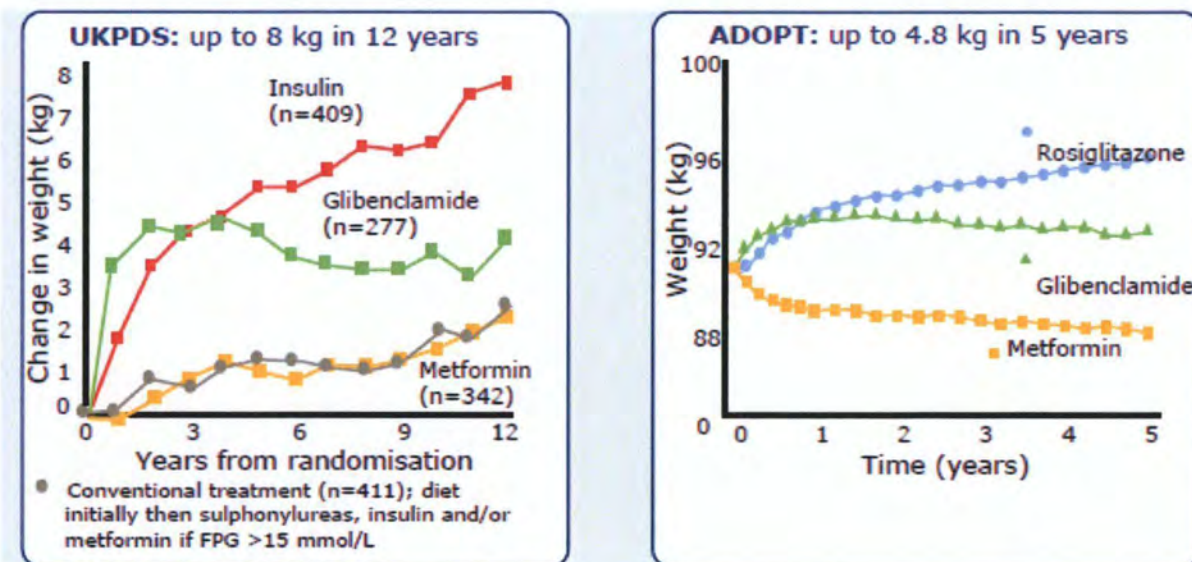
1A

## Den glykæmiske kontrol aftager over tid



1B

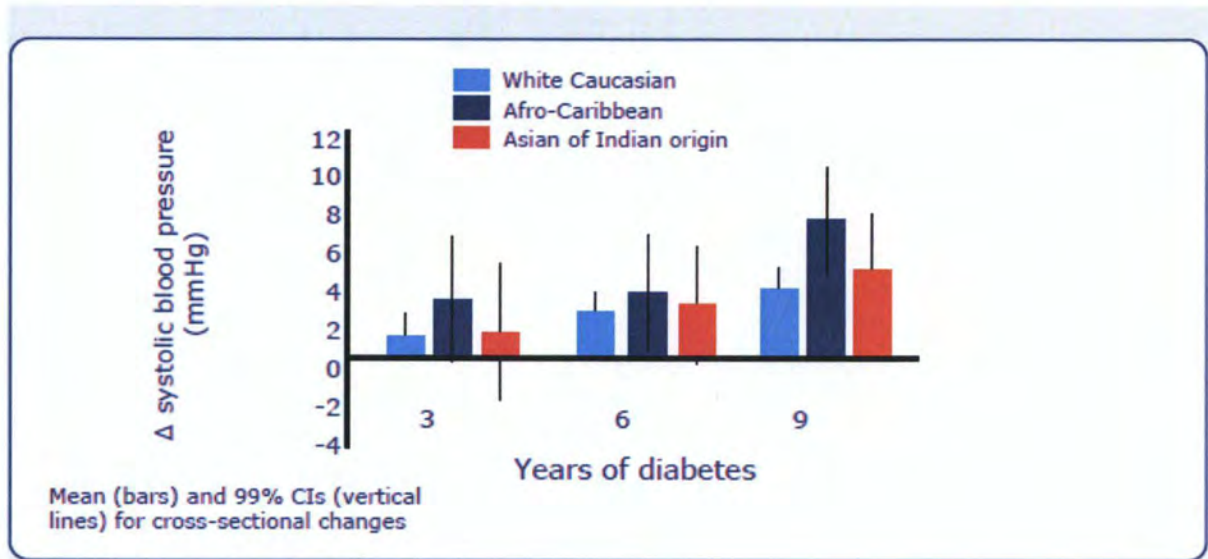
## De etablerede regimer indebærer ofte en vægtøgning over tid



Figur 1 - fortsat. Udækket behov i behandlingen af type 2 diabetes

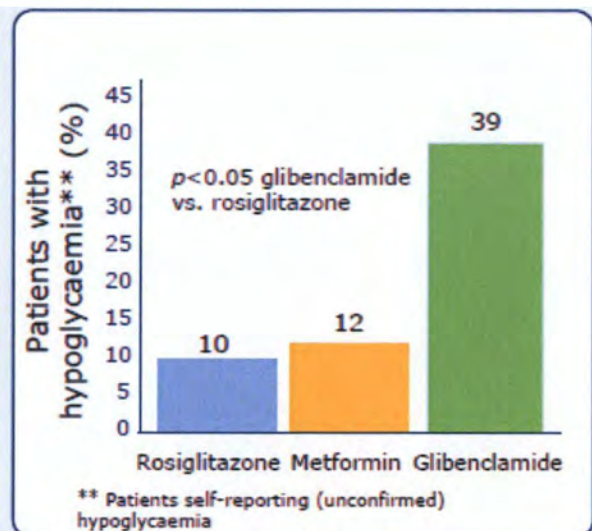
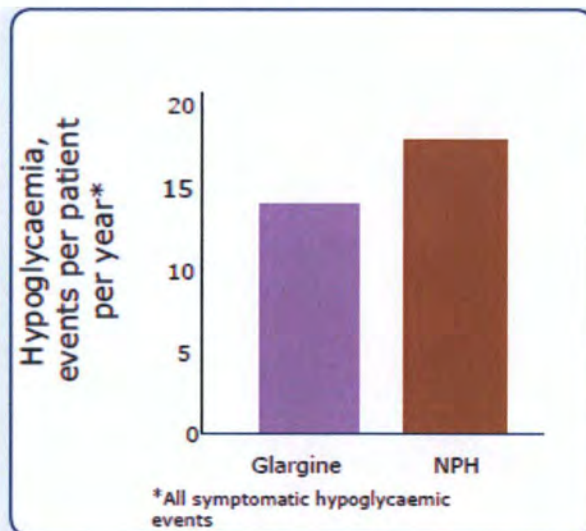
1C

### Systolisk blodtrykkontrol svigter over tid i patienter med type 2 diabetes



1D

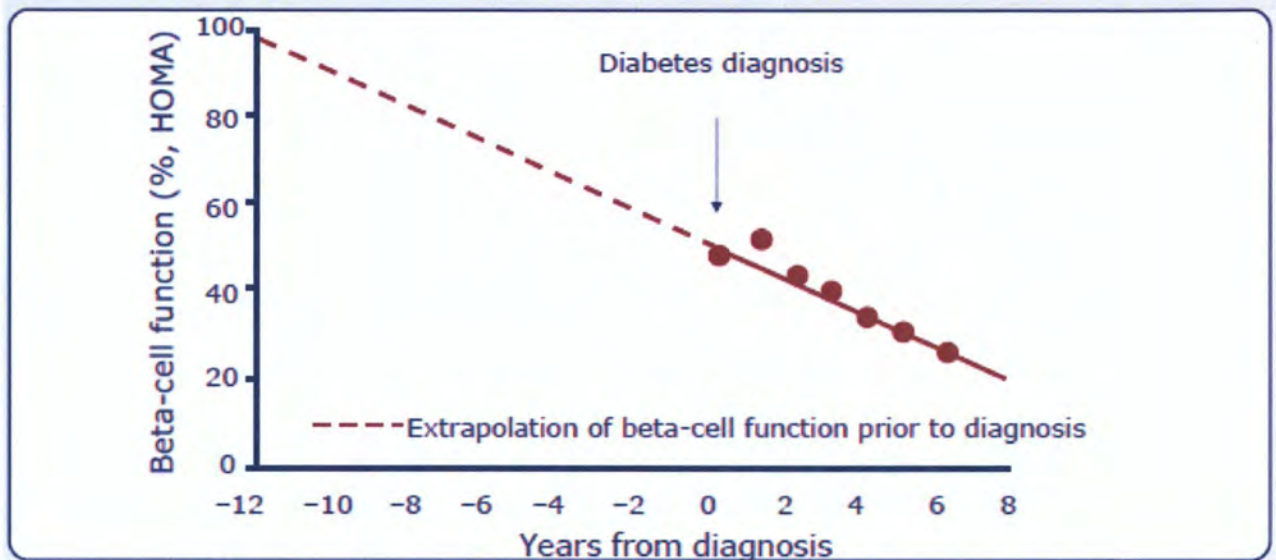
### De fleste regimer indebærer en risiko for hypoglykæmi



Figur 1 - fortsat. Udækket behov i behandlingen af type 2 diabetes

1E

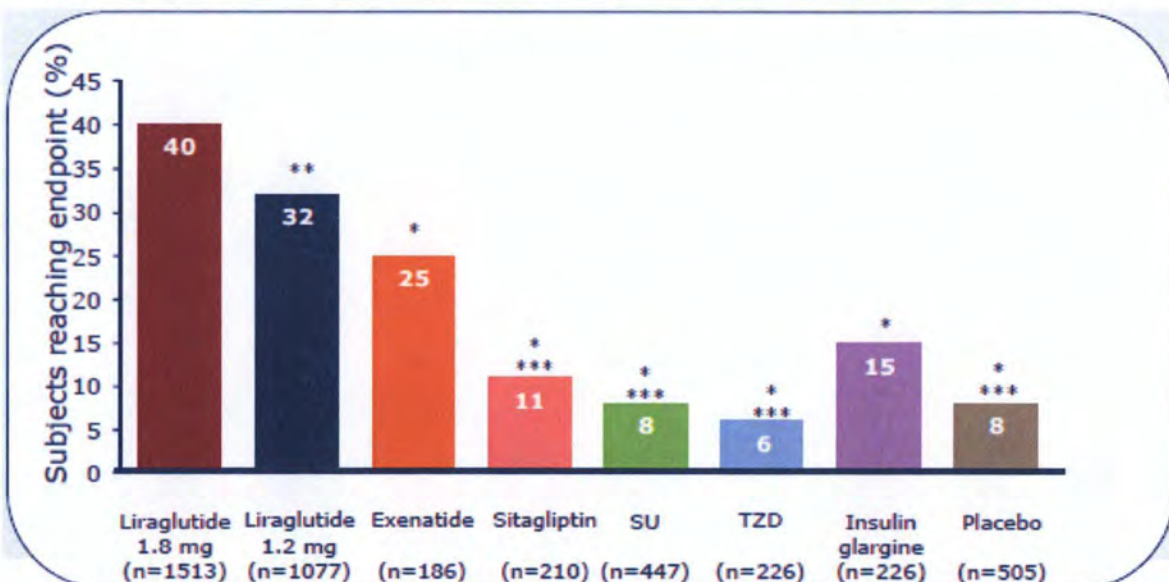
## Beta-celle-funktionen aftager med tiden



Figur 2. Meta-analyse: Andel af patienter der opnåede samlet behandlingsmål: HbA<sub>1c</sub><7%, ingen vægtøgning og ingen hypoglykæmiske episoder

## Liraglutid tilbyder en effektiv glykæmisk kontrol samt attraktive sidegevinster

HbA<sub>1c</sub><7.0% + ingen vægtøgning + ingen hypoglykæmier



**Figur 2. LEAD-programmet – oversigt over patientdemografi og studieoversigt.**

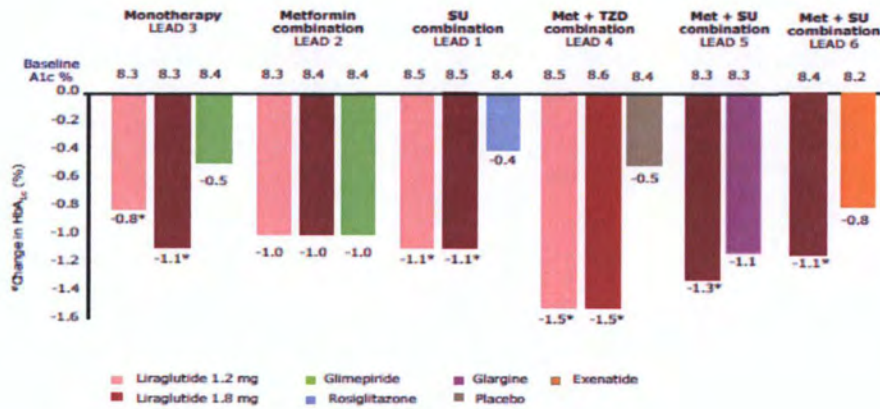
	<b>LEAD 3</b> Mono- therapy	<b>LEAD 2</b> Metformin combination	<b>LEAD 1</b> SU combination	<b>LEAD 4</b> Met + TZD combination	<b>LEAD 5</b> Met + SU combination	<b>LEAD 6</b> Met + SU combination
Patients randomised	746	1091	1041	533	581	464
Study duration (weeks)	52	26	26	26	26	26
Male: female (%)	50: 50	58: 42	49: 51	56: 44	56: 44	52:48
Mean age (years)	53.0	56.8	56.1	55.1	57.5	56.7
Duration of diabetes (years)	5.4	7.4	7.9	9.2	9.4	8.2
Diet and exercise: monotherapy	36: 64	-	-	-	-	-
Previously on monotherapy: combination therapy (%)	-	35: 65	30: 70	17: 83	6: 94	SU 10 Metformin 27 Both 63
Mean FPG (mM)	9.5	10.0	9.8	10.1	9.2	9.6
Mean HbA <sub>1c</sub> (%)	8.3	8.4	8.4	8.49	8.2	8.2
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.1	31.0	30.0	33.5	30.5	32.9
Mean weight (kg)	98.8	88.6	81.6	96.3	85.4	93

## LEAD trial summary

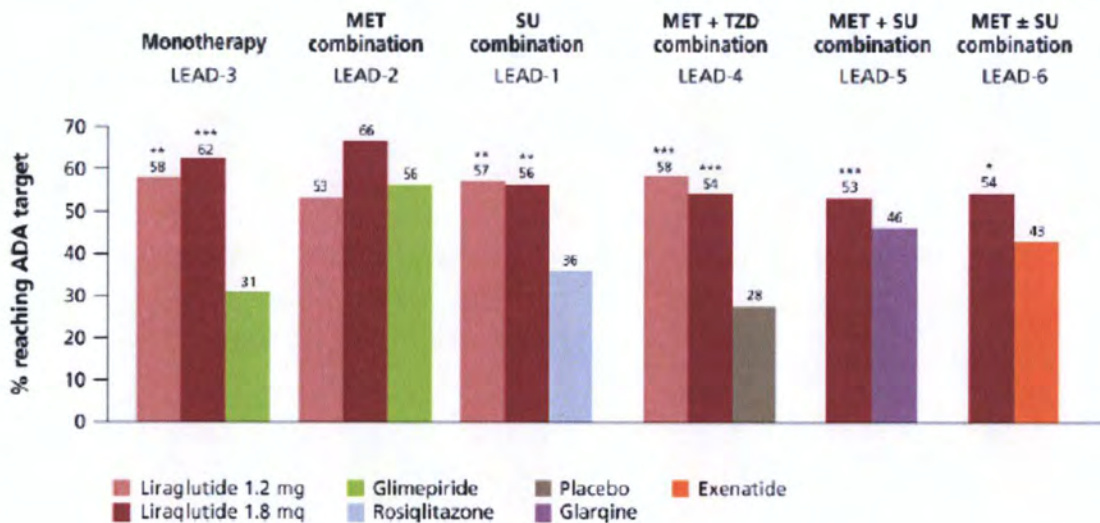
	Added on to	Active comparator				
		Placebo	Glimepiride	Rosiglitazone	Insulin glargine	Exenatide
<b>LEAD-3</b> mono	Diet and exercise		✓			
<b>LEAD-2</b> met	Metformin	✓	✓			
<b>LEAD-1</b> SU	Glimepiride	✓		✓		
<b>LEAD-4</b> met + TZD	Metformin + rosiglitazone	✓				
<b>LEAD-5</b> met + SU	Metformin + glimepiride	✓			✓	
<b>LEAD-6</b> met and/ or SU	Metformin and/or glimepiride					✓

**Figur 3 . Liraglutids effekter på HbA1c iflg. LEAD-programmet.**

**3A: HbA1c-reduktionen i de forskellige studier**

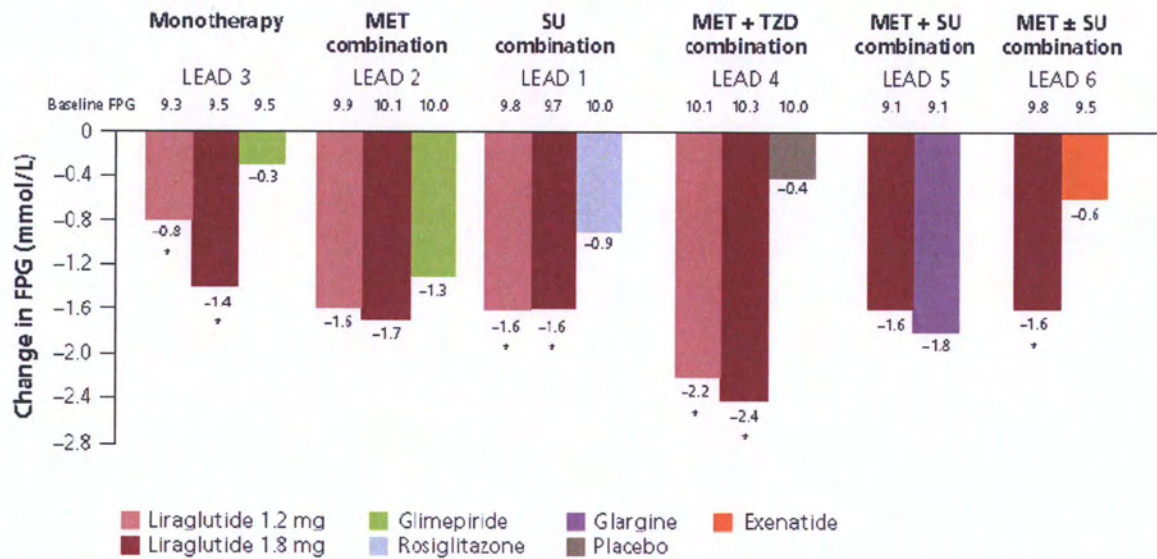


**3B: Andel af LEAD-programmets patienter, der nåede defineret HbA1c mål (<7%).**



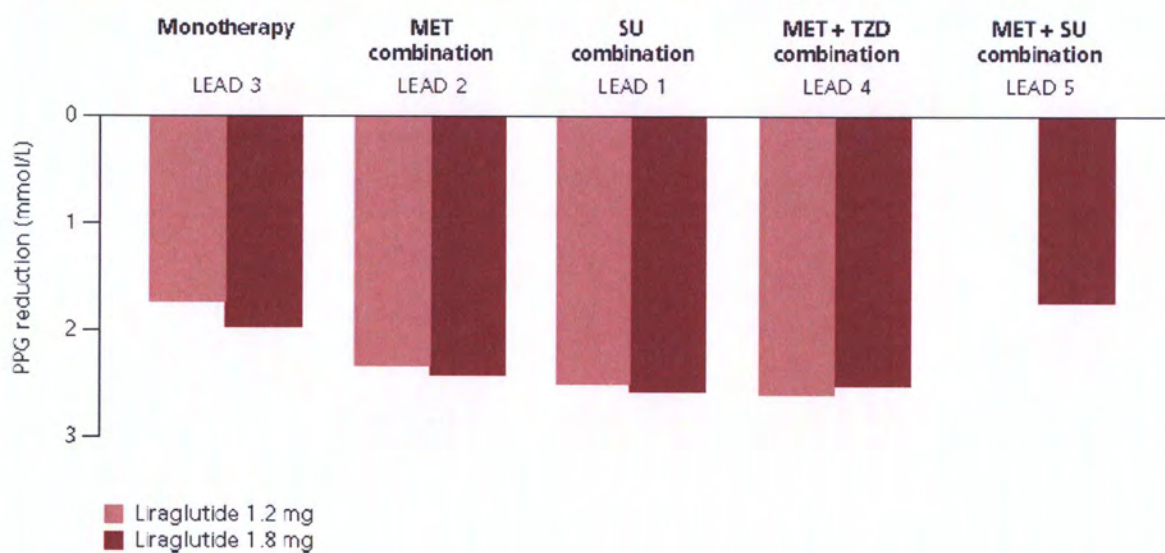


**Figur 4. Fasteblodsukker kontrol i LEAD-programmets studier.**

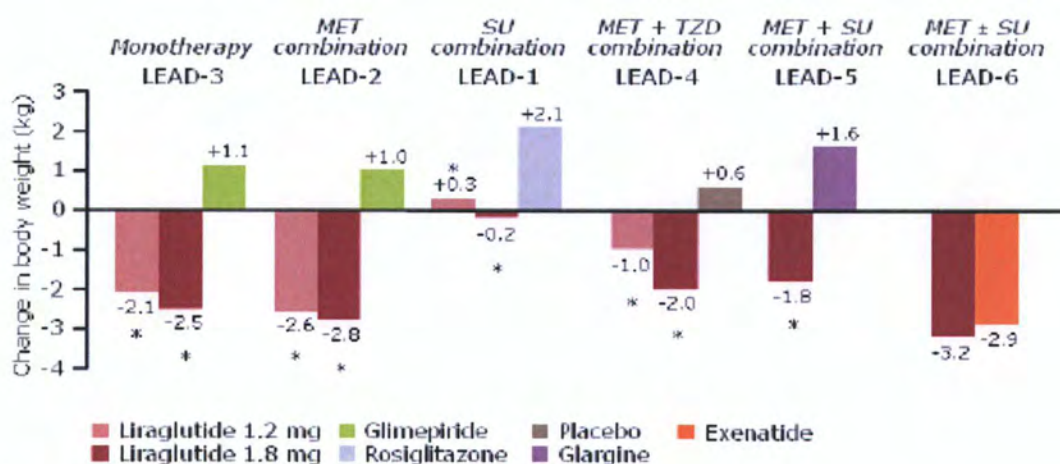


Significant \*vs. comparator

**Figur 5. Kontrol af postprandiale blodsukkerværdier i LEAD-programmet.**

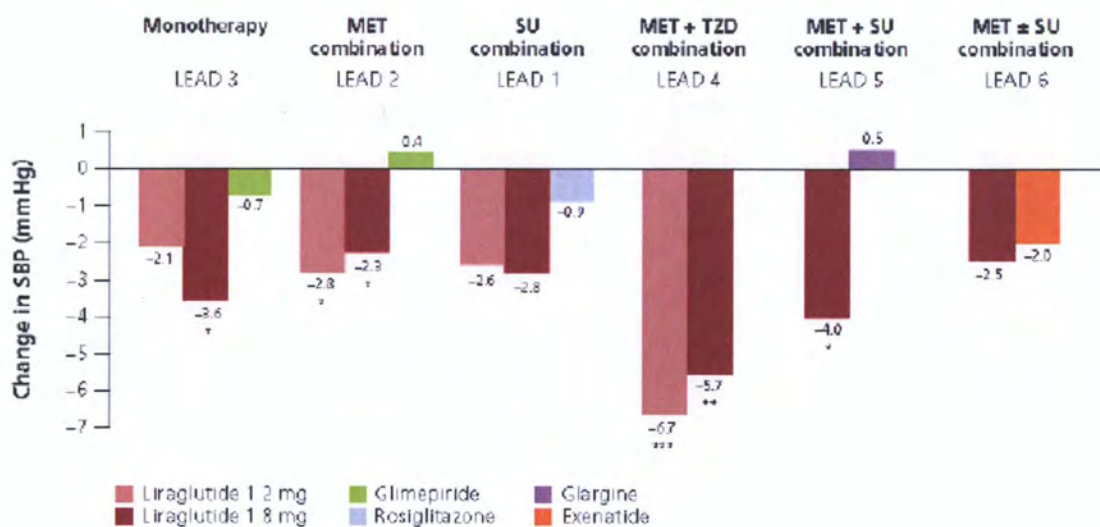


**Figur 6. Ændring i kropsvægt ved liraglutid-behandling i LEAD-programmets studier.**



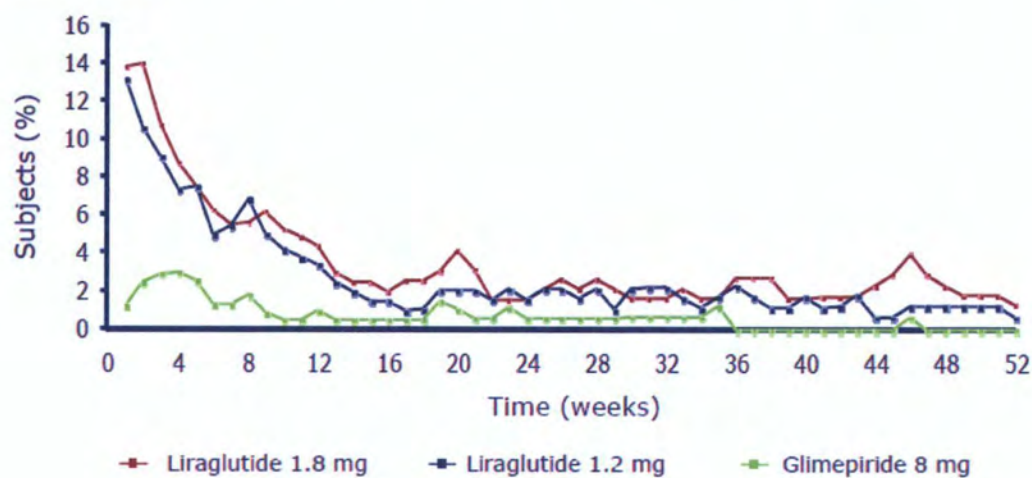
Significant \* vs. comparator

**Figur 7. Ændring i systolisk blodtryk ved liraglutid-behandling i LEAD-programmet**

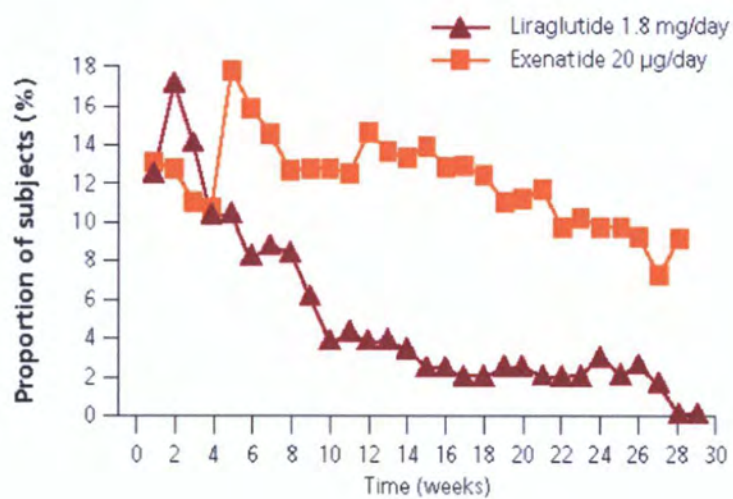


\*\*\*p < 0.0001, \*\*p < 0.001, \*p < 0.05 vs. baseline

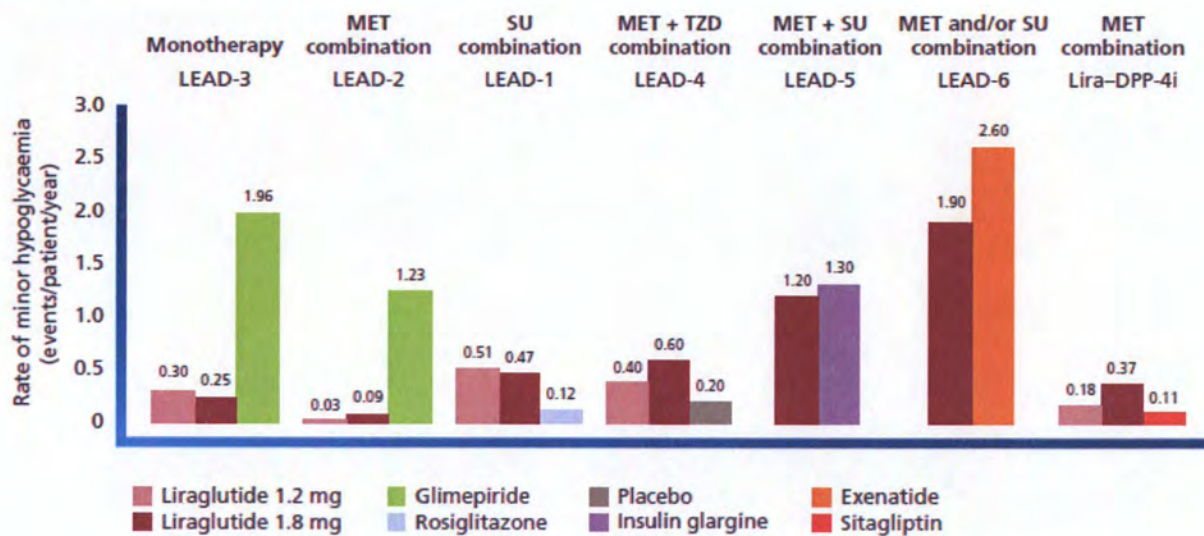
**Figur 8. Frekvensen af kvalme over tid i LEAD-2 studiet – liraglutid vs. Glimepirid.**



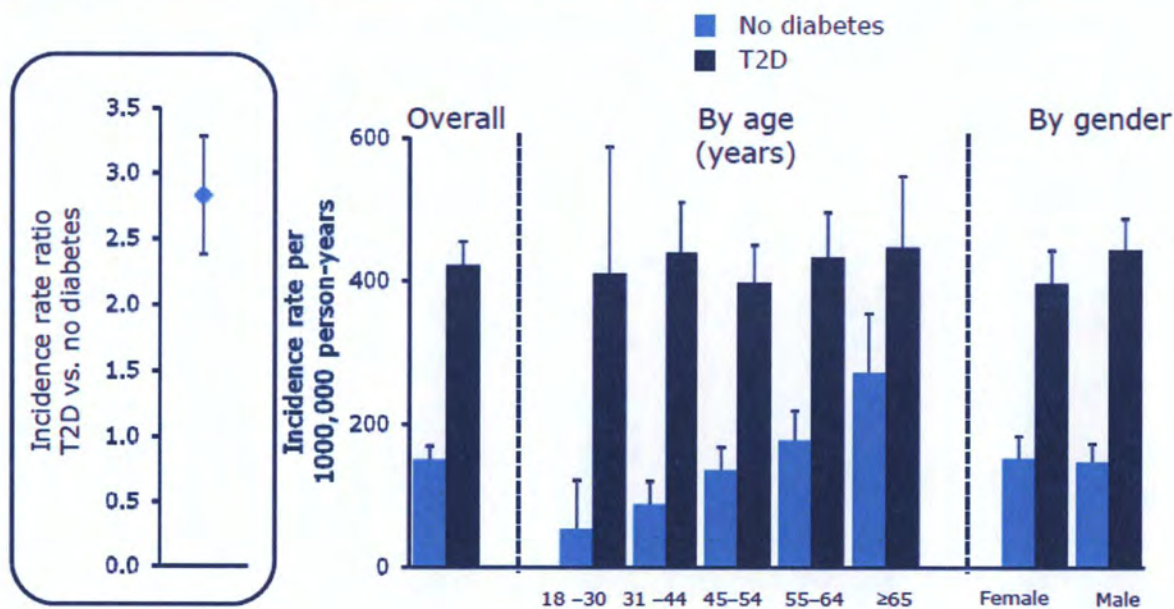
**Figur 9. Frekvensen af kvalme over tid i LEAD-6 studiet – liraglutid vs. Exenatid.**



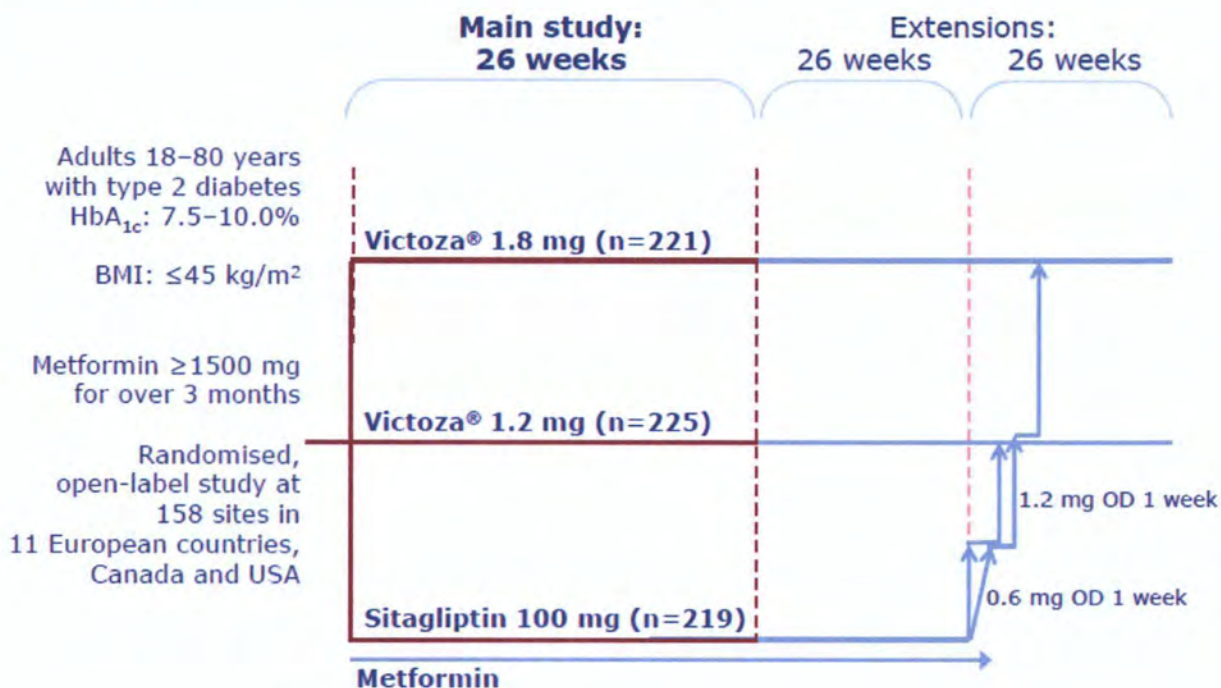
**Figur 10. Opgørelse af hypoglykæmiske events i samtlige kliniske undersøgelser.**



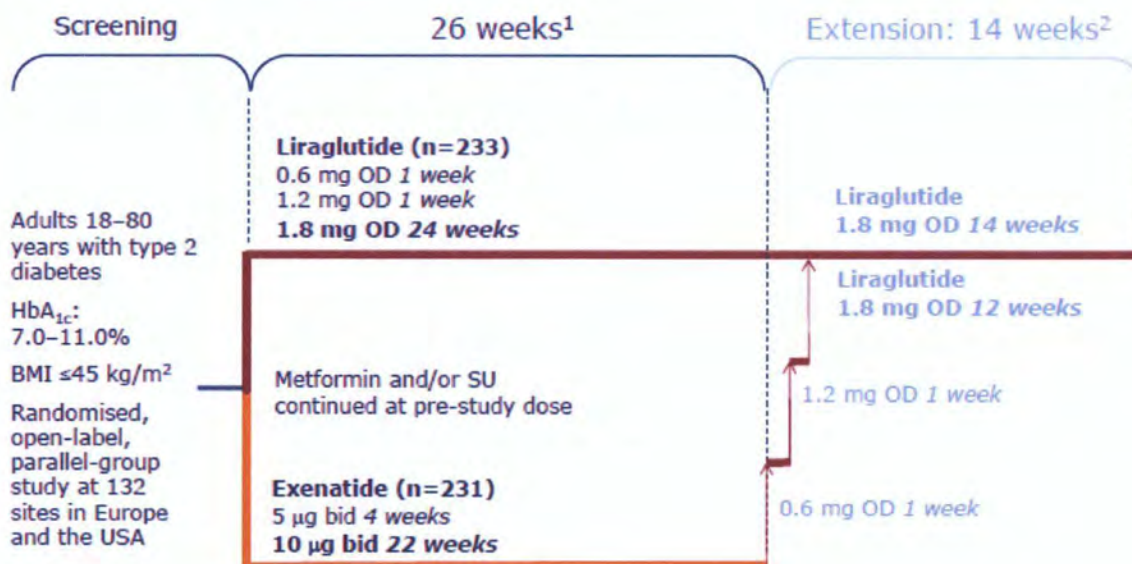
**Figur 11. Risiko for pankreatitis i personer med og uden type 2 diabetes.**



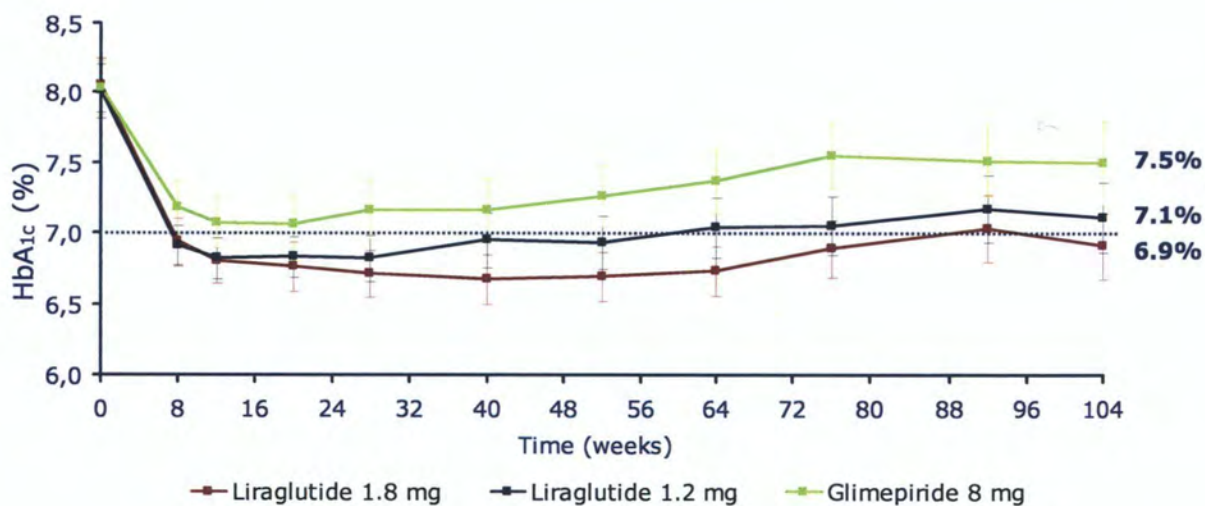
**Figur 12. Direkte sammenligning mellem sitagliptin versus liraglutid som add-on til metformin (1860).**



**Figur 13. LEAD-6 ekstensionsstudiet.**



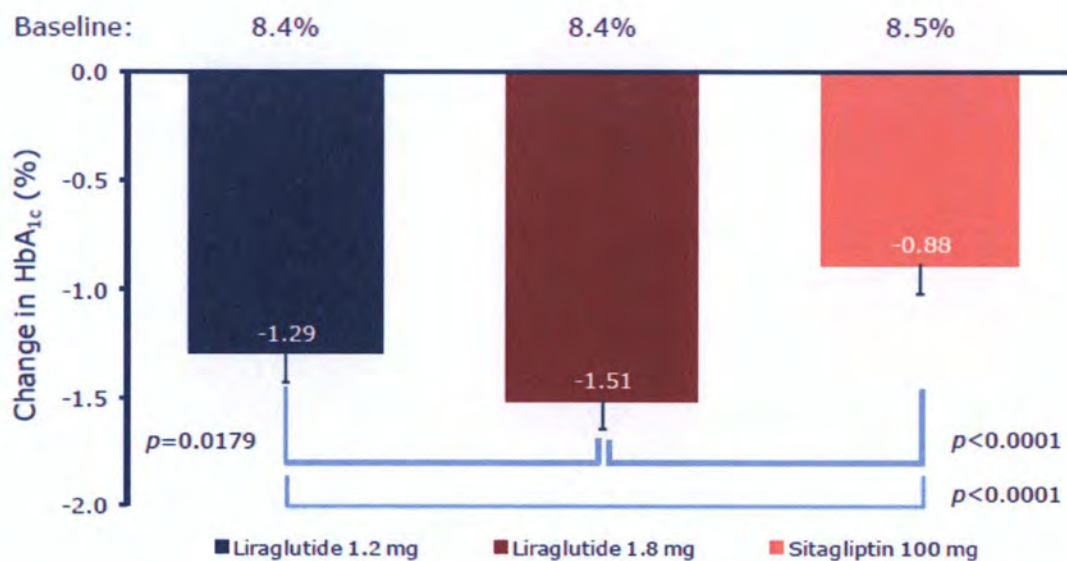
**Figur 14. HbA<sub>1c</sub>-niveauer i LEAD-3 2 års-ekstensionen.**



Observed mean±2SE, no imputation for missing values

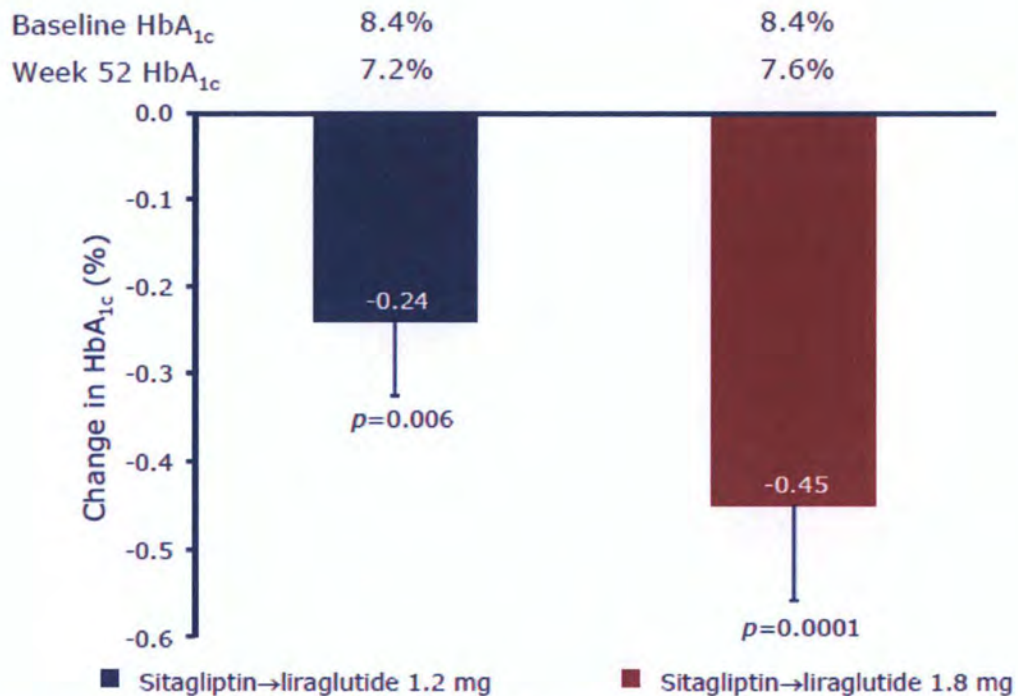
**Figur 15. Ændring i HbA<sub>1c</sub> ved liraglutidbehandling versus sitagliptin [1860-studiet.]**

**A: Ændringer efter 52 uger**



Mean±2SE; data are from the FAS, LOCF. Estimated treatment differences are from an ANCOVA model, with treatment and country as fixed effects and baseline value as a covariate

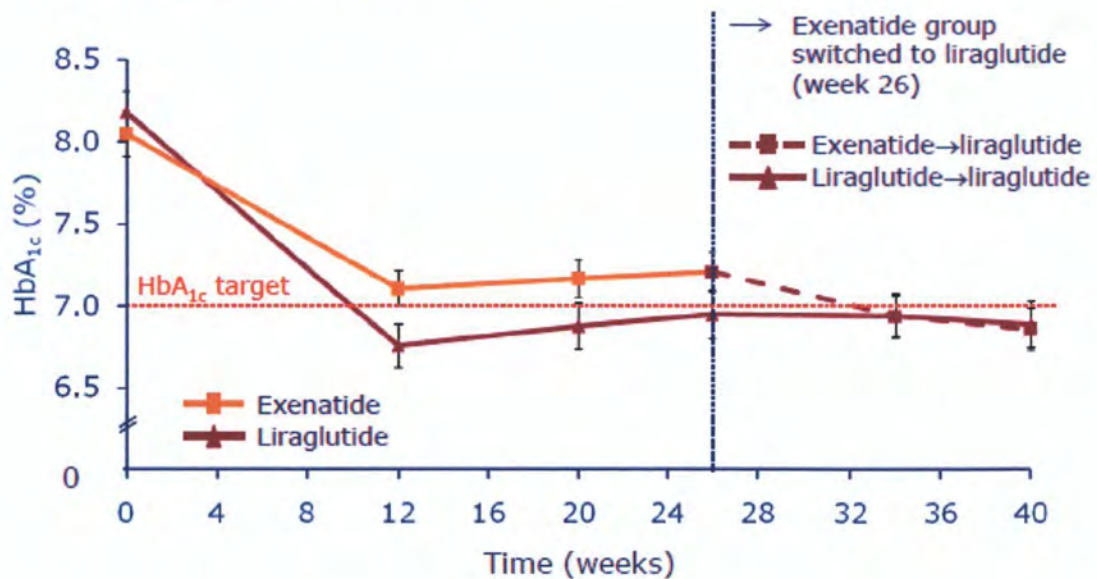
### B: Ændring i HbA<sub>1c</sub> efter 78 uger efter skift fra sitagliptin til liraglutid



Mean±2SE; data are from the FAS, LOCF. Estimates are from a paired t-test of change in HbA<sub>1c</sub> from week 52 to week 78 from the extension period

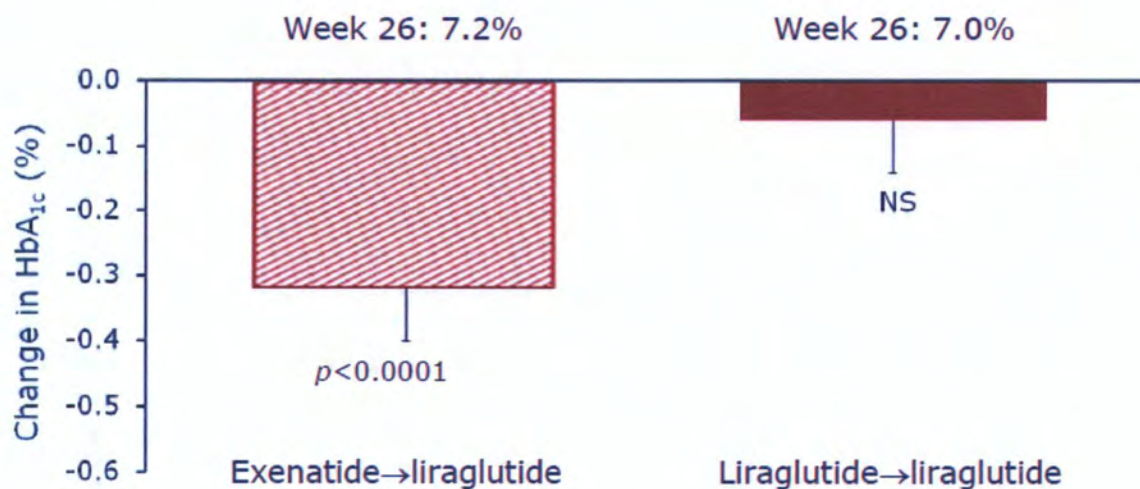
**Figur 16. HbA<sub>1c</sub>-ændringer i LEAD-6 ekstensionsstudiet.**

### A: HbA<sub>1c</sub>-udvikling over de i alt 40 uger



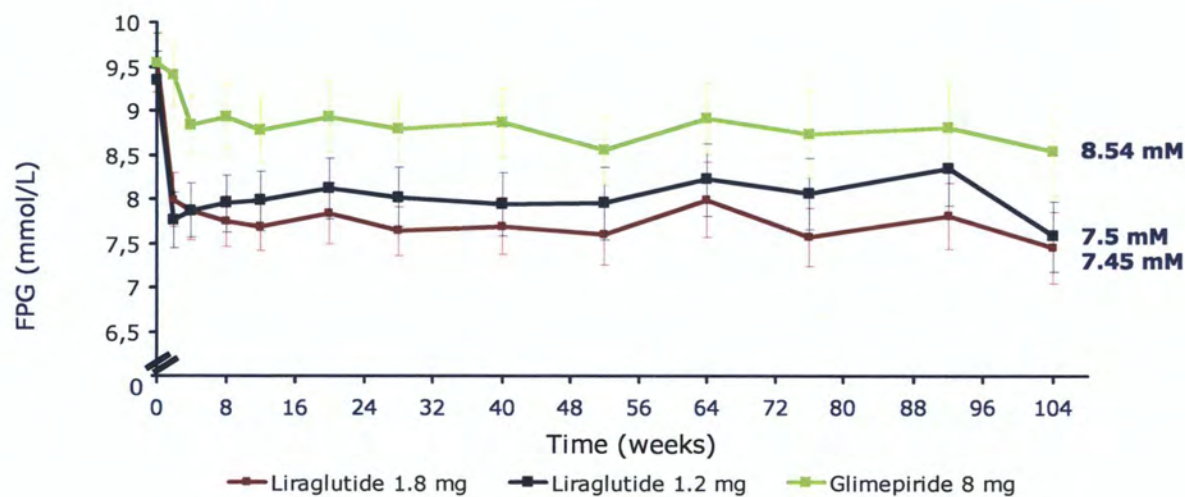
Mean (2 SE)  
Data for weeks 0-26 are only for patients who participated in the LEAD-6 extension phase

**B: Forbedring i HbA1c fra 26 til 40 uger efter skift til liraglutid**



Mean (2 SE)

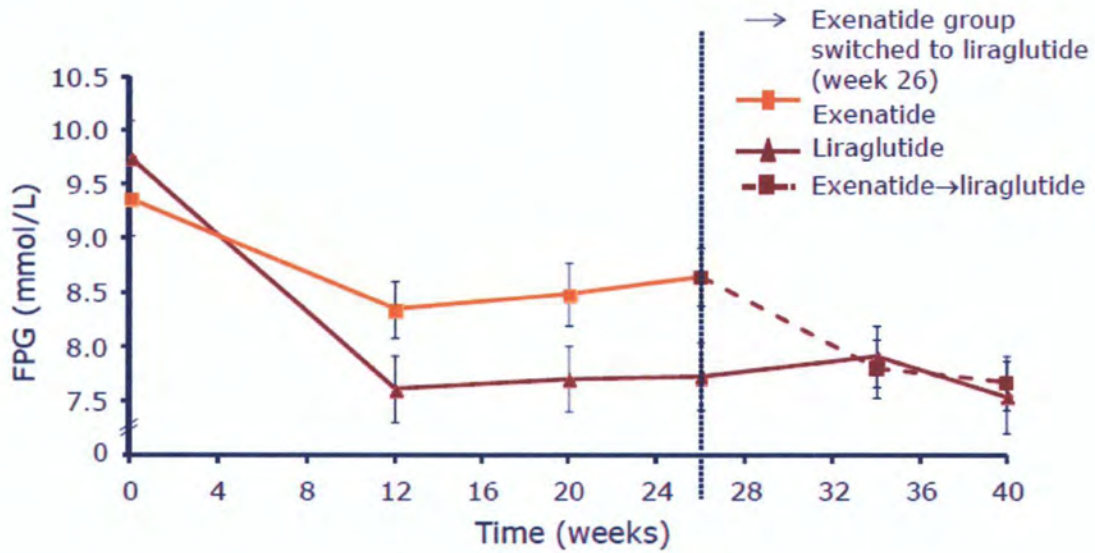
**Figur 17. Fasteblodsukkerkontrol i LEAD-3 2 års-ekstensionen.**



Observed mean ± 2SE, no imputation for missing values.

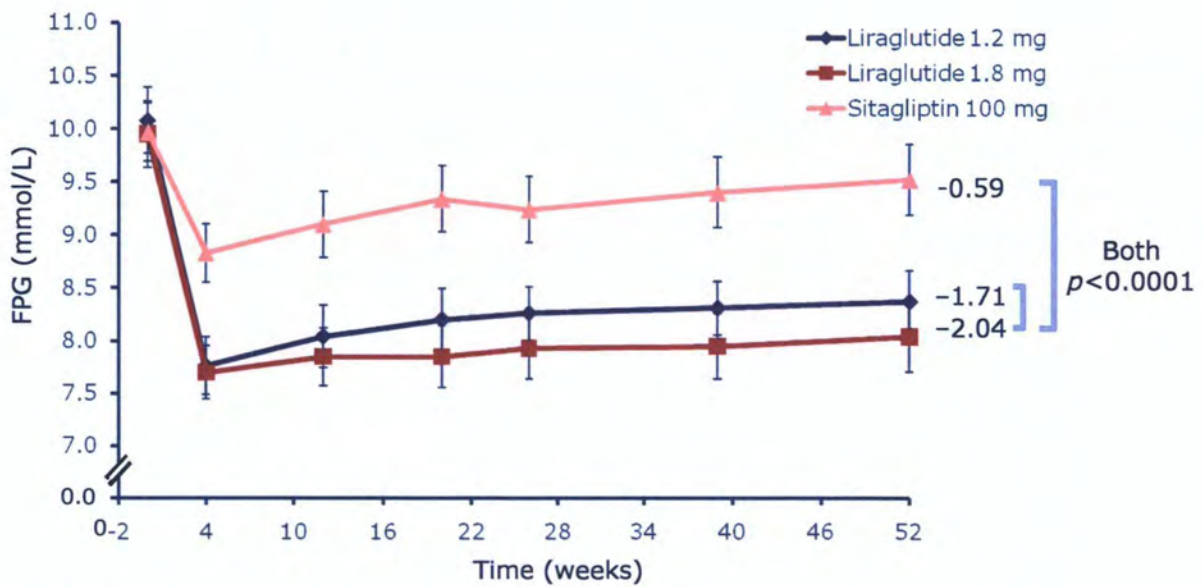


**Figur 18. Fasteblodsukkerkontrol i LEAD-6 ekstension-studiet.**

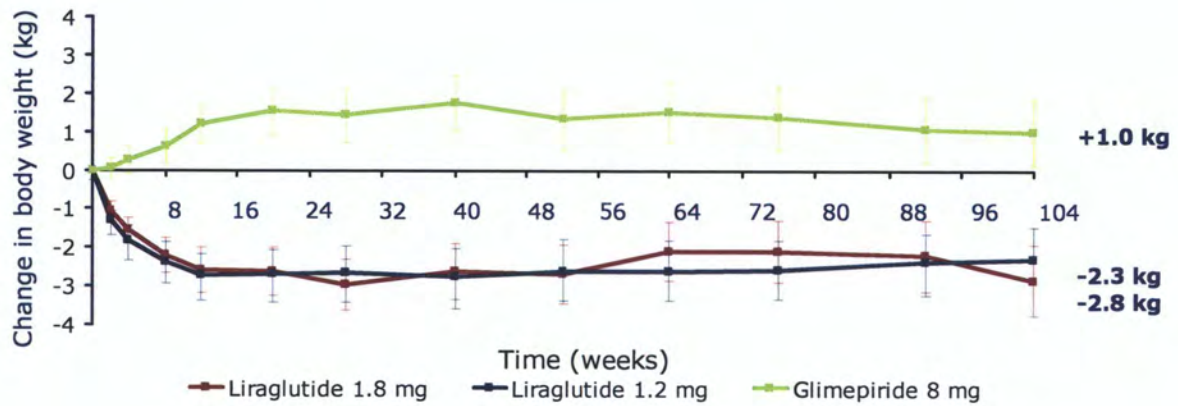


Mean (2SE)

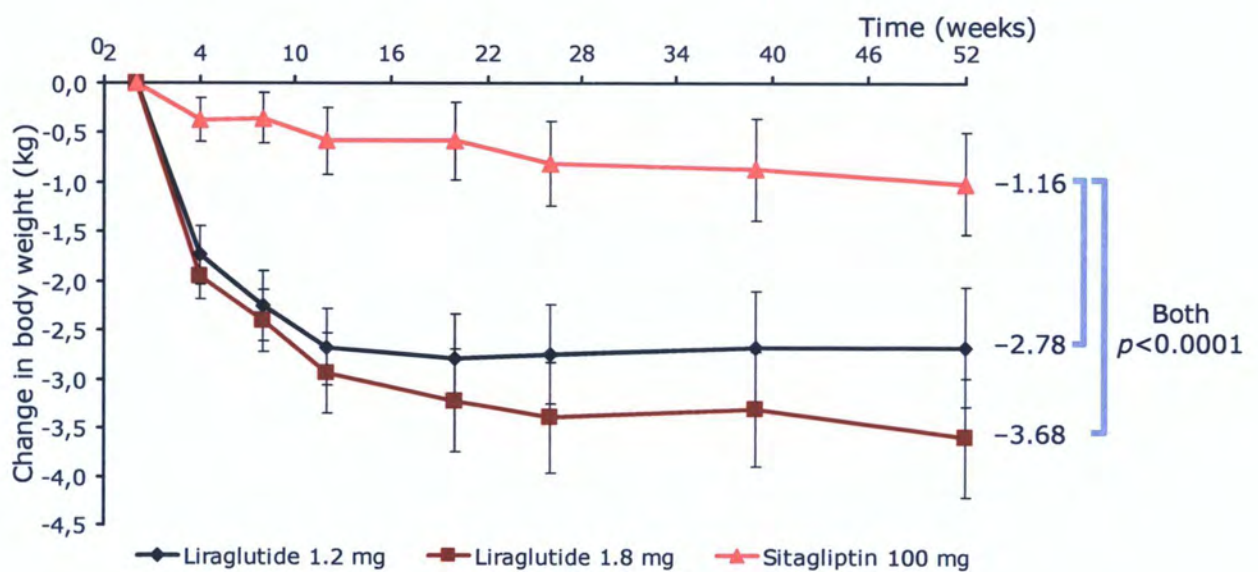
**Figur 19. Fasteblodsukkerkontrol i direkte sammenligning med sitagliptin (1860-studiet).**



**Figur 21. Vægttab i LEAD-3 2 års ekstensionen.**

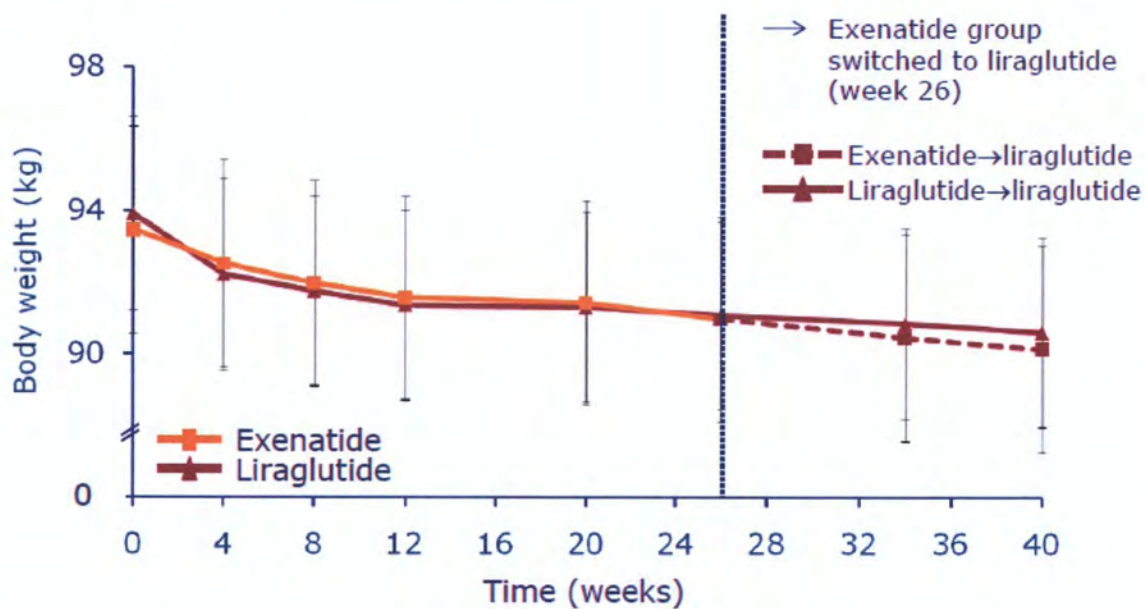


**Figur 22. Vægttab i direkte sammenligning med sitagliptin (1860-studiet).**



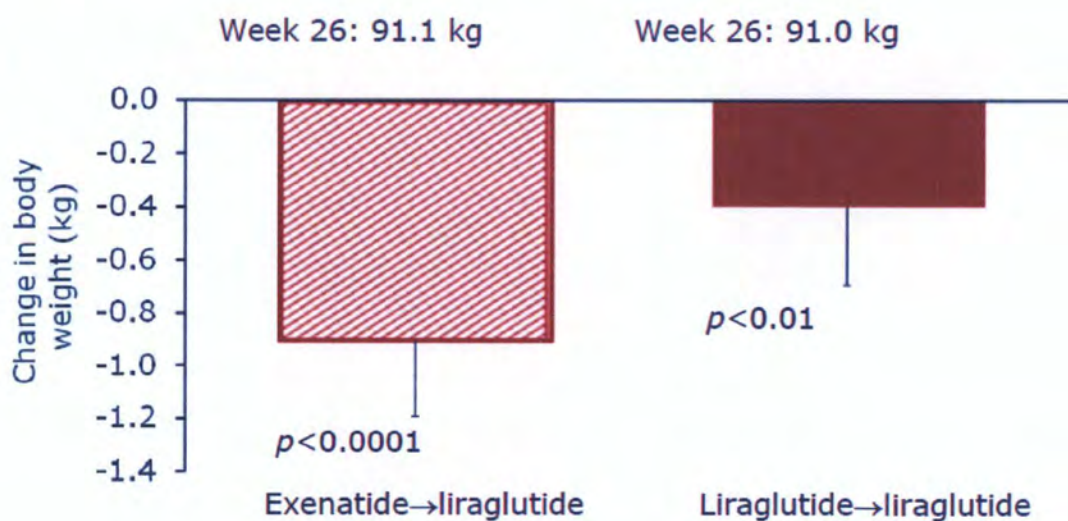
**Figur 23. Vægtændringer i LEAD-6-ekstensionen.**

**A: Vægttab fra 0 til 40 uger i LEAD-6 (ved 26 uger skifter exenatid-behandlede over til liraglutid).**



Mean (2 SE)

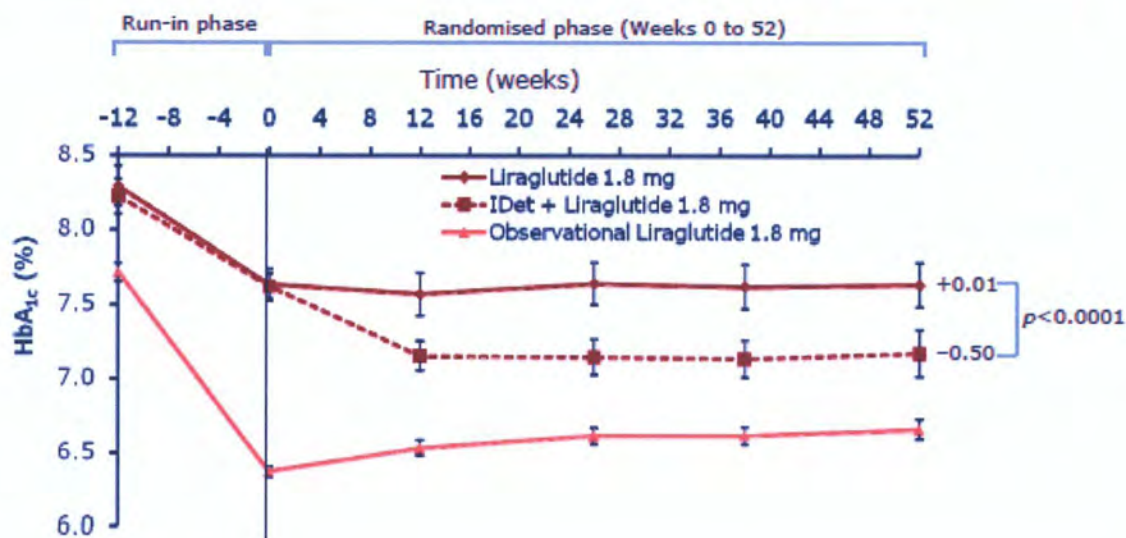
**B: Vægttab fra 26-40 uger sv.t. LEAD-6-ekstensionen.**



**Figur 24. Liraglutid –levemir-studiet**

**A. Ændring i HbA<sub>1c</sub>**

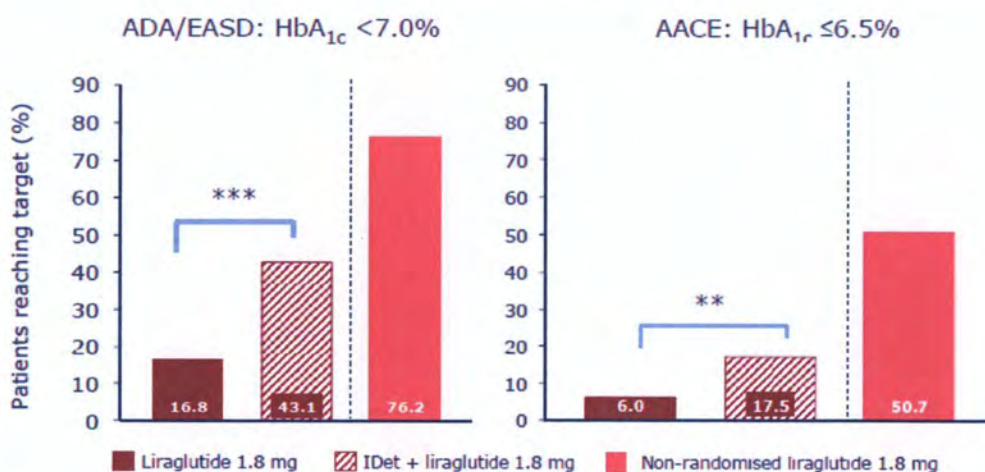
Mean HbA<sub>1c</sub> by week



Mean (2SE); data are LOCF. Last observation before intensification is included as LOCF in the initial treatment group. ANCOVA on FAS LOCF for difference in randomised phase

**B: Patienter der opnåede metabolisk kontrol**

Patients reaching ADA/EASD and AACE criteria for glycaemic control at week 26



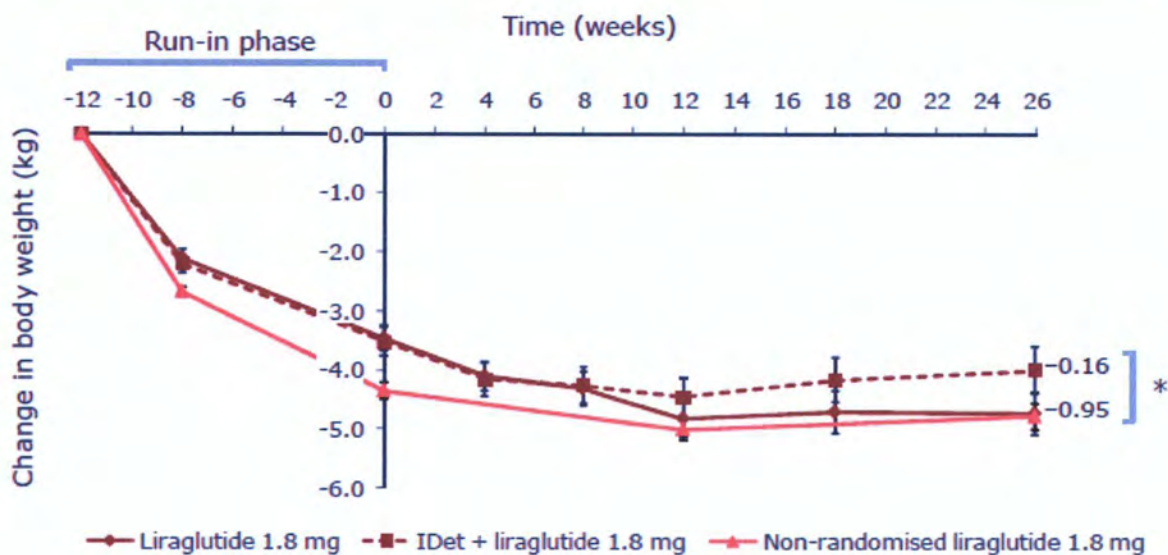
Data for the randomised groups are estimates from logistic regression analyses for the FAS LOCF. \*\*\*,  $p < 0.0001$ , \*\*,  $p < 0.01$ . Data for the non-randomised group are for the FAS LOCF; logistic regression analyses were not performed

AACE, American College of Clinical Endocrinology, ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes

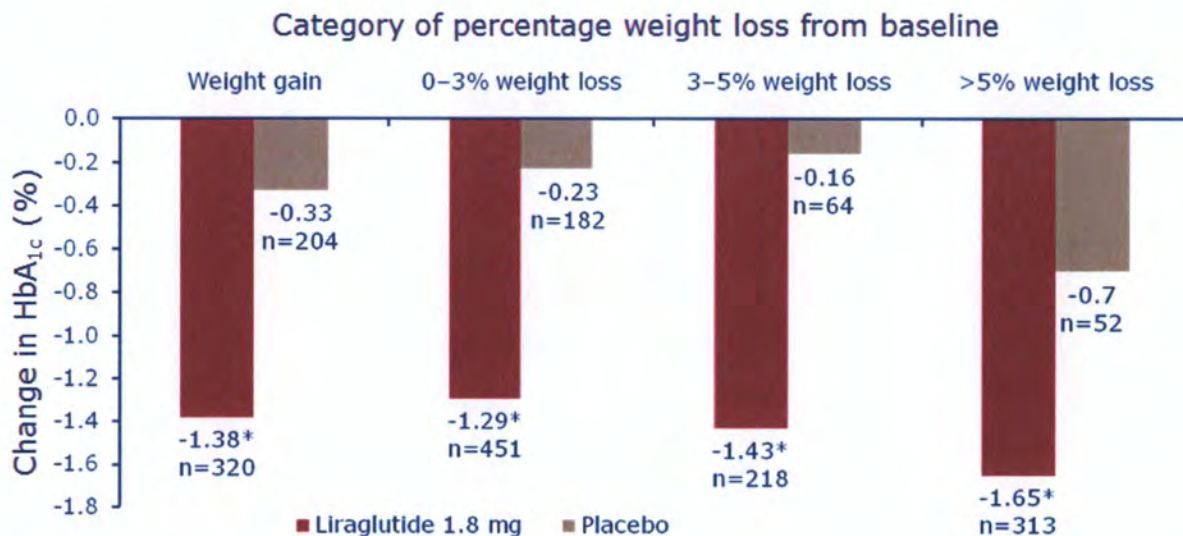
NN2211-1842 26 weeks, publication in preparation

## C: Vægttab over studieforløbet

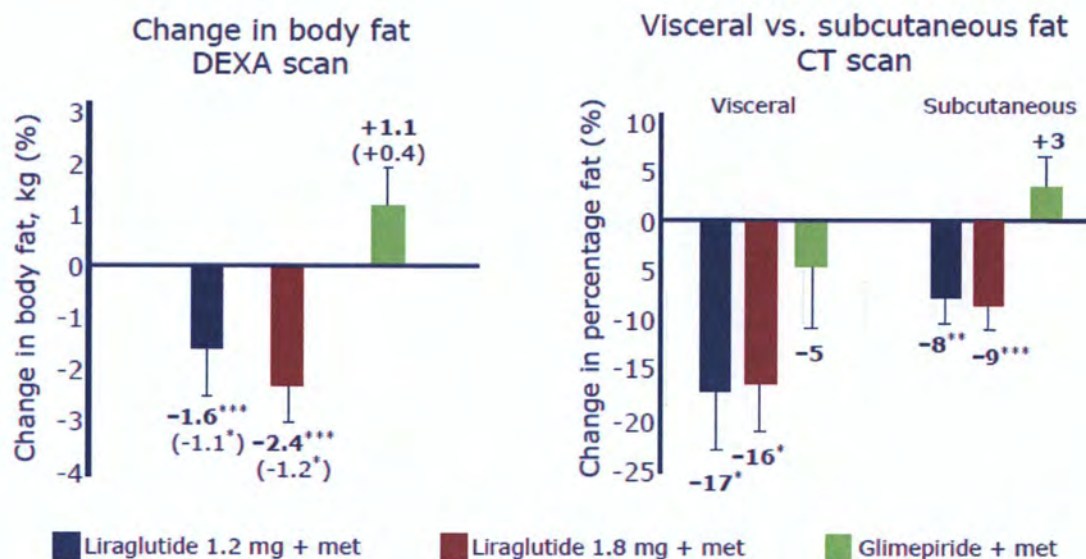
## Mean body weight change by week



**Figur 25. Reduktion i HbA<sub>1c</sub> afhængigt af vægttab [LEAD-meta-analyse]**



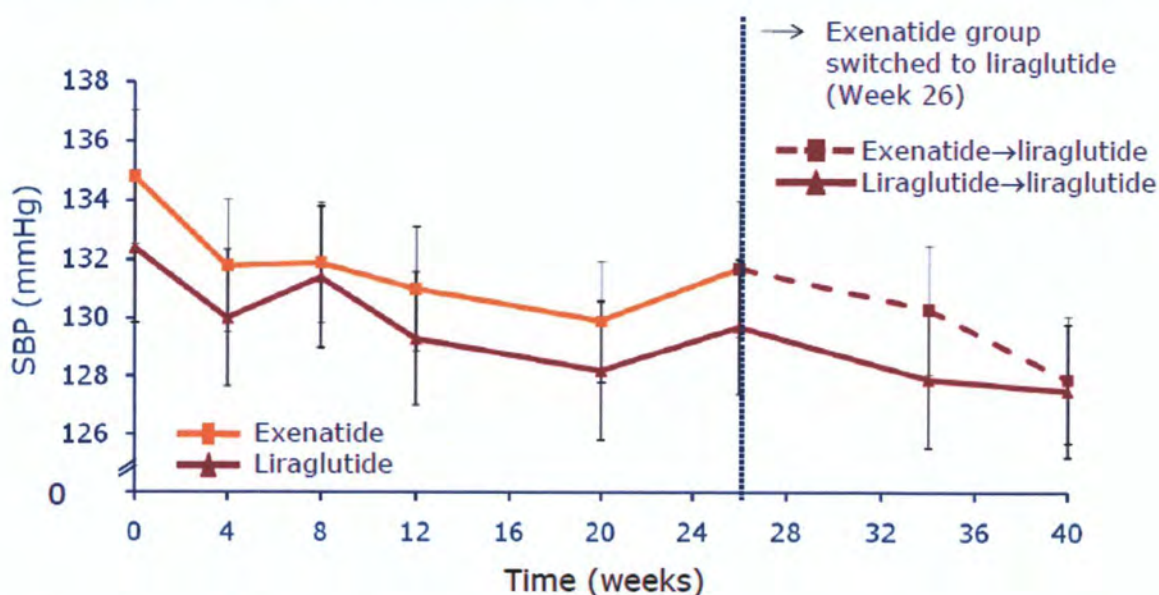
## 26. Tab af fedtvæv ved liraglutid-behandling [opgørelser fra LEAD-3 studiet].



- Two-thirds of weight loss was fat tissue (liraglutide 1.8 mg)

Data are mean±SEM; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p < 0.0001$  vs. glimepiride + met;  $n = 160$

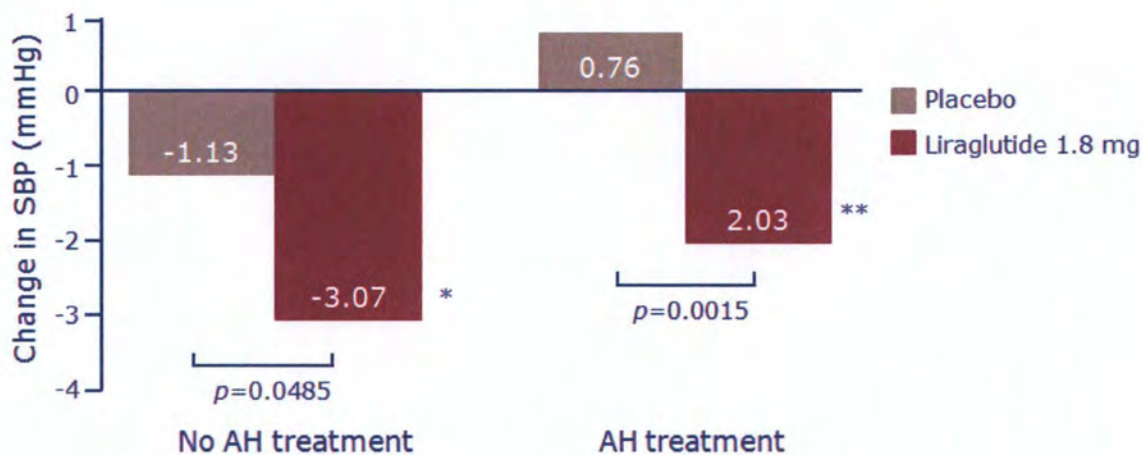
Figur 27. Systolisk blodtryksniveau i LEAD-6 samt ekstension.



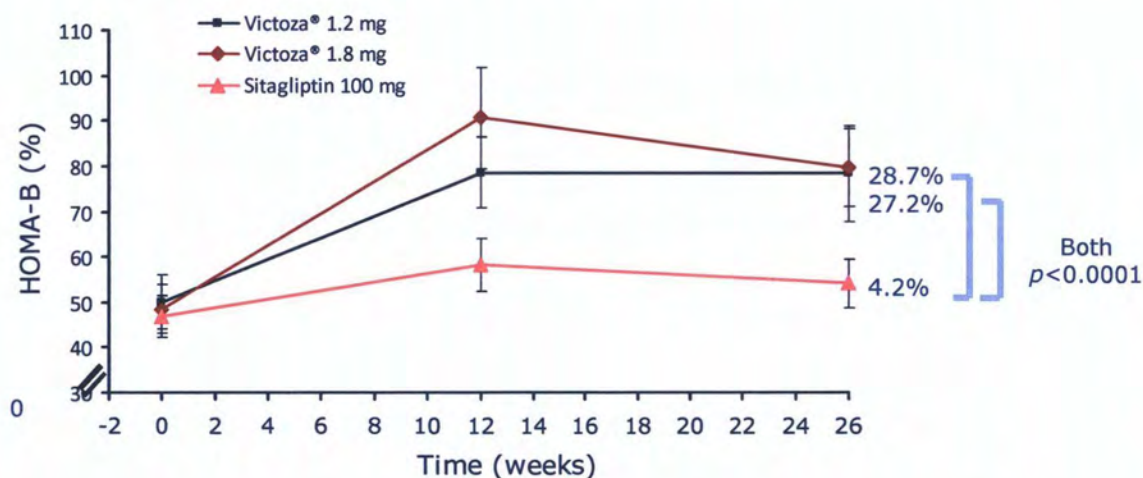
Mean (2 SE)

Data at week 0 and week 26 are only for patients that participated in the LEAD-6 extension phase

**Figur 28. Blodtryksreduktion i LEAD-programmet afhængigt af antihypertensiv (AH) behandling.**



**Figur 29. HOMA-B scores som mål for beta-celle-funktion (1860).**



- Victoza® 1.2 mg and 1.8 mg provided significant improvements in beta-cell function compared with sitagliptin – defined by HOMA-B scores as change from baseline

Mean (1.96 SE); data are from the full analysis set LOCF. *P*-values refer to differences between treatments for the change from baseline to week 26. Estimated treatment differences are from an ANCOVA model with treatment and country as fixed effects and baseline value as a covariate

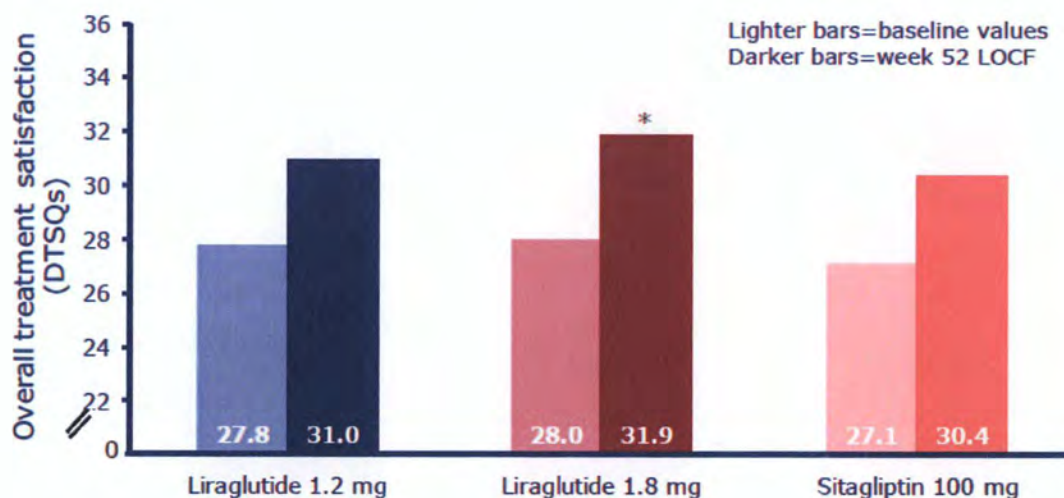
**Figur 30. Liraglutid og komparatorers indvirkning på beta-cellefunktionen [LEAD-meta-analyset].**

Treatment	$\Delta$ HOMA-B (%)	$\Delta$ P/IR
Liraglutide 1.8 mg OD (n=1363)	35.1	-0.08
Liraglutide 1.2 mg OD (n=896)	31.7	-0.08
Rosiglitazone 4 mg OD (n=231)	9.5**	-0.01*.††
Glimepiride 2–4 mg OD (n=490)	31.8	-0.02*.††
Exenatide 10 $\mu$ g BID (n=231)	5.7*	-0.10
Placebo (n=524)	7.4*.†	0.03*.†

- A significant increase from baseline in HOMA-B was observed with both liraglutide and glimepiride (both  $p < 0.0001$ )
- Significant decreases from baseline proinsulin:insulin ratio ( $\Delta$ P/IR) were observed with liraglutide ( $p < 0.0001$ ) and exenatide ( $p < 0.001$ )
- Liraglutide may alter the decline in beta-cell function seen in type 2 diabetes

\* $p < 0.0001$  and \*\* $p < 0.05$  vs. liraglutide 1.8 mg; † $p < 0.0001$  and †† $p < 0.001$  vs. liraglutide 1.2 mg BID, twice daily; OD, once daily

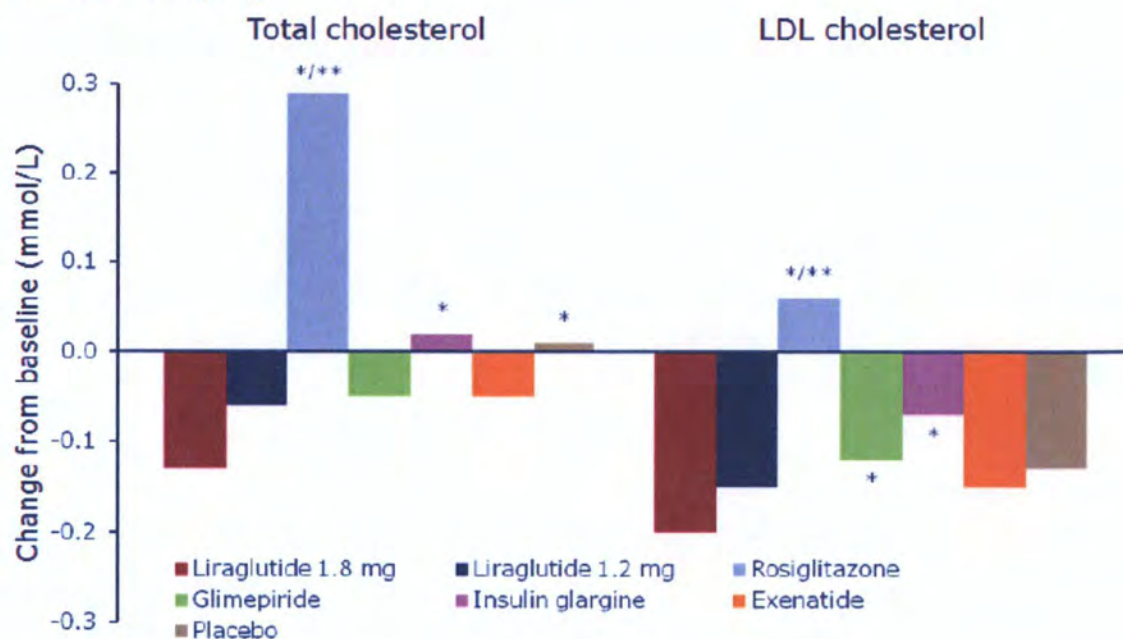
**Figur 31. Patienttilfredsheden blandt Liraglutidbehandlede patienter versus Sitagliptinbehandlede.**



\* $p = 0.0346$  vs. sitagliptin for change from baseline to week 52  
 Mean; data are from the patient-reported outcomes analysis set  
 Satisfaction score ranges from 0 (lowest satisfaction) to 36 (highest satisfaction)  
 DTSQ, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire

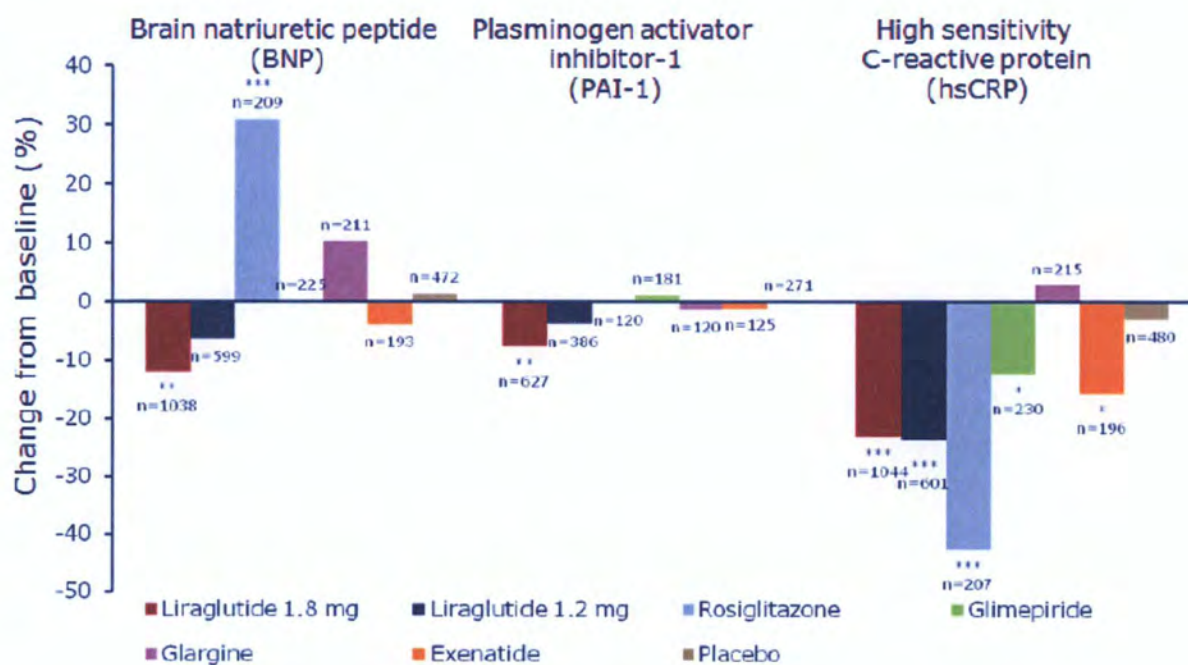


### 32. Liraglutids indvirkning på blodlipider versus komparatorer [LEAD-meta-analyse]



\* $p < 0.05$  vs. liraglutide 1.8 mg; \*\* $p < 0.05$  vs. liraglutide 1.2 mg  
 Data expressed as mean value  $\pm$  95% CI. LDL, low density lipoprotein

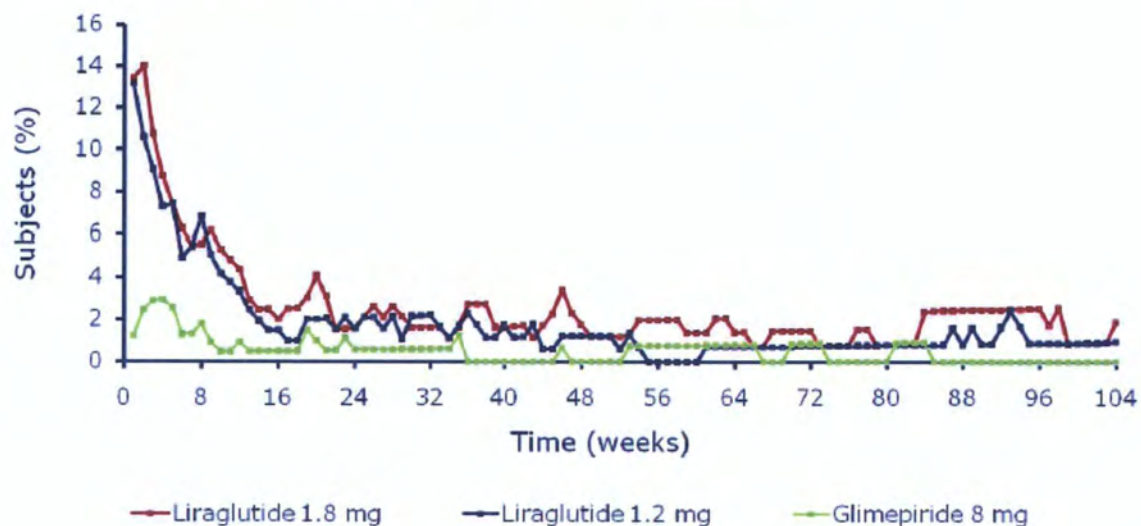
### Figur 33. Liraglutids effekt på hjerte-kar-risikomarkører versus komparatorer [LEAD-meta-analyse]



\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$ ; all vs. baseline

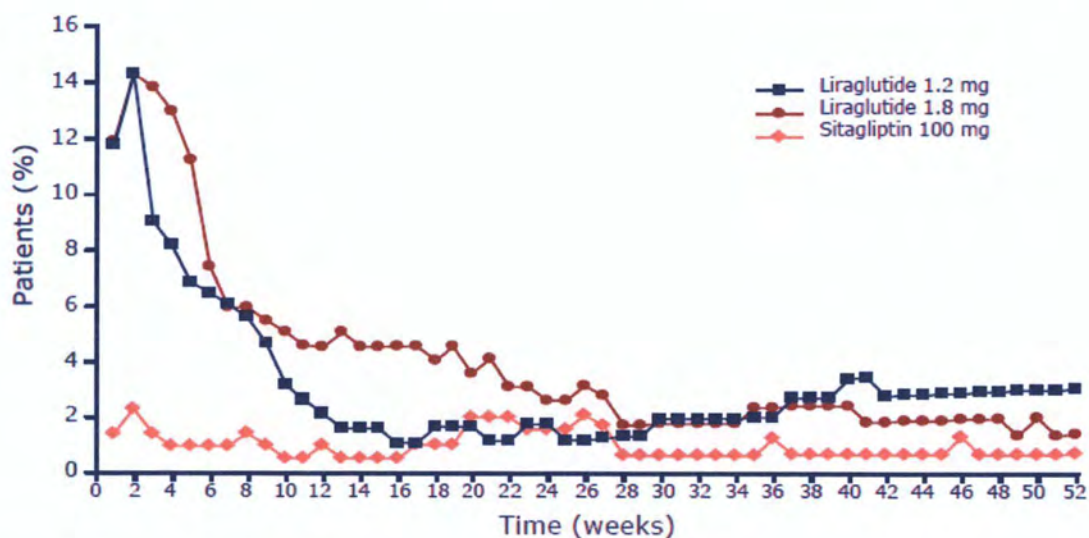
**Figur 34. Kvalmehyppigheden i LEAD-3 forlængelsen [Liraglutid versus glimepirid]**

Proportion of subjects with nausea by week and treatment



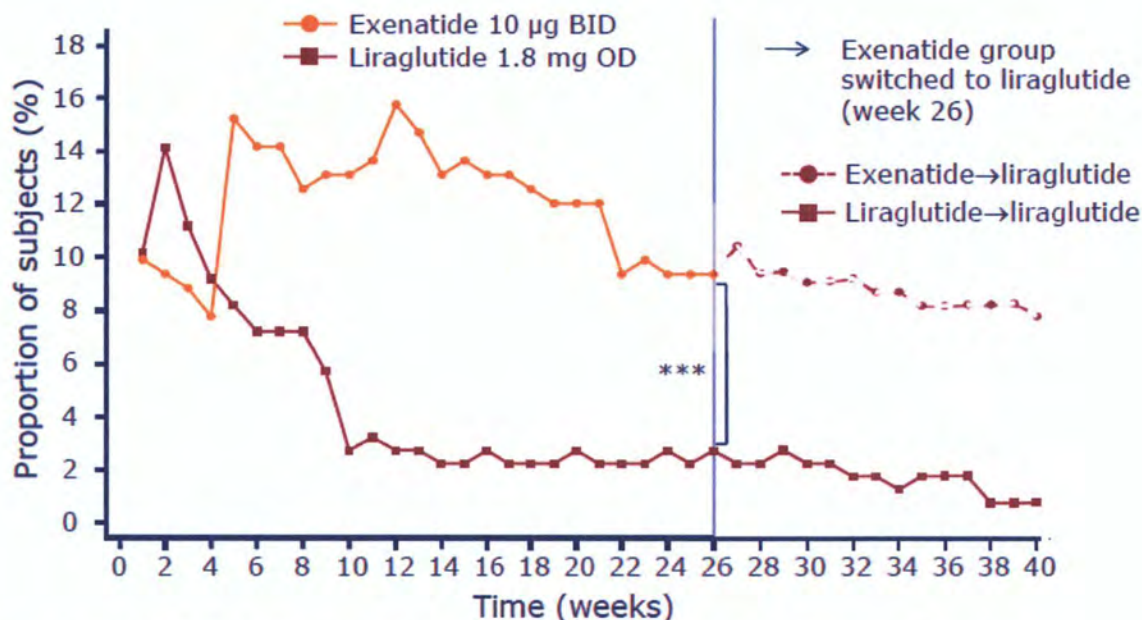
- No extension subjects withdrew due to nausea.

**Figur 35. Kvalmehyppigheden over tid svarende til 1860-studiet [liraglutid versus sitagliptin]**



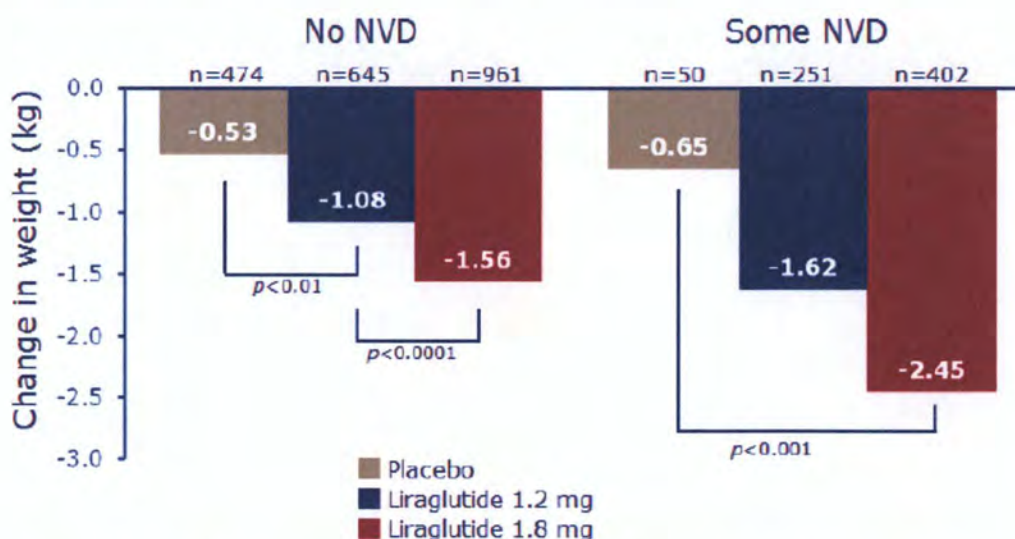
Data are from the safety analysis set

**Figur 36. Kvalmehyppigheden i LEAD-6 og i forlængelsen af LEAD-6 [liraglutid versus exenatid]**



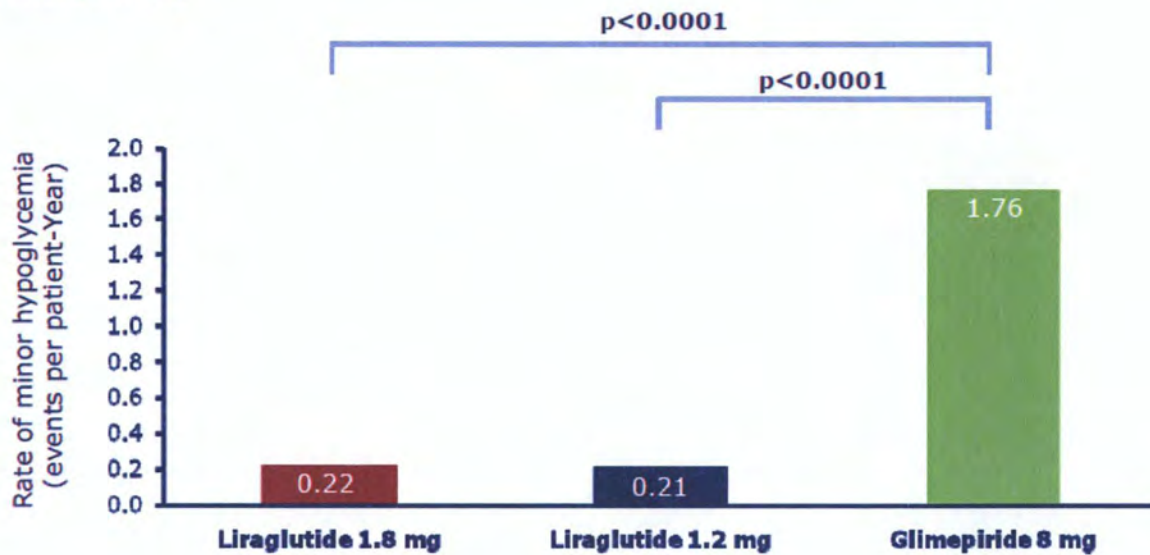
Data are number (%) of patients exposed to treatment (safety population); estimated treatment difference in changes for full population at week 26  
 Data from weeks 0–26 are only for patients who participated in the LEAD-6 extension phase  
 \*\*\* $p < 0.0001$  (estimated treatment rate ratio for liraglutide vs. exenatide, 0.448)

**Figur 37. Vægttab i relation til GI-bivirkninger [LEAD-meta-analyse]**

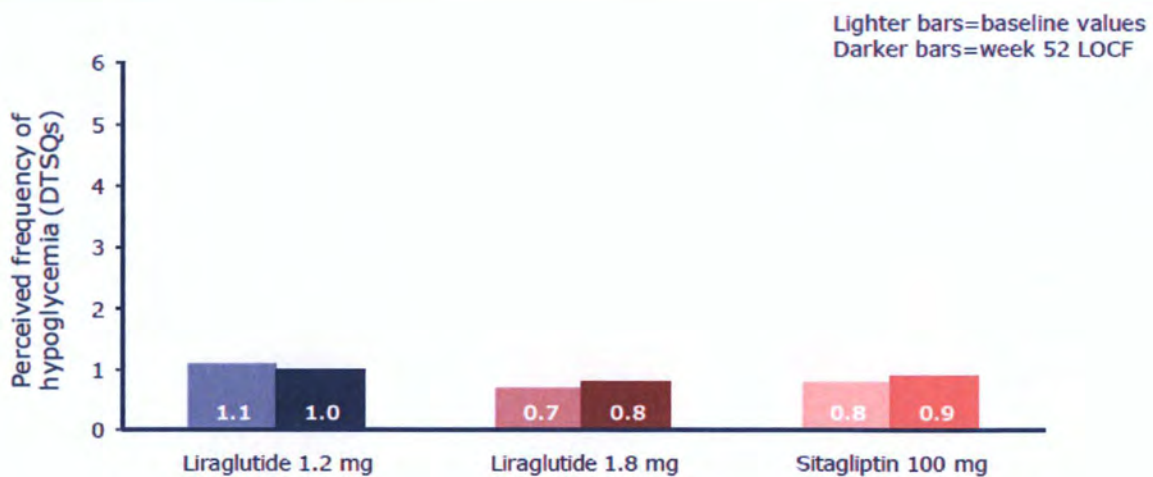


- No interaction between treatment effect and presence of nausea, vomiting or diarrhoea (NVD) ( $p = 0.26$ )
- Liraglutide is associated with significant weight reduction in patients not reporting any NVD

**Figur 38. Frekvens af *milde* hypoglykæmiske events ved liraglutid [LEAD-3 2års forlængelsen]**



**Figur 39. Patienters "oplevede" hypoglykæmiske events over 52 uger ved liraglutid vs. Sitagliptin.**

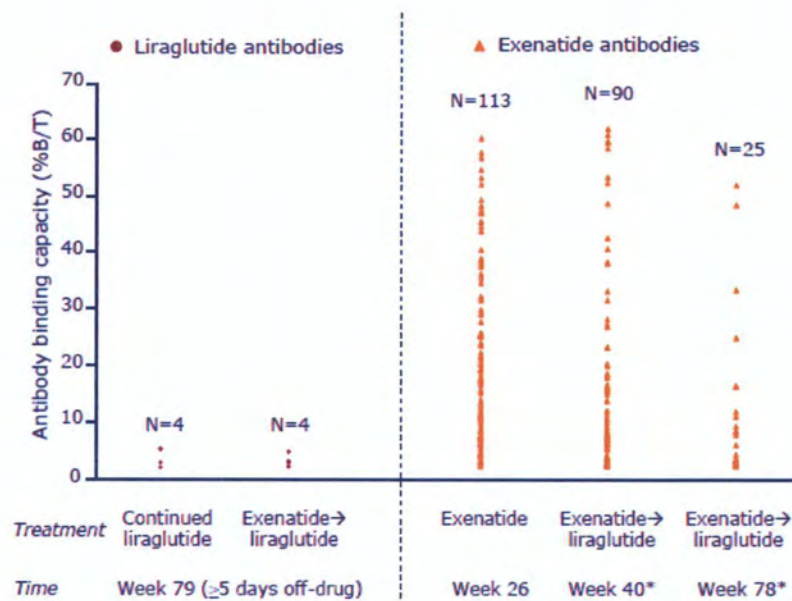


Perception scores range from 6 (lowest satisfaction) to 0 (highest satisfaction).

NB: Lower scores=fewer problems with blood glucose levels

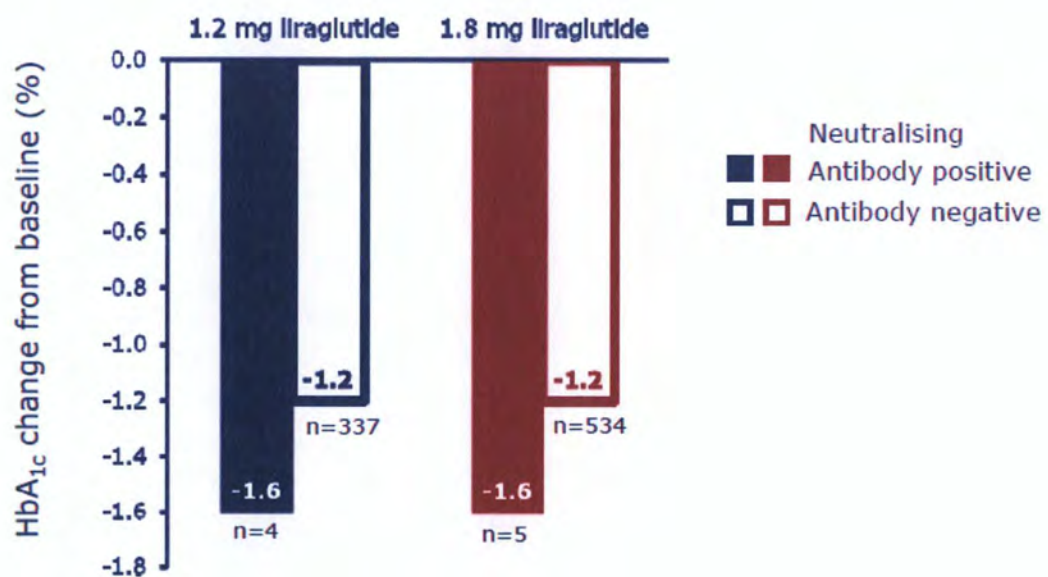
Mean; data are from the PRO analysis set

**Figur 40. Antistoftiterniveauer i LEAD-6-ekstension-studiet**

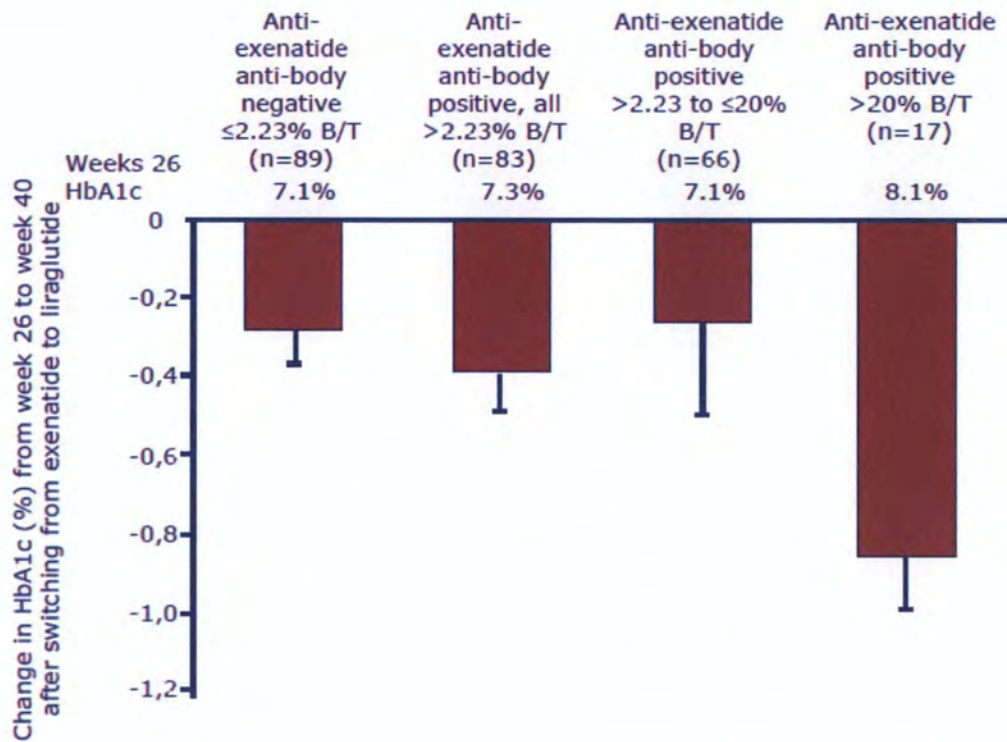


\*Patients switched from exenatide to liraglutide treatment at week 26  
B/T, bound/total

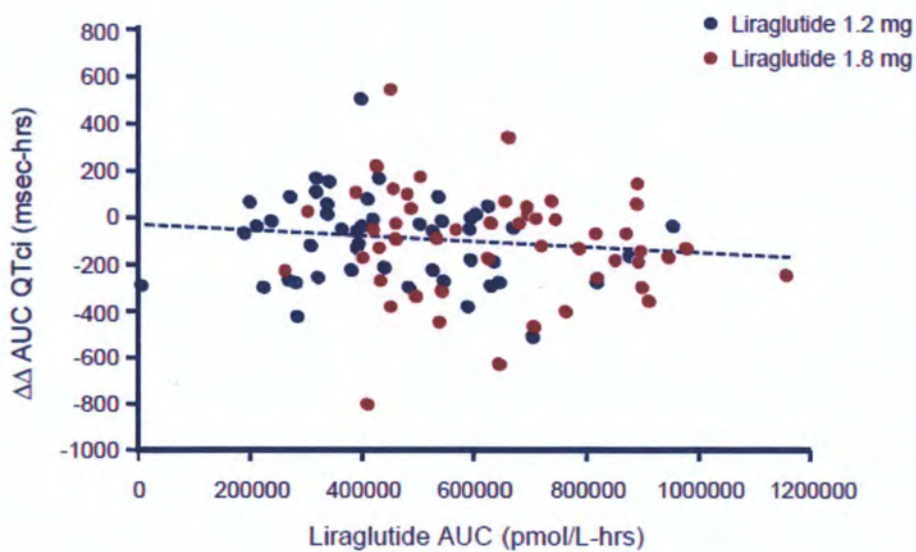
**Figur 41. Liraglutids effekt på HbA<sub>1c</sub> i anti-liraglutid-antistof-positive versus -negative patienter**



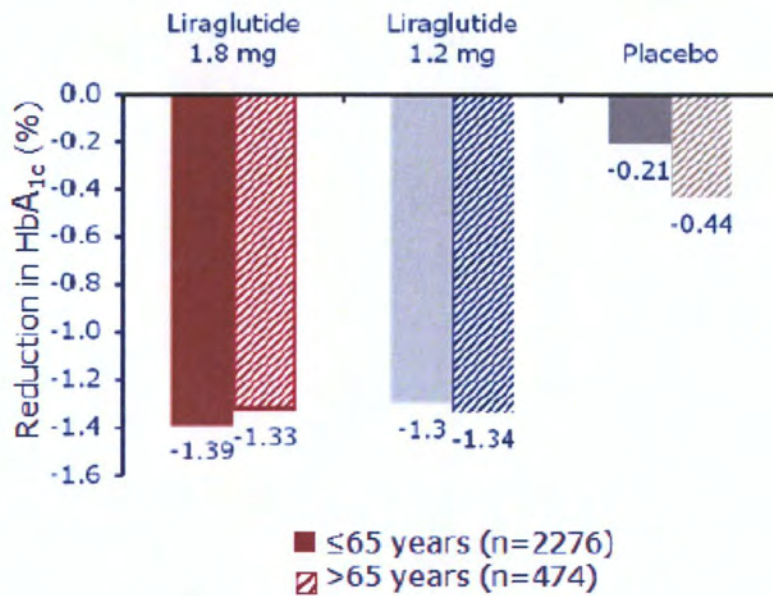
**Figur 42. Inkrementel HbA1c-reduktion blandt patienter, der skifter fra exenatid til liraglutid [LEAD-6-eksstension]**



**Figur 43. QTc-intervallet i patienter behandlet med liraglutid**



**Figur 44. Effekten af liraglutid i patienter over 65 år**



Non-significant difference between age groups treated with liraglutide 1.8 mg ( $p=0.3296$ ) and liraglutide 1.2 mg ( $p=0.6546$ )



Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Hørsholm, den 15. februar 2012

### **Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes (ATC-gruppe A10)**

Med henvisning til Lægemiddelstyrelsens information om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes (ATC-gruppe A10) pr. 12. januar 2012 fremsender Sanofi synspunkter vedrørende denne revurdering.

Sanofi anerkender og støtter behovet for en fornuftig ordination af de tilgængelige lægemidler til behandling af diabetes. Der skal selvfølgelig tages højde for såvel pris og effekt ved denne ordination. Men det er vigtigt, at der er så bred en vifte af behandlingsmuligheder tilgængelig for den enkelte som muligt, da forskellige virkningskarakteristika for de forskellige insulin- og insulinanalogpræparater gør, at man med fordel kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient.

Sanofi markedsfører insulinerne Insuman, Apidra og Lantus. Herudover inkluderer porteføljen også generiske antidiabetika. Insuman Rapid, der er et hurtigtvirkende humaninsulin, blev introduceret i 2010, efter Actrapid blev trukket af det danske marked. Apidra, der er en hurtigtvirkende insulinanalog, har en profil tilsvarende andre hurtigtvirkende insulinanaloger, dog er formuleringen uden zink. Lantus, der er en insulinanalog med lang virkningstid, adskiller sig på en række punkter i forhold til tilsvarende præparat.

### **Insulinanaloger bruges rationelt i dag**

Ifølge Sundhedsstyrelsen er antallet af diagnosticerede diabetikere vokset med over 26 % i perioden 2006 til 2010. Forbruget af antidiabetika er ligeledes vokset i denne periode. For insulinbehandlingen er antallet af patienter steget med ca. 16 % fra 2006 til 2010.

DES (Dansk Endokrinologisk Selskab) og DSAM (Dansk Selskab for Almen Medicin) guidelines samt den seneste rekommandation fra IRF (Institut for Rationel Farmakoterapi) indeholder anbefalinger af alle lægemiddelgrupper indenfor antidiabetika. Begge steder beskrives de faktorer, herunder effekt og bivirkninger, der adskiller lægemiddelgrupperne fra hinanden og dermed danner baggrund for, hvornår en gruppe foretrækkes. Metformin er fremhævet som førstevalg og de resterende grupper som ligeværdige andenvalg indenfor type 2-diabetes. I 2009 blev metformin ordineret som førstegangspræparat til 87 % af alle type 2 diabetikere. Dette forbrug har gennem de seneste år været stigende og i 2010 var 132.730 patienter i behandling med metformin.

Ifølge guidelines bør insulin overvejes tidligere ved svær blodsukkerforhøjelse. Insulin vurderes at have den største effekt på reduktionen i blodsukkeret af samtlige præparater dog med risiko for hypoglykæmi.





I 2010 var der næsten 69.000 patienter i insulinbehandling. Dette er en stigning fra året før på 1.640 patienter. Insulinbehandling vælges sent i behandlingsforløbet og insulinbehandling udgør en lille og aftagende procentdel, hvilket tyder på, at insulinbehandling vælges, når andre muligheder er prøvet. Dette understreges ligeledes af Lægemiddelstyrelsens rapport "Polyfarmaci i diabetesbehandlingen" fra 2010, hvor halvdelen af de patienter der behandles med insulin har haft diabetes i 11 år, før insulinbehandling initieres.

Efter tildeling af generelt tilskud til de langsomtvirkende insulinanaloger i 2007, blev der initieret og skiftet en del patienter til insulinanaloger. Siden 2008 har antallet af nye patienter på insulinanaloger været faldende. I 2011 estimeres antallet af nye patienter på samme niveau som før det generelle tilskud blev tildelt i 2007.

### **Store forskelle mellem forskellige insulintyper gør mulighederne for besparelser beskedne**

Selv om alle insuliner kan give samme resultat med hensyn til reduktion af HbA1c, er der betydelige forskelle i blandt andet risikoen for hypoglykæmi. Behandlingsgevinsten for en patient, som behandles med Lantus i stedet for humaninsulin (NPH), kan være i form af færre hypoglykæmier eller bedre HbA1c. Sanofi finder derfor, at den mindre risiko for hypoglykæmi bør tages i betragtning, når det konkluderes, at humaninsulin (NPH) giver samme reduktion af HbA1c som Lantus.

Fra observationelle "real life" studier er der evidens for, at Lantus er en værdifuld og vel-dokumenteret behandling. Der er god HbA1c-kontrol og lav forekomst af hypoglykæmi vs. humaninsulin (NPH) samt god kontrol af HbA1c med lavere doser vs. Levemir. Selvom DDD prisen på Lantus og Levemir er på samme niveau, medfører den større effekt per enhed for Lantus, at udgiften til behandling med Lantus er lavere end udgiften til behandling med Levemir.

Apidra, der er en hurtigtvirkende insulinanalog, har en profil tilsvarende andre hurtigtvirkende insulinanaloger. For de hurtigtvirkende analoger vil der være en årlig besparelse på 650.000 kr., såfremt alle nye patienter startes på Insuman Rapid eller Apidra frem for det dyreste alternativ. Såfremt alle patienter i behandling med hurtigtvirkende analog skiftes til Apidra, vil besparelsen blive på næsten 13 millioner kroner pr. år.

Mulighederne for besparelser på langtidsvirkende insulinbehandling er beskedne, da der maksimalt kan spares 2 millioner kroner pr. år ved at sikre, at alle nye patienter, der behandles med insulin, startes op på en humaninsulin. Denne besparelse vil være teoretisk, da der er gode grunde til, at nogle patienter startes direkte på en insulinanalog.

Disse teoretiske besparelser skal ses i forhold til, at udgiften til medicinsk behandling af diabetes i 2010 var på 640 millioner kr.

Et skift mellem Lantus og humaninsulin (NPH) er problematisk. Humaninsulin (NPH) og insulinanalogernes profil adskiller sig væsentlig fra hinanden. Humaninsulin (NPH) har peak efter ca. 5 timer, mens virkningen varer ca. 15 timer.



Lantus' profil er jævn og har en virkningvarighed på 24 timer. Et skift fra Lantus til humaninsulin (NPH) vil derfor betyde, at patienten skal tage højde for den øgede koncentration af insulin i de første 12 timer (specielt efter 5 timer).

Den manglende døgndækning kan ligeledes betyde, at nogle patienter har behov for humaninsulin (NPH) to gange i døgnet. Et skift kan derfor ikke ske i forholdet 1:1.

**Ud fra disse betragtninger foreligger der efter Sanofis vurdering et rationelt forbrug af insulinanaloger i Danmark. Ses der isoleret på forbruget af insulin, vil mulighederne for besparelser være minimale, i forhold til den samlede udgift til behandling af diabetes.**

**Sanofi mener derfor, at de nuværende tilskudsregler sikrer, at behandlere kan følge de gældende guidelines og dermed sikre god patientbehandling.**

Med venlig hilsen

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

## **Klinisk evidens, der dokumenterer forskellene mellem Lantus® (insulin glargin) henholdsvis humaninsulin (NPH) og Levemir® (insulin detemir)**

### **Indledning**

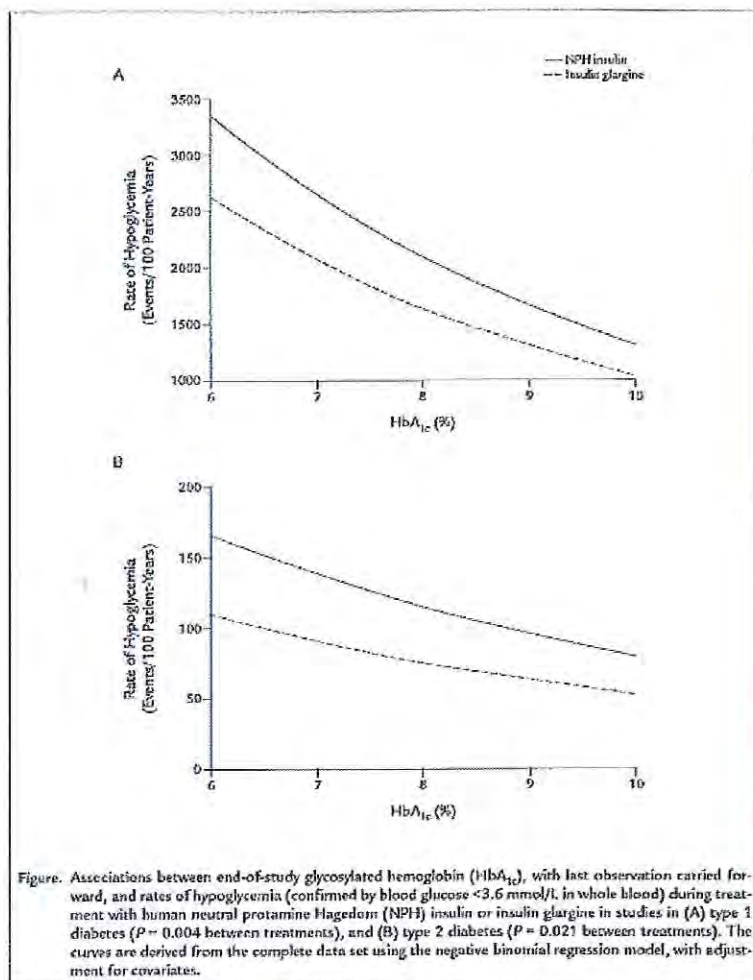
Alle insuliner kan give samme resultat med hensyn til reduktion af HbA1c, men der er betydelige forskelle i ledsagende risiko for hypoglykæmi samt i antal injektioner og doser. Sanofi ønsker hermed at tilføje nedenstående betragtninger til baggrundsnotatet om ATC-gruppe A10.

### **Lantus vs. humaninsulin (NPH)**

Behandling med Lantus medfører fordele overfor humaninsulin (NPH), som er demonstreret i både randomiserede kontrollerede og i observationelle studier.

Lantus har en jævn profil og effekt i op til 24 timer ved én daglig injektion<sup>1,2</sup>. Den jævne virkningsprofil indebærer, at god blodsukkerkontrol kan opnås med reduceret risiko for hypoglykæmi sammenlignet med humaninsulin (NPH). Patienter på Lantus havde således i en meta-analyse en signifikant lavere risiko for hypoglykæmi om natten<sup>3</sup>. En Cochrane-analyse har bekræftet, at natlige hypoglykæmier mindskes med Lantus, idet analysen konstaterer, at patienter som behandles med Lantus, har en signifikant risikoreduktion på 34% for natlig hypoglykæmi ( $p < 0,0001$ ). Analysen finder også en signifikant reduktion af risikoen for symptomatisk hypoglykæmi på 16% ( $p = 0,005$ )<sup>4</sup>. I et 5-årigt studie konstateres en signifikant lavere forekomst af alvorlig hypoglykæmi hos personer behandlet med Lantus vs humaninsulin (NPH)<sup>5</sup>.

I en meta-regressionsanalyse af Mullins et al. omfattende 5074 patienter fra 11 studier (1899 med type 1 diabetes og 3175 med type 2), konstateres det, at der ved behandling med Lantus til type 2 diabetes ses en signifikant reduktion af både symptomatisk og alvorlig hypoglykæmi på 13,7% respektive 53,7% i forhold til humaninsulin (NPH) ( $p < 0,05$  for begge). De fleste meta-analyser analyserer HbA1c og forekomst af hypoglykæmi separat som to uafhængige variable, selvom de er tæt koblet. I Mullins meta-analysen vises sammenhængen mellem HbA1c og forekomst af hypoglykæmi for Lantus og humaninsulin (NPH) for både type 1- og type 2 diabetes. Analysen viser, at for et givet HbA1c niveau er forekomsten af hypoglykæmi lavere med Lantus end med humaninsulin (NPH) (type 1  $P = 0,004$  for type 2  $P = 0,021$ ). Behandlingsgevinsten for en patient som behandles med Lantus i stedet for humaninsulin (NPH) kan således være i form af enten færre hypoglykæmier eller bedre HbA1c<sup>6</sup> (se figur 1).



Figur 1 (ref 6)

Forbedret glykæmisk kontrol medfører færre komplikationer på sigt<sup>7</sup>. Gældende dansk national behandlingsvejledning for type 2 diabetes anbefaler et HbA<sub>1c</sub>-mål på 6,5%, når det er muligt<sup>8</sup>. Frygt for hypoglykæmi kan være en barriere mod at nå det glykæmiske mål, og for patienten er det yderligere en fordel med et enkelt titreringsregime og én daglig injektion<sup>9</sup>.

Et observationelt studie af Lantus i real-life praksis har demonstreret bedre klinisk effekt på både HbA<sub>1c</sub> og hypoglykæmi, samt bedre persistence. Efter et års follow-up var HbA<sub>1c</sub> reduktionen på Lantus på -1,2% mod -0,9% på humaninsulin (NPH), og forskellen opretholdtes over 36 måneder ( $P < 0,001$ )<sup>10</sup>.

### Konklusion Lantus vs. humaninsulin (NPH)

Selv om alle insuliner kan give samme resultat med hensyn til reduktion af HbA<sub>1c</sub>, er der betydelige forskelle i risikoen for hypoglykæmi. Behandlingsgevinsten for en patient som behandles med Lantus i stedet for humaninsulin (NPH) kan enten være i form af færre hypoglykæmier eller bedre HbA<sub>1c</sub>.

Sanofi finder derfor, at den mindskede risiko for hypoglykæmi bør tages i betragtning, når det konkluderes, at humaninsulin (NPH) giver samme reduktion af HbA1c som Lantus.

### Lantus vs. Levemir

Selvom både Lantus og Levemir er langtidsvirkende insulinanaloger er der forskel på varighed af effekt og dermed doseringsregime samt forskel på effekt per insulinenhed. Porcellati et al. har undersøgt farmakokinetik og -dynamik for Lantus og Levemir i et 24-timers randomiseret cross-over glukose clamp studie af patienter med type 1 diabetes. Studiet viste, at Lantus har en effektvarighed på mindst 24 timer, mens Levemir har en varighed på 17,5 time<sup>11</sup>. Forskellen i effektvarighed resulterer i, at Lantus doseres én gang daglig, hvorimod Levemir doseres én til to gange om dagen. I de sammenlignende effektstudier som er udført med Lantus og Levemir, er Lantus doseret én gang dagligt, mens hovedparten af patienterne har fået Levemir to gange dagligt<sup>12, 13, 14, 15</sup>. Selvom det godkendte produktresumé for Levemir anbefaler én daglig injektion i kombination med OAD, må patienterne i de kliniske studier i overensstemmelse med Porcellati således ofte øge til to daglige injektioner. Når Levemir anvendes i et basal-bolus regime, anbefaler produktresuméet en til to daglige injektioner<sup>16</sup>.

I de kliniske studier som sammenligner behandling med Lantus og Levemir i type 2 diabetes og i basal-bolus behandling i både type 1 og type 2, er der desuden evidens for, at der er behov for højere doser af Levemir for at opnå samme glykæmiske kontrol<sup>12, 13, 14, 17, 18</sup>. I det største studie i type 2 diabetes havde 55% af patienterne behov for to daglige doser Levemir, og desuden behøvede de væsentligt højere daglige doser: 0,78 U/kg for Levemir vs 0,44 U/kg for Lantus. Patienterne som fik Levemir behøvede således 75 procent højere dosis insulin i forhold til patienterne, som fik Lantus for at opnå ensartet HbA1c<sup>13</sup>.

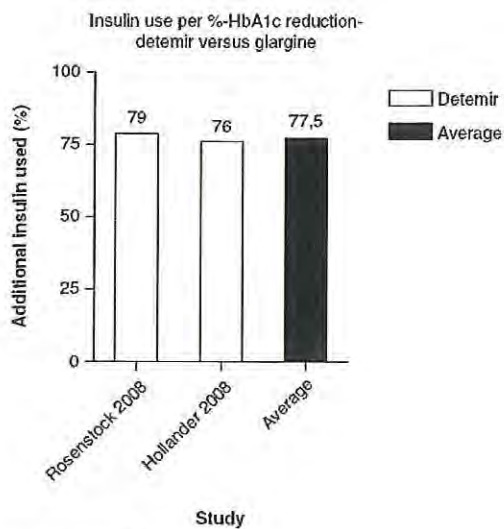
En patient på 80 kg vil derfor have behov for 62,4 enheder Levemir (0,78\*80) men kun 35,2 enheder Lantus(0,44\*80). Forskellen vil betyde en årlig merudgift for Levemir-patienten på **4.125 kr.** ved en DDD pris (40 enheder) på 16,62 kr.\*

I en meta-analyse af studier der sammenligner Lantus og Levemir inkluderes alle nylige head-to-head studier (2 RCT'er i T1DM og 4 RCT'er i T2DM). Analysen bekræfter, at der kræves signifikant højere doser af Levemir end af Lantus for at opnå ensartet glykæmisk kontrol<sup>19</sup>. En dansk analyse af sammenlignende studier konkluderer, at der kræves en højere dosis af Levemir end af Lantus per % HbA1c reduktion, i gennemsnit 77,5% højere<sup>17</sup> (se figur 2).

I et nyligt Review (Dailey G et al.)<sup>20</sup> er forskellen mellem Lantus og Levemir ift dosis, vægt og HbA1c reduktion beskrevet. Resultatet var, at der var behov for højere dosis Levemir for at opnå samme HbA1c reduktion. Den absolutte vægtøgning med Lantus var højere end Levemir. Forskellen i vægtøgningen per % HbA1c reduktion var dog non-signifikant.

---

\* DDD pris 16,62 kr. jf bilag 2 side x. (DDD=40 enheder) Prisen pr enhed bliver 0,4155 kr (16,62/40). Årlig Levemir pris ved patient på 80 kg. (62,4 enheder \* 0,4155 kr.\* 365 dage) 9.463 kr. Årlig Lantus patient på 80 kg. (35,2 enheder \* 0,4155 kr.\* 365 dage) 5.338 kr. Årlig besparelse ved Lantus = 4.125 kr. (9.463-5338)



Figur 2 (ref 17)

### Konklusion Lantus vs. Levemir

De betydelige forskelle på effekt og omkostninger mellem Lantus og Levemir bør tages i betragtning ved vurdering af disse to insuliner.

### Samlet konklusion Lantus

Efter 10 år på markedet og en mængde data fra randomiserede kliniske studier og fra observationelle "real life" studier er det evident, at Lantus er en værdifuld og veldokumenteret behandling. Der er god HbA1c-kontrol og lav forekomst af hypoglykæmi vs humaninsulin (NPH) samt god kontrol af HbA1c med lavere doser vs Levemir. Selvom DDD prisen på Lantus og Levemir således opgøres som ens, medfører den større effekt per enhed for Lantus, at udgiften til behandling med Lantus er lavere end udgiften til behandling med Levemir.

## Referencer

1. Lepore et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, humaninsulin (NPH), and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-2148
2. Lantus produktresumé
3. Tran et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
4. Horvath et al. The Cochrane Collaboration, Long-acting insulin analogues versus (NPH) (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review) 2009
5. Rosenstock J et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009\_DOI 10.1007/s00125-009-1415-7
6. Mullins P et al. Negative Binomial Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics* 2007;29:1607-1619
7. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53
8. Guidelines for type 2-diabetes. Snorgaard O et al. DES, DSAM, IRF 2011
9. Davies M et al. Improvement of Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:1282–1288, 2005
10. Gordon J et al. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract*, November 2010, 64, 12, 1609–1618
11. Porcellati F et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of the Long-Acting Insulin Analogs Glargine and Detemir at Steady State in Type 1 Diabetes., *Diabetes Care* 2007 oct;30(10):2447-2452
12. Pieber TR et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy, *Diabet Med* 2007; 24: 635-42

13. Rosenstock J et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes, *Diabetologia* 2008;51:408-416
14. Hollander P et al. A 52-Week, Multinational, Open-Label, Parallel-Group, Noninferiority, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir with Insulin Glargine in a Basal-Bolus Regimen with Mealtime Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes, *Clinical therapeutics*; Volume 30, Number 11, 2008
15. Swinnen SG et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010; Published online March 10, 2010
16. Levemir produktresumé
17. Jensen MG et al. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(12):2027-2035
18. Heller S et al. Comparison of Insulin Detemir and Insulin Glargine in a Basal-Bolus Regimen, With Insulin Aspart as the Mealtime Insulin, in Patients With Type 1 Diabetes: A 52-Week, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Treat-to-Target Noninferiority Trial. *Clin Ther.* 2009; 31:2086–2097
19. Guillermin AL et al. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Med Econ* 2011; 14:207–16
20. Dailey G et al. Relationship of Insulin Dose, A1c Lowering, and Weight in Type 2 Diabetes: Comparing Insulin Glargine and Insulin Detemir. *Diab Tech & Therap.* 2010; 12:1019-1027



## Bilag 2

# Insulinanaloger bruges i dag rationelt i Danmark

Sanofi mener, at insulinanaloger i dag bruges ansvarligt og rationelt til behandling af diabetespatienter i Danmark. I dette bilag redegøres kort for denne antagelse.

## Guidelines for type 2 diabetes behandling og insulins plads i behandlingen

I april 2011 udgav DES (Dansk Endokrinologisk Selskab) og DSAM (Dansk Selskab for Almen Medicin) guidelines til behandlingen af type 2 diabetes. Hovedkonklusionerne i denne guideline er at

- HbA1c målet bør være individuelt (dog bør de fleste have et HbA1c på < 7%)
- Vigtigheden i at behandle blodsukkerniveauet nævnes og har stor betydning for udvikling af senkomplikationer specielt de mikrovaskulære komplikationer.
- Valget af lægemiddel afhænger, udover den glukosesænkende effekt, af faktorer hos den enkelte patient samt lægemidlernes virkningsmekanismer og egenskaber
- Det er ikke muligt at pege på én insulintype eller ét insulinregime som værende bedst til alle patienter

Disse guidelines samt den seneste rekommandation fra IRF (Institut for Rationel Farmakoterapi) fra oktober 2011 indeholder alle lægemiddelgrupper indenfor antidiabetika. Begge steder beskrives de faktorer, herunder effekt og bivirkninger, der adskiller lægemiddelgrupperne fra hinanden og dermed danner baggrund for, hvornår en gruppe foretrækkes. Metformin er fremhævet som førstevalg og de resterende grupper som ligeværdige andenvælg indenfor type 2-diabetes.

Insulin bør overvejes tidligere ved svær blodsukkerforhøjelse. Insulin vurderes at have den største effekt på reduktionen af blodsukkeret af samtlige præparater dog med risiko for hypoglykæmi<sup>3</sup>. I figur 1 skitseres forskellige egenskaber ved de forskellige lægemidler fra de seneste danske guidelines.

Figur 1

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

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

Kilde: Snorgaard et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes 2011, tabel 2.

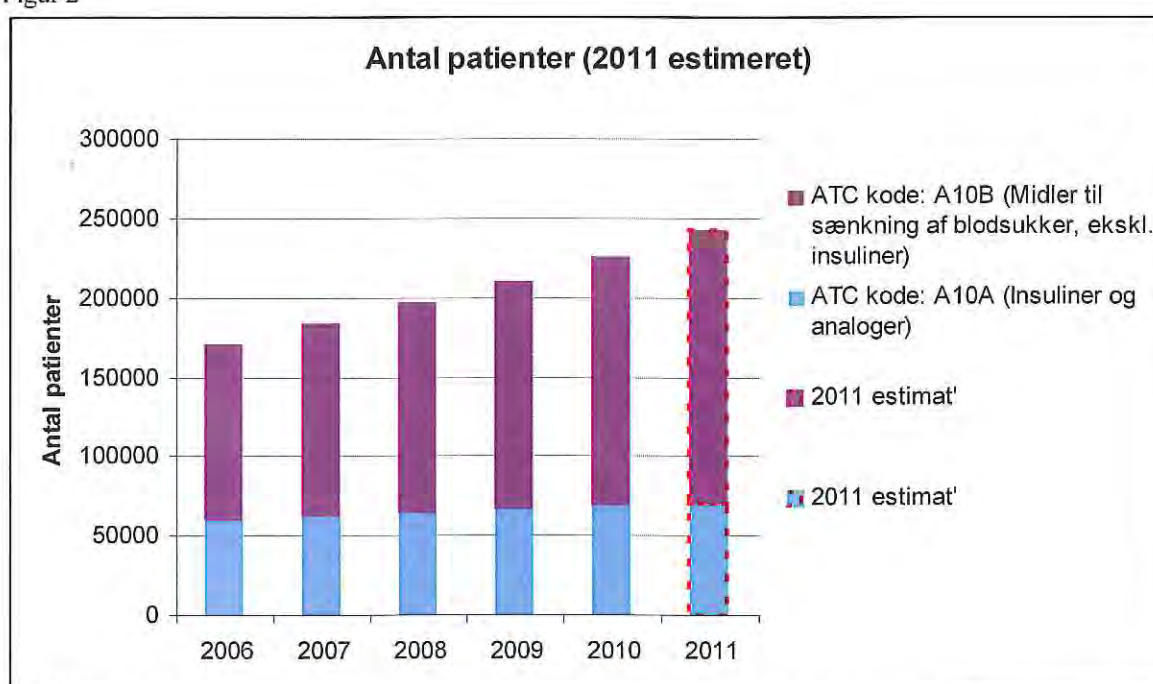
## Udvikling i antallet af diabetikere og forbruget af antidiabetika

Antallet af diabetikere svarer i dag til ca. 5.2 % af befolkningen<sup>1</sup>. Ifølge Sundhedsstyrelsen er antallet af diagnosticerede diabetikere vokset med over 26 % i perioden 2006 til 2010. Forbruget af antidiabetika er ligeledes vokset i denne periode. For insulinbehandlingen er antallet af patienter steget med ca. 16 % fra 2006 til 2010, mens omkostningerne er steget med 18,4 %.

Samtidig er antallet af patienter i gruppen af ”midler til sænkning af blodsukkeret eksklusiv insulin” (A10B) steget med 40 %<sup>2</sup>, mens omkostningerne er steget 51%.

Udviklingen i antallet af patienter er illustreret i figur 2. Patientantallet for 2011 er estimeret på baggrund af væksten fra foregående år.

Figur 2



Kilde: Medstat 2011. Antallet af patienter i 2011 er estimeret på baggrund af væksten fra 2010

Indenfor ATC kode A10B (midler til sænkning af blodsukker, ekskl. insulin) er forbruget af metformin (biguanider) steget kraftigt. Ifølge de danske guidelines er metformin førstevalg til behandling af type 2 diabetes<sup>3</sup>. I 2009 blev metformin ordineret som førstegangspræparat til 87% af alle type 2 diabetikere (målt som brugere der startede på tabletter)<sup>4</sup>. Dette forbrug har gennem de seneste år været stigende og i 2010 var 132.730 patienter i behandling med metformin. Over 15.000 nye patienter blev sat i behandling i 2010 i forhold til 2009<sup>2</sup>. Udviklingen i forbruget af metformin er i overensstemmelse med guidelines, hvor alle diagnosticerede diabetikere indenfor 3 måneder skal være i behandling med metformin<sup>3</sup>.

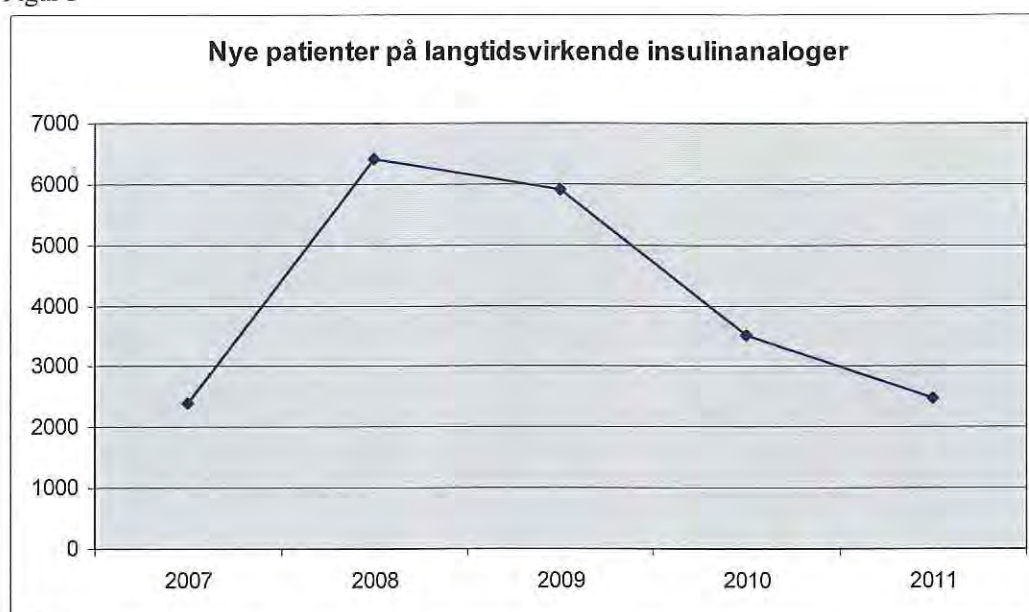
Ses på de øvrige præparater indenfor ATC kode A10B har antallet af patienter på sulfonamider været faldende de seneste år, mens der har været stor fremgang for kombinationspræparaterne, DPP-4 hæmmerne samt GLP-1 analoger (A10BX)<sup>2</sup>.

Når det drejer sig om insulinbehandling, er der i 2010 næsten 69.000 patienter i behandling. Dette er en stigning fra året før på 1.640 patienter. I de sidste 5 år er antallet af patienter på hurtigtvirkende og langsomtvirkende analoger steget, mens humaninsulin (NPH, A10AC) og præmix (A10AD) er faldet.

### Aftagende vækst for langtidsvirkende insulinanaloger

Efter tildeling af generelt tilskud til insulinanalogerne i 2007, blev der initieret en del nye patienter (2008). Siden 2008 har antallet af nye patienter på insulinanaloger været faldende. I 2011 var antallet af nye patienter på samme niveau som før det generelle tilskud i 2007 på ca. 2500 (se figur 3).

Figur 3



Kilde: Figur udarbejdet på baggrund af patienttal fra medstat. 2011 er estimeret på baggrund af volume salg for 2011.

Lægemiddelstyrelsen opgjorde i rapporten ”polyfarmaci i diabetesbehandlingen” fra 2010, at langt de fleste brugere af langtidsvirkende analoger havde prøvet anden behandling først jf. figur 4.

Ud af de næsten 27.000 patienter der behandles med insulinanaloger havde ca. 20.600 været på humaninsulin (NPH, middevirkende insulin) inden. Af patienter der er i behandling med insulinanaloger har 23,6 % ikke være i behandling med humaninsulin (NPH). Andelen af patienter der startes direkte i insulinanaloger vil i praksis være mindre, da nogle af de patienter der aldrig har prøvet humaninsulin (NPH), er skiftet fra kombinationspræparater.

Figur 4. Oversigt over hvilke antidiabetikatyper brugere af langtidsvirkende insulinanaloger har prøvet før starten på langtidsvirkende insulinanaloger

Antidiabetikatype før	Rene insulinbrugere	Diabetes tabletblugere
Ingen antidiabetika	912	116
Hurtigtvirkende insulin	11.923	6.500
Middelvirkende	11.304	9.293
Hurtigt komb. med middelvirk	4.800	5.430
Tabletter		10.767
Personer ialt	13.264	13.709

Kilde: Polyfarmaci i diabetesbehandlingen tabel 1. Forbrugsanalyse Lægemedelstyrelsen 2010

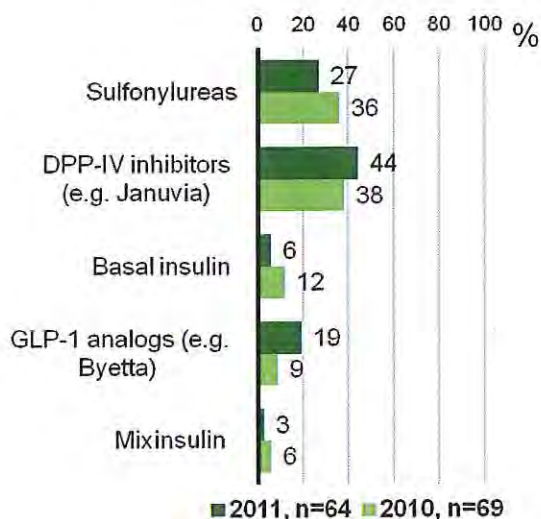
### Insulin vælges sent i behandlingsforløbet ved type 2 diabetes

Guidelines anbefaler, at der behandles efter et individuelt skøn efter metformin.

En undersøgelse udført af Intermetra Market Reseach, blandt praktiserende læger og specialister, belyser hvilken behandling der vælges efter diæt/motion og metformin. Figur 5A+B viser behandlingsvalget og udviklingen i præparatvalg.

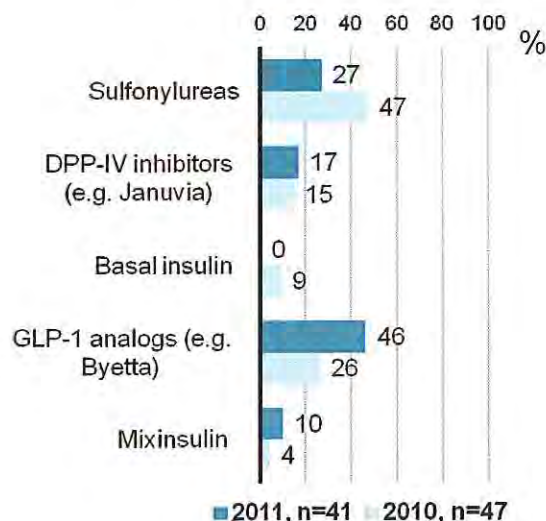
Figur 5A

Praktiserende læger



Figur 5B

Specialister



Reference: Markedsundersøgelse: Quantitative study of the insulin market in Denmark, Intermetra Medical Market Research (Unr: 1316-1102) maj 2011. (Basalinsulin: langtidsvirkende analoger og humaninsulin (NPH))

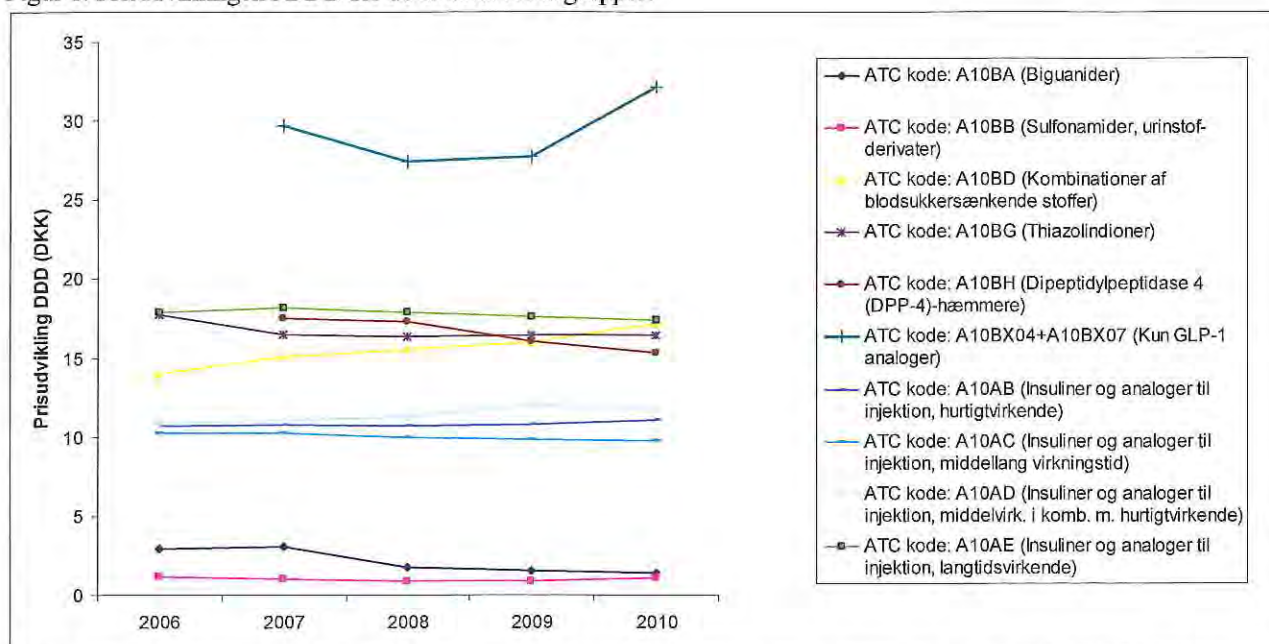
Som det fremgår af figurene 5A+B, er præferencen for sulfonylstoffer faldende, mens DPP-4 hæmmere og GLP-1 analoger foretrækkes af både specialister og praktiserende læger. Det skal understreges, at der kan være betydelig forskel på, hvilke patienter henholdsvis den praktiserende læge og specialisten behandler.

Insulinbehandling udgør en lille og aftagende procentdel, hvilket tyder på, at insulinbehandling først vælges, når andre muligheder er prøvet. Dette understreges ligeledes af Lægemiddelstyrelsens rapport "Polyfarmaci i diabetesbehandlingen" fra 2010, hvor halvdelen af de patienter der behandles med insulin har haft diabetes i 11 år før insulinbehandling initieres.

### Prisudvikling

Som det fremgår af figur 6, har prisudviklingen målt i kr./DDD været relativt stabilt for langt de fleste ATC grupper.

Figur 6. Prisudviklingen i DDD for de enkelte ATC grupper.



Kilde: Figuren er udarbejdet af Sanofi på baggrund af tal fra medstat 2011. (beregningerne er ved samlet DDD salg / samlede omsætning i kr.)

Figuren illustrerer ligeledes, at behandlingerne grupperer sig på flere prisniveauer.

Tabletbehandlingerne metformin og SU har en lille DDD pris, mens de nye tabletbehandling (DPP-4 hæmmerne og kombinationspræparaterne) har en højere pris på 15-17 kr.

Ses på injektionsbehandlingerne (insuliner og GLP-1 analoger) ligger humaninsulin (NPH) lavest, mens de langsomtvirkende analoger ligger på et niveau svarende til de nye tabletbehandling. GLP-1 analogerne, der er den nyeste behandlingsform, ligger højest.

Når der ses på DDD prisen, er det vigtigt at medregne behandlingseffektiviteten. Insulin regnes for den mest effektive behandling til at sænke blodsukkeret jf. guidelines og figur 1.

Prisen for humaninsulin (NPH) skal dog ses i forhold til, at denne behandling har flere bivirkninger (hypoglykæmi), ingen døgndækning samt dårligere effekt på blodsukkerreduktionen sammenlignet med langtidsvirkende insulinanaloger<sup>5</sup>. (se bilag 1)

## Insuliner fra Sanofi

Sanofi markedsfører insulinerne Insuman, Apidra og Lantus. Herudover inkluderer porteføljen også generiske antidiabetika.

Insuman Rapid, der er et hurtigtvirkende human insulin, blev introduceret i 2010, efter Actrapid blev trukket af det danske marked.

Apidra, der er en hurtigtvirkende insulinanalog, har en profil tilsvarende andre hurtigtvirkende insulinanaloger, dog er formuleringen uden zink. Apidra har imidlertid en pris identisk med humaninsulinen Insuman Rapid, hvilket gør Apidra ca. 20% billigere end andre hurtigtvirkende insulinanaloger.

Lantus, der er en insulinanalog med lang virkningstid, adskiller sig på en række punkter i forhold til tilsvarende præparat. Da DDD prisen på Lantus og lignende præparater ligger på samme niveau, vil det umiddelbart se ud som om produkterne fører til samme udgift. Ved vurdering af prisen bør det medregnes, at dosisbehovet for Lantus for en stor del af patienterne er lavere end på Levemir. I en dansk metaanalyse var gennemsnitsforbruget af Levemir således 75% højere end Lantus. Det vil sige DDD pr. effekt er lavere med Lantus, jf. bilag 1.

## Mulighederne for besparelser ved insulinbehandling er beskedne

Udgiften til medicinsk behandling af diabetes var på 640 millioner kr. i 2010<sup>2</sup>. Diabetes kostede hospitalerne 7 milliarder kr. i 2008. Det koster samfundet 86 millioner om dagen jf tal fra Diabetesforeningen<sup>6</sup>. Alt dette skal holdes op mod en overdødelighed for diabetikere på 57%<sup>6</sup>.

I de følgende beregninger fremgår den teoretiske besparelse, der kan opnås, såfremt alle patienter der initieres på langsomtvirkende og hurtigtvirkende insulin, altid behandles med humaninsulin først. Det er ligeledes beregnet, hvilken besparelse skift af patienter på hurtigtvirkende insulin til det billigste præparat kan føre til.

### Hurtigtvirkende insuliner

For de hurtigtvirkende insuliner er der 4 produkter. Insuman Rapid (humaninsulin) samt 3 insulinanaloger NovoRapid, Apidra og Humalog. Actrapid NovoLet (humaninsulin) er ikke medtaget i beregningen, da der kun er parallelimport på dette produkt, forbruget er relativt lille og prisen er højere end Insuman Rapid. Humalog er ligeledes ikke med i beregninger, da den har en høj DDD pris og lille markedsandel.

Insuman Rapid og Apidra har siden februar 2011 været prissat ens.

Ifølge ”medstat.dk” var der en tilgang af patienter på hurtigtvirkende insuliner på 1.173 personer i 2010.

Figur 7

ATCkode	Navn	Gennemsnitlig DDD(AUP) Q3/Q4 2011	Årlig omk ved 1.173 ptt
A10AB06	Apidra Solo Star	9,51	4.071.658
A10AB01	Insuman Rapid SoloStar	9,51	4.071.658
A10AB05	Novorapid FlexPen+ Flex Touch	11,01	4.713.876

Kilde: Medstat 2011.

Bruges priserne fra figur 7, vil den gennemsnitlige DDD (AUP)-pris gange antallet af nye patienter føre til en årlig besparelse på 650.000 kr., såfremt alle nye patienter startes på Insuman Rapid eller Apidra frem for det dyreste alternativ.

Såfremt alle patienter (23.500 i 2010 jfr. Medstat) i behandling med hurtigvirkende analog skiftes til Apidra, vil besparelsen blive på næsten 13 millioner kroner.

#### Langsomtvirkende insuliner

I 2010 var der en tilgang på 3.525 patienter til basalanaloger (ATC A10AE). Lægemiddelstyrelsens opgørelse fra 2010 (se figur 3) viste, at maksimalt 23,6 % af patienterne på analogerne ikke tidligere havde været i behandling med humaninsulin. Dette svarer til, at der i 2010 kun blev startet 832 patienter direkte op i en analog-behandling.

Figur 8. DDD prisen 2010

ATC kode:	Pris DDD/DKK (AUP) Q3+Q4 2011	Årlig omk ved 832 ptt
A10AC (eks humaninsulin (NPH))	9,77	2.966.935
A10AE (Lantus, Levemir)	16,62	5.047.161

Kilde: Medstat 2011.

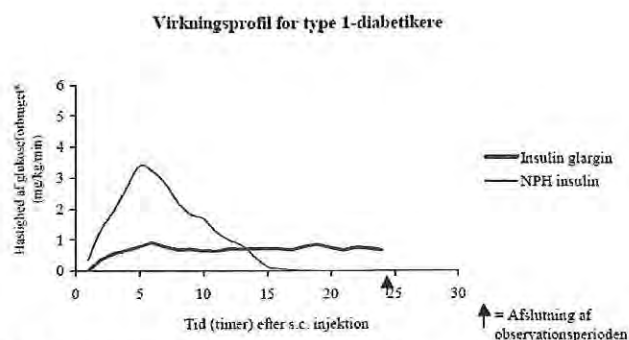
Bruges DDD-priserne fra figur 8, vil der være en merudgift på analogerne på lidt over 2 millioner kroner. Den beskedne besparelse står i kontrast til de fordele, der er for de langsomtvirkende analoger sammenlignet med humaninsulin (NPH). Besparelsen minimeres, da en del patienter alligevel skiftes til analoger, når behandlingsresultatet er utilfredsstillende eller de oplever hypoglykæmier.

Det vil sige, der maksimalt kan spares 3 millioner kroner ved at sikre, at alle nye patienter, der behandles med insulin, startes op på en humaninsulin. Denne besparelse vil være teoretisk, da der er gode grunde til, at nogle patienter startes direkte på en insulinanalog (Indikation januar 2011, side 2). Dette uddybes ikke yderligere i "Indikation", men på grund af den meget store variation i fænotyper for type 2 diabetikere vil specielt patienter med øget risiko for hypoglykæmi og compliance problemer have behov for at starte direkte op i analog behandling.

#### **Problematisk at skifte fra langtidsvirkende analoger til humaninsulin**

Modsat de hurtigvirkende analoger, er der stor forskel på langtidsvirkende insulinanaloger og humaninsulin (NPH). Insulatard og insulinanalogernes profil adskiller sig væsentligt fra hinanden. Insulatards insulinprofil har peak efter ca. 5 timer, mens virkningen varer ca. 15 timer. Lantus' profil er jævn og har en virkningvarighed på 24 timer (jf. figur 9 fra Lantus produktresumé)

Figur 9



\* den mængde glukose, der er infunderet for at holde en konstant plasmaglukosekoncentration (gennemsnitsværdi pr. time).

Kilde: Lantus produktresumé.

Et skift fra Lantus til Insulatard vil betyde, at patienten skal tage højde for den øgede koncentration af insulin i de første 12 timer (specielt efter 5 timer). Den manglende døgndækning kan betyde, at nogle patienter har behov for Insulatard to gange i døgnet (jf. Insulatards produktresumé). Et skift kan derfor ikke ske i forholdet 1:1.

Et skift vil kræve gentagne besøg hos lægen/sygeplejersken indtil dosis er titreret op til det fastlagte fastebloodsukker mål. Ydermere skal patienten være fuldt ud informeret om forskellen på insulintyperne og den øgede risiko for hypoglykæmi ved Insulatard (jf. bilag 1).

## Konklusion

Generelt følger forbruget anbefalingerne i guidelines. Metformin bruges som førstevalg. Herefter vælger 27 % at behandle med SU præparater, dog er forbruget faldende. Kombinationspræparater, DPP-4 hæmmere og GLP-1 analoger har et stigende forbrug og vælges som 2.valg efter metformin. Insulinbehandling vælges på et senere tidspunkt. Forbruget af analoger er aftagende og antallet af nye patienter faldt til niveauet fra før, de fik generelt tilskud.

Analogerne har nogle veldokumenterede fordele i forhold til humaninsulin, specielt når det drejer sig om hypoglykæmi. Observationelle studier viser ligeledes, at der opnås bedre reduktion i HbA1c med analoger vs. langtidsvirkende humaninsulin.

I forhold til de langtidsvirkende analoger er der nogle forskelle mellem Lantus og Levemir. Lantus har færre injektioner og mindre antal doser, hvilket giver besparelser med Lantus i forhold til Levemir.

De nyeste guidelines anbefaler individuel behandling og mål for patienterne. Det er derfor ikke muligt at pege på én insulintype eller insulinregime som værende bedste til alle patienter. Insulin vurderes til at have den bedste effekt i forhold til at sænke blodsukkeret.

Væksten i insulinforbruget er mindre end væksten af diabetespatienter. Indenfor de langtidsvirkende insuliner har væksten været størst for analogerne sammenlignet med humaninsulin. Væksten er dog aftagende og på niveau med væksten før det generelle tilskud.



Prisen for analogerne i DDD er stabil og ligger på mellemniveau i forhold til de nyere behandlinger (DDP-4 hæmmer, GLP-1 analoger samt kombinationsbehandlingen).

Det er ressourcekrævende at skifte en patient fra en langsomtvirkende insulintype til en anden, da profilerne er forskellige. De besparelser er minimale i forhold til den samlede udgift. Indenfor de hurtigtvirkende insuliner er profilerne næsten identiske, hvorfor skift mellem de forskellige præparater er mindre problematisk, og her kan der være en besparelse.

Ud fra disse betragtninger foreligger der ikke et u hensigtsmæssigt forbrug af insulinanaloger i Danmark, og Sanofi mener, at tilskudsreglerne fortsat skal sikre, at de gældende guidelines kan følges.

---

<sup>1</sup>Tal på diabetes 1996-2010, Sundhedsstyrelsen 2011 ([www.sundhedsstyrelsen.dk](http://www.sundhedsstyrelsen.dk))

<sup>2</sup>[www.medstat.dk](http://www.medstat.dk) 2011

<sup>3</sup>Snorgaard et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes ([www.irf.dk](http://www.irf.dk), vejledninger, guidelines type 2- diabetes, april 2011)

<sup>4</sup>Polyfarmaci i diabetesbehandlingen tabel 1. Forbrugsanalyse Lægemiddelstyrelsen 13. august 2010 ([www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk))

<sup>5</sup>Gordon M et al. Int J Clin Pract, Nov 2010, 64, 12, 1609–1618 og Quinzler R et al. Int J Clin Pract, Dec 2011,50, 24-32

<sup>6</sup>[www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk) diabetes i Danmark. 02.02.2012