

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2020100235 (LMST)  
Sagsnr. 2020113319 (MTN)  
Den 17. februar 2021

## Medicintilskudsnetts indstilling – Trulicity 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg

Eli Lilly Danmark A/S har den 29. september 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Trulicity i styrkerne 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg til følgende klausul:

*”Patienter med diabetes mellitus type 2;*

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

Trulicity indeholder GLP-1 receptoragonisten dulaglutid og er markedsført i styrkerne 0,75 mg og 1,5 mg (sidstnævnte med generelt klausuleret tilskud til ovenstående klausul). Styrkerne 3,0 mg og 4,5 mg er ikke markedsført.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 15. december 2020.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Trulicity

(injektionsvæske, opløsning, med indhold af dulaglutid i fyldt pen i styrkerne 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg)

ikke får generelt klausuleret tilskud.

### Godkendt indikation

Trulicity er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

- som monoterapi, hvor behandling med metformin ikke er tilrådelig pga. intolerans eller kontraindikationer.
- i tillæg med andre lægemidler til behandling af diabetes.

### Dosering

#### Monoterapi

Den anbefalede dosis er 0,75 mg en gang ugentligt.

#### Tillægsbehandling

Den anbefalede dosis er 1,5 mg en gang ugentligt.

Hos potentielt sårbare populationer kan 0,75 mg ugentligt overvejes som startdosis.

For yderligere glykæmisk kontrol:

- 1,5 mg dosis kan øges efter mindst 4 uger til 3 mg én gang ugentligt.
- 3 mg dosis kan øges efter mindst 4 uger til 4,5 mg én gang ugentligt.

Den maksimale dosis er 4,5 mg én gang ugentligt.<sup>1</sup>

## Behandlingsvejledninger

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

DSAM og DES anbefaler metformin som 1. valg ved behandling af type 2-diabetes i tillæg til livsstilsændringer. Tåles metformin ikke, for eksempel på grund af gastrointestinale bivirkninger, anbefaler DSAM og DES, at anvende 2. valg, herunder DDP-4-hæmmere, sulfonylurinstoffer, SGLT-2-hæmmere, GLP-1 receptoragonister, basal insulin eller eventuelt pioglitazon.<sup>2,3,4</sup>

Ifølge DSAM og DES resulterer behandling med GLP-1 receptoragonister i en klinisk relevant sænkning af HbA1c og lægemidlerne er mulige 2. valg i tillæg til metformin ved utilstrækkelig effekt af metformin i monoterapi.<sup>2,3,4</sup> For patienter med etableret hjertekarsygdom anbefaler selskaberne, at det overvejes at tillægge en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1 receptoragonist, hvor liraglutid foretrækkes, som 2. valg til at sænke blodglucoseniveauet hos patienten. DSAM og DES angiver, at effekten er størst for liraglutid, dulaglutid og semaglutid.<sup>2</sup> Videre angiver selskaberne, at GLP-1 receptoragonisterne har en lidt større effekt på HbA1c end SGLT-2-hæmmere, DPP-4-hæmmere og SU. Dulaglutid 3,0 mg og 4,5 mg er ikke specifikt nævnt i DSAM og DES' anbefalinger.<sup>2,3,4</sup>

## IRF

Ifølge Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) nationale rekommandationsliste *Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes*<sup>5</sup> fra 2020 anbefales dulaglutid, exenatid og semaglutid (subkutan) doseret ugentligt, samt liraglutid og oral semaglutid doseret dagligt til behandling af type 2-diabetes. IRF angiver, at GLP-1 receptoragonister i tillæg til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling medfører en klinisk relevant sænkning af HbA1c. Dulaglutid 3,0 mg og 4,5 mg er ikke specifikt nævnt på IRF's rekommandationsliste.<sup>5</sup>

## Studier af Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg

AWARD-11 studiet<sup>1,6,a</sup>, et 52-ugers randomiseret studie, undersøgte effekten og sikkerheden af Trulicity 3,0 mg/uge og 4,5 mg/uge sammenlignet med Trulicity 1,5 mg/uge hos patienter med type-2 diabetes i metformin-monoterapi og som er utilstrækkeligt kontrolleret (HbA1c  $\geq 7,5\%$  og  $\leq 11,0\%$ ). Andre vigtige inklusionskriterier var stabil dosis metformin i mindst 3 måneder, stabil kropsvægt samt BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>1,6,a</sup>

Det primære endepunkt var ændring i HbA1c fra baseline til efter 36 uger. Sekundære endepunkter var ændring i kropsvægt fra baseline til efter 36 uger, andelen af patienter som opnår målet HbA1c  $< 7,0\%$  efter 36 uger samt ændring fra baseline i faste blodglukose (FBG) efter 36 uger. Det primære og de sekundære endepunkter blev også evalueret efter 52 uger.<sup>1,6,a</sup>

Efter både 36 uger og 52 uger, var både Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg bedre end Trulicity 1,5 mg til at sænke HbA1c (nettogevinsten i forhold til Trulicity 1,5 mg var hhv. -0,18% og -0,34% efter 36 uger) samt legemsvægt (nettogevinsten i forhold til Trulicity 1,5 mg var hhv. -0,9 kg og -1,6 kg efter 36 uger). En større andel af patienterne på Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg nåede HbA1c-mål på  $< 7,0\%$  eller  $\leq 6,5\%$  efter 36 uger (hhv. 64,7% og 71,5% versus 57% for Trulicity 1,5 mg).<sup>1,6,a</sup>

AWARD-11 studiet viste en tendens til flere behandlingsrelaterede bivirkninger, primært gastrointestinale bivirkninger såsom kvalme, diarré og opkastning, ved stigende dosering af Trulicity.<sup>1,6,a</sup>

I produktresumeeet for Trulicity<sup>1</sup> angives, at sikkerhedsprofilen hos patienter behandlet med dulaglutid 3 mg og 4,5 mg én gang ugentligt er i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for dulaglutid 0,75 mg og 1,5 mg én gang ugentligt.

<sup>a</sup> AWARD-11 studiet er omtalt i dossier vedlagt ansøgningen.

## Pris og behandlingsalternativer

Prisen per daglig dosis for Trulicity 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg er højere end prisen for Trulicity 1,5 mg, samt for lægemidler med indhold af semaglutid og exenatid.

**Table 1. Markedsførte lægemidler klassificeret under ATC-lægemiddelgruppe A10BJ (GLP-1 receptoragonister).**

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Dulaglutid, injektionsvæske i fyldt pen 0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg og 4,5 mg (Trulicity <sup>1</sup> )	Behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion <ul style="list-style-type: none"> <li>som monoterapi, hvor behandling med metformin ikke er tilrådelig pga. intolerance eller kontraindikationer [0,75 mg].</li> <li>i tillæg med andre lægemidler til behandling af diabetes [1,5 mg, 3,0 mg og 4,5 mg].</li> </ul>	<u>0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg</u> Intet tilskud  <u>1,5 mg</u> Generelt klausuleret tilskud til <i>patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.</i>	<u>0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg</u> ■ <u>1,5 mg</u> 31,52
Exenatid 2 mg Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension, pen (Bydureon <sup>7</sup> )	Behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne på 18 år og derover, for at forbedre den glykæmiske kontrol ved kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder basal insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.	<u>Exenatid, liraglutid og semaglutid</u> Generelt klausuleret tilskud til samme tilskudsklausul som Trulicity 1,5 mg	<u>2 mg</u> 33,82
Exenatid 5 µg, 10 µg Injektionsvæske i fyldt pen (Byetta <sup>8</sup> )	Behandling af type 2-diabetes mellitus i kombination med: <ul style="list-style-type: none"> <li>metformin</li> <li>sulfonylurinstoffer</li> <li>thiazolidindioner</li> <li>metformin og sulfonylurinstof</li> <li>metformin og thiazolidindion</li> </ul> til voksne, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved den maksimalt tolererede dosis for disse orale behandlinger. Tillægsbehandling til basal insulin med eller uden metformin og/eller pioglitazon hos voksne, som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol med disse lægemidler.		<u>5 µg</u> 34,37  <u>10 µg</u> 34,32
Liraglutid 6 mg/ml Injektionsvæske i fyldt pen (Victoza <sup>9</sup> )	Som et supplement til kost og motion til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret <ul style="list-style-type: none"> <li>som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer</li> </ul>		<u>6 mg/ml</u> 46,56-47,64
Semaglutid 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg Injektionsvæske i fyldt pen (Ozempic <sup>10</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.</li> </ul>		<u>0,25 mg</u> 31,11  <u>0,5 mg</u> 35,04  <u>1,0 mg</u> 34,42

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Semaglutid 3 mg, 7 mg, 14 mg filmovertrukne tabletter (Rybelsus <sup>11</sup> )			<u>3 mg, 7 mg, 14 mg</u> 34,86

\*Tilskudspris i takstperioden 30. november 2020 til 14. december 2020.

## Begrundelse

Vi indstiller, at Trulicity i styrkerne 0,75 mg, 3,0 mg og 4,5 mg *ikke* får generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul:

*"Patienter med diabetes mellitus type 2;*

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

### Trulicity 0,75 mg

Trulicity 0,75 mg er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> indiceret til monoterapi og kan derudover overvejes som startdosis ved tillægsbehandling hos potentielt sårbare populationer.

Anvendelsen af Trulicity 0,75 mg i monoterapi er ikke omfattet af den foreslåede tilskudsklausul. Vi vurderer, at prisen for Trulicity 0,75 mg ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi ved anvendelse i monoterapi. I vores vurdering lægger vi vægt på, at DES og DSAM anbefaler DDP-4-hæmmere, sulfonylurinstoffer, SGLT-2-hæmmere, GLP-1 receptoragonister, basal insulin eller eventuelt pioglitazon som mulige behandlingsalternativer, hvis metformin ikke tåles.<sup>2,3,4</sup> Efter vores vurdering bør patienter, som ikke tåler metformin, for eksempel på grund af gastrointestinale bivirkninger, tilbydes behandling med et lægemiddel fra de billigere lægemiddelgrupper. Vi vurderer på denne baggrund, at det ikke vil være rationelt at behandle med Trulicity 0,75 mg i monoterapi.

For så vidt angår anvendelsen af Trulicity 0,75 mg som startdosis ved tillægsbehandling hos potentielt sårbare populationer begrundes vores indstilling med, at Trulicity 0,75 mg efter vores vurdering ikke har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. I vores vurdering lægger vi vægt på, at det ikke fremgår af produktresumeeet, hvilke patienter, der kan være omfattet af denne del af indikationen for Trulicity 0,75 mg. Vi lægger endvidere vægt på, at DES og DSAM ikke har anbefalinger om anvendelsen af dulaglutid i styrken 0,75 mg som startdosis ved tillægsbehandling i deres behandlingsvejledninger.<sup>2,3,4</sup>

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke Trulicity 0,75 mg opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

### Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg

Vi begrundes vores indstilling med, at prisen for Trulicity i styrkerne 3,0 mg og 4,5 mg ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for personer omfattet af klausulen.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsprisen på [REDACTED] kr. per daglig dosis for Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg er væsentligt højere end for Trulicity 1,5 mg og andre GLP-1 receptoragonister, herunder semaglutid.

Vi lægger endvidere vægt på, at der i AWARD-11 studiet<sup>1,6,b</sup> er påvist en forbedring af værdierne for HgbA1c på 0,18% og 0,34% ved behandling med Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg sammenlignet med behandling med Trulicity 1,5 mg. Vi mener, at denne forbedring er af en mindre størrelsesorden og vi vurderer derfor, at den ikke står i et rimeligt forhold til den højere behandlingspris. Efter vores vurdering er det derfor ikke rationelt at behandle med Trulicity 3,0 mg eller 4,5 mg frem for Trulicity 1,5 mg.

<sup>b</sup> AWARD-11 studiet er omtalt i dossier vedlagt ansøgningen.

Vi finder endvidere, at der ikke er behandlingsmæssige fordele ved behandling med Trulicity i styrkerne 3,0 mg og 4,5 mg sammenlignet med lægemidler med indhold af semaglutid, der står i et rimeligt forhold til den højere pris. Der er ikke foretaget direkte sammenlignende studier mellem disse lægemidler. Vi lægger vægt på, at DSAM, DES<sup>2,3,4</sup> og IRF<sup>5</sup> anbefaler, at lægemidler med indhold af dulaglutid og semaglutid ligeværdigt kan anvendes som glukosesænkende farmakologisk behandling til patienter med type 2-diabetes i tillæg til metformin.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke Trulicity 3,0 mg og 4,5 mg opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

- <sup>1</sup> Produktresumé for Trulicity 0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg og 4,5 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 19. december 2014. Opdateret 1. februar 2021. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>2</sup> Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab. Guidelines for type 2-diabetes – Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. 2018 Revision. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
- <sup>3</sup> Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. 2019. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
- <sup>4</sup> Type 2-diabetes – Opfølgning og behandling. Klinisk vejledning for Almen Praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2019. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/type2/?mode=visKapitel&cid=1287&gotoChapter=1287>
- <sup>5</sup> Indsatser for Rational Farmakoterapi (IRF). Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen. 2020. Version 2.0. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes- version-2\\_0 - 2020 .ashx?la=da&hash=3AD845688E187D3E4ED2F7211F7AE197DAD8A403](https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes- version-2_0 - 2020 .ashx?la=da&hash=3AD845688E187D3E4ED2F7211F7AE197DAD8A403)
- <sup>6</sup> Cox D, Zhuoxin Y, Boye K, et al. Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with investigational dulaglutide doses added to metformin (AWARD-11). Abstract accepted for EASD 2020.
- <sup>7</sup> Produktresumé for Bydureon 2 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 5. juli 2011. Opdateret 28. maj 2020. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>8</sup> Produktresumé for Byetta 5 mikrogram og 10 mikrogram. European Medicines Agency. Offentliggjort 25. juni 2009. Opdateret 5. marts 2020. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>9</sup> Produktresumé for Victoza 6 mg/ml. European Medicines Agency. Offentliggjort 8. juli 2009. Opdateret 7. november 2019. Besøgt 3. december 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>10</sup> Produktresumé for Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 21. februar 2018. Opdateret 11. januar 2021. Besøgt 1. februar 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>11</sup> Produktresumé for Rybelsus 3 mg, 7 mg og 14 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 27. maj 2020. Opdateret 21. december 2020. Besøgt 1. februar 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_da.pdf)