

4. januar 2013

## Forslag til indstilling

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

#### Baggrund og indhold

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

Denne indstilling er en samlet indstilling for alle lægemidler i ATC-gruppe A10, som er godkendt til markedsføring i Danmark, og som per den 2. januar 2013 er eller har været markedsført i Danmark.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler.

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

**Bilag B** er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke indikationer, lægemidler med indhold af det pågældende lægemiddelstof er godkendt til<sup>1</sup>, lægemiddelnavne, lægemiddelformer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus og årligt forbrug i årene 2007-2011.

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

**Bilag D** er vores kommentarer til de indkomne svar på høring over vores første forslag til indstilling.

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

#### Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Sundhedsstyrelsen:

1.

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

---

<sup>1</sup> Der er tale om en sammenskrivning af den eller de godkendte indikationer for lægemidler med indhold af det pågældende lægemiddelstof og lægemiddelform/administrationsvej.

*insulin (human) (A10AB01)*  
*insulin lispro (A10AB04)*  
*insulin aspart (A10AB05)*  
*insulin glulisin (A10AB06)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.

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

*insulin (human) (A10AC01)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

3.

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

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

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

4.

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

*insulin glargin (A10AE04)*

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

Patienter med diabetes mellitus type 1 eller type 2, hvor behandling med human insulin forårsager uacceptable hypoglykæmier eller af anden årsag ikke kan anvendes samt velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til human insulin.

5.

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

*insulin detemir (A10AE05)*

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

Patienter med diabetes mellitus type 1 eller type 2, hvor behandling med human insulin og insulin glargin ikke kan anvendes samt velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til human insulin eller insulin glargin.

6.

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

*metformin (A10BA02)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

7.

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

*glibenclamid (A10BB01)*

*tolbutamid (A10BB03)*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

8.

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

*glipizid (A10BB07)*

*gliclazid (A10BB09)*

*glimepirid (A10BB12)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

9.

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

*metformin og rosiglitazon (A10BD03)*

*glimepirid og rosiglitazon (A10BD04)*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

10.

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

*metformin og sitagliptin (A10BD07)*

*metformin og vildagliptin (A10BD08)*

*metformin og linagliptin (A10BD11)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

11.

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

*acarbose (A10BF01)*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

12.

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

*rosiglitazon (A10BG02)*

*pioglitazon (A10BG03)*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

13.

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

*sitagliptin (A10BH01) filmovertrukne tabletter i styrken 100 mg*

*vildagliptin (A10BH02)*

*saxagliptin (A10BH03)*

*linagliptin (A10BH05)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

14.

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

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

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt tilskud.

15.

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

*repaglinid (A10BX02)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

16.

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

*nateglinid (A10BX03)*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

17.

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

*exenatid (A10BX04)*

*liraglutid (A10BX07)*

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

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

18.

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

*dapagliflozin (A10BX09)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

## Revurderingsforløb

Lægemiddelstyrelsen orienterede i brev af 13. juni 2005 samtlige virksomheder med markedsføringstilladelse til humane lægemidler<sup>2</sup> om, at man ville indlede revurderingsprocessen med at revurdere tilskudsstatus for lægemidler i ATC-grupperne A, C og J.

Den 22. december 2009 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside<sup>3</sup> om, at man i 2010 forventede at påbegynde revurdering af ATC-gruppe A10, antidiabetika.

Den 12. januar 2012 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside<sup>4</sup> om, at man nu ville indlede revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika.

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

Den 9. juli 2012 afgav vi vores første forslag til indstilling til tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes. Dette forslag blev sendt i høring den 10. juli 2012 med høringsfrist den 1. november 2012<sup>5</sup>. Vi modtog 9 høringssvar. Bilag D er vores kommentarer til de indkomne høringssvar.

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

---

<sup>2</sup> Med undtagelse af virksomheder med markedsføringstilladelse til lægemidler med begrænset udlevering, naturlægemidler, stærke vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler.

<sup>3</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/laegemiddelstyrelsen-begynder-revurdering-c-gruppe-n>

<sup>4</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/revurdering-af-tilskudsstatus-for-laegem-gruppe-a10.aspx>

<sup>5</sup> <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoering-over-medicintilskudsnaevnets-for-d-diabetes.aspx>

## Anbefalinger og baggrundsmateriale

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

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

Vi har endvidere inddraget følgende publikationer:

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

Vi har derudover modtaget en række bidrag og høringssvar fra interessenter. Disse kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside<sup>678</sup>.

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2007-2011 (1).

## Diabetes

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

### *Type 1-diabetes*

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

### *Type 2-diabetes*

Type 2-diabetes rammer primært voksne og udløses i mange tilfælde af en usund livsstil, og det anslås, at knap 260.000 danskere har konstateret type 2-diabetes. Dertil kommer et estimeret tal på 245.000

<sup>6</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/indkomne-bidrag-til-revurdering-af-tilsk--gruppe-a10.aspx>

<sup>7</sup> <http://www.lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/flere-indkomne-bidrag-til-revurdering-af--gruppe-a10>

<sup>8</sup> <http://lmst.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/hoeringssvar-paa-medicintilskudsnaevnets--d-diabetes>

personer, som har type 2-diabetes uden at vide det (3). Ved type 2-diabetes er der nedsat insulinfølsomhed i vævene kombineret med nedsat eller forsinket sekretion af insulin. Dette giver øget blodglukose (4).

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

## Farmakologisk behandling af diabetes

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

### *Insuliner (human insulin og analog insulin)*

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

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

### *Andre lægemidler*

- Biguanider: Metformin
- Sulfonylurinstoffer: Glibenclamid, tolbutamid, glipizid, gliclazid og glimepirid
- Alfa-glukosidase hæmmere: Acarbose
- Glitazoner: Pioglitazon og rosiglitazon<sup>9</sup>
- DPP-4-hæmmere: Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin og linagliptin
- GLP-1 analoger: Exenatid og liraglutid
- Andre: Repaglinid, nateglinid og dapagliflozin

Tal fra Lægemiddelstatistikregistret (1) viser, at ca. 214.000 personer i 2011 har indløst recept på mindst ét af lægemidlerne i ATC-gruppe A10. Heraf indløste ca. 70.000 personer recept på mindst ét insulinpræparat og ca. 173.000 personer på mindst ét af de andre lægemidler.

### *Behandling med insuliner*

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

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

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

---

<sup>9</sup> Markedsføringstilladelsen til lægemidler med indhold af rosiglitazon blev suspenderet i 2010 pga. øget kardiovaskulær risiko, men rosiglitazon er fortsat formelt godkendt og medtages derfor her.

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

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

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

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

Alle insulinpræparater er rekommanderet ligeværdigt i den Nationale Rekommandationsliste, og det anføres, at der ikke er konsistente og klinisk relevante forskelle i effekten på HbA1c eller i bivirkningsprofilerne (10).

### *Behandling med andre lægemidler (type 2-diabetes)*

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

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

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

## **Overordnede synspunkter**

Det er vigtigt, at der i behandlingen af såvel type 1- som type 2-diabetes er flere behandlingsmuligheder med tilskud, så behandlingen umiddelbart kan tilpasses og justeres til den enkelte patient. Med enkelte



undtagelser, jf. nedenfor, er alle de lægemidler, der er omfattet af denne indstilling, i vekslende omfang anvendelige i behandlingen og udgør relevante behandlingsmuligheder.

For *insulinerne* er der med undtagelse af de langtidsvirkende insulinanaloger kun mindre forskelle i behandlingspriserne for de forskellige lægemidler. De langtidsvirkende insulinanaloger er derimod dyrere end NPH-insulin, og der er nu også forskel mellem behandlingsprisen for de to langtidsvirkende insulinanaloger.

Tal fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at for de personer, der i 2011 startede i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog, havde under halvdelen forinden været i behandling med NPH-insulin. Disse tal vidner om, at de langtidsvirkende insulinanaloger i stor udstrækning bliver ordineret som førstevalg som basal-insulin.

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

Som 2. valgs behandling af type 2-diabetes er der flere mulige alternativer. Behandlingspriserne varierer, men særligt GLP-1 analogerne skiller sig ud med en betydelig højere behandlingspris end de øvrige lægemidler. Tal fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at kun en fjerdedel af de personer, som i 2011 indløste recept på en GLP-1 analog, forinden havde været forsøgt behandlet med en billigere DPP-4-hæmmer.

Et lægemiddels tilskudsstatus skal understøtte rationel lægemiddelbehandling.

Baseret på behandlingsvejledningerne, de betydelige prisforskelle og forbrugsdata fra Lægemiddelstatistikregistret, anbefaler vi, at tilskuddet til de langtidsvirkende insulinanaloger og til GLP-1 analogerne klausuleres til de i klausulerne nævnte patienter. For alle andre patienter finder vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi for disse lægemidler står i et rimeligt forhold til prisen, når de stilles overfor andre sammenlignelige lægemidler.

Vi mener, at det bør være den behandlende læges beslutning ud fra en samlet vurdering af den enkelte patient, om en velbehandlet patient i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog, der ikke tidligere har været behandlet med NPH-insulin, skal skifte behandling. Dette afspejles i de foreslåede tilskudsklausuler. Tilsvarende mener vi for patienter i behandling med en GLP-1 analog, at beslutningen om et eventuelt behandlingsskifte bør bero på den behandlende læges samlede vurdering af patienten.

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

Begrundelserne uddybes i de efterfølgende afsnit.

## **Begrundelser**

Ad 1, 2, 3, 4 og 5.

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

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

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

De langtidsvirkende insulinanaloger har en langsommere indsættende effekt og en længere virkningsvarighed sammenlignet med NPH-insulin (4). En af de store problemstillinger ved insulinbehandling er risikoen for hypoglykæmi, der kan være begrænsende for at nå behandlingsmålet. Natlige tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med human insulin (NPH-insulin) kan ofte reduceres ved skift til en langtidsvirkende insulinanalog (5,6).

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

Gennem de senere år er forbruget af human insulin faldet, mens forbruget af insulinanaloger er steget. I 2011 indløste i alt ca. 70.000 personer recept på et eller flere insulinpræparater. Forbruget fordelt på de enkelte grupper af insuliner ser således ud:

- Hurtigvirkende human insulin: 6.800 personer
- Hurtigvirkende insulinanalog: 29.000 personer
- Human insulin med middellang virkningstid (NPH-insulin): 23.500 personer
- Human blandingsinsulin: 1.200 personer
- Analog blandingsinsulin: 18.000 personer
- Langtidsvirkende insulinanalog: 31.000 personer

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris for de hurtigvirkende insuliner, NPH-insulin og blandingsinsulinerne som ampul/pen er fra 8,90 kr. (human insulin, blandingsinsulin) til 13,56 kr. (insulin aspart, blandingsinsulin). Der er generelt kun mindre forskelle i behandlingspriserne mellem disse insulinpræparater i sammenlignelige lægemiddelformer. For insulin detemir er den gennemsnitlig laveste behandlingspris 18,14 – 18,79 kr. For insulin glargin er der sket en prisreduktion per 26. november 2012, så behandlingsprisen er nu 14,94 kr.

Med henvisning til de mindre forskelle i behandlingspriserne mellem de forskellige sammenlignelige lægemidler mener vi, at alle lægemidler med indhold af human insulin, insulin lispro, insulin aspart eller insulin glulisin fortsat bør have generelt tilskud.

Behandling med de langtidsvirkende insulinanaloger (insulin glargin og insulin detemir) er som nævnt dyrere end behandling med NPH-insulin (14,94 – 18,79 kr. over for 8,94 – 11,02 kr. per DDD for ampul/pen). Dertil kommer, at behandlingsprisen for insulin detemir som nævnt nu er højere end for insulin glargin. I de forskellige behandlingsvejledninger peges som før nævnt ikke på én insulintype (human eller analog) som værende mest hensigtsmæssig for alle patienter, og i den Nationale Rekommandationsliste rekommanderes human insulin og insulinanalogerne ligeværdigt. På den baggrund og med henvisning til forskellen i behandlingspris mener vi, at det er mest rationelt som udgangspunkt at anvende NPH-insulin som basal-insulin.

I 2011 indløste knap 31.000 personer recept på en langtidsvirkende insulinanalog. Heraf havde 68 % tidligere indløst recept på NPH-insulin. 5.246 personer startede i 2011 behandling med en langtidsvirkende insulinanalog. Heraf havde kun 41 % forinden indløst recept på NPH-insulin. Disse tal viser, at der er sket en udvikling mod, at flere patienter sættes i behandling med en langtidsvirkende insulinanalog uden tidligere at have været i behandling med NPH-insulin. Vi mener ikke, at denne udvikling er rationel.

På baggrund af ovenstående finder vi ikke, at insulin glargin og insulin detemir opfylder kriterierne for generelt tilskud uden klausulering, da den behandlingsmæssige værdi ikke i alle tilfælde står i et rimeligt forhold til prisen.

Der er dog flere tilfælde, hvor skift fra NPH-insulin til en langtidsvirkende insulinanalog anses for nødvendigt, fx hvis der er svære eller natlige tilfælde af hypoglykæmi ved behandling med NPH-insulin. Det kan også være tilfælde, hvor patienten opnår en bedre metabolisk regulation gennem hele døgnet og derigennem nedsætter risikoen for senkomplikationer, eller hvor patienten har manglende erkendelse af hypoglykæmi. Med henvisning til forskellene i behandlingspris mellem insulin glargin og insulin detemir mener vi, det er mest rationelt at behandle med insulin glargin, når der er behov for behandling med en langtidsvirkende insulinanalog. Vi anbefaler derfor, at insulin glargin ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 1 eller type 2, hvor behandling med human insulin forårsager uacceptable hypoglykæmier eller af anden årsag ikke kan anvendes samt velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til human insulin. For insulin detemir anbefaler vi, at tilskudsstatus ændres til generelt klausuleret tilskud til patienter med diabetes mellitus type 1 eller type 2, hvor behandling med human insulin og insulin glargin ikke kan anvendes samt velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til human insulin eller insulin glargin.

Det er vores forventning, at en del af de patienter, der i dag er i behandling med de langtidsvirkende insulinanaloger, og som ikke tidligere har været i behandling med NPH-insulin, vil kunne skifte til NPH-insulin. Tilsvarende gælder for skift fra insulin detemir til insulin glargin, for de patienter der har forsøgt behandling med NPH-insulin. Det er næppe hensigtsmæssigt, at samtlige disse patienter skal skifte behandling, da insulinbehandling er en meget individualiseret behandling, der er tilpasset den enkelte patients livsmønster, og som patienten har lært at administrere i praksis. Eventuelle problemer ved et behandlingsskifte kan få umiddelbare konsekvenser i form af fx hypoglykæmi. Vi mener derfor som før nævnt, at beslutningen om et behandlingsskifte for velbehandlede patienter bør bero på lægens samlede vurdering af forholdene omkring den enkelte patient, herunder fx erhverv. Dette afspejles i de anbefalede klausuler for begge de langtidsvirkende insulinanaloger.

I forbindelse med denne revurdering har vi modtaget en sundhedsøkonomisk analyse for insulin detemir overfor NPH-insulin. Analysen og den anvendte model er beskrevet og vurderet af Dansk Sundhedsinstitut (DSI)<sup>10</sup>. DSI konkluderer følgende:

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

<sup>10</sup> <http://lmst.dk/~media/7FEF29692BF04EDDB89CE1518F4FB3A5.ashx>

danske retningslinier for sundhedsøkonomisk evaluering af lægemidler, hvorfor DSI fortsat anbefaler, at man ikke inkluderer modelresultaterne i tilskudsnetts vurdering om tilskudsstatus.”

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

Ad 6.

### *Lægemidler med indhold af metformin*

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

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

I 2011 indløste 150.000 personer recept på metformin, hvilket er en stigning fra 90.000 personer i 2007. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for metformin er 1,36 kr.

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

Ad 7 og 8.

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

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

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

Forbruget af lægemidlerne har været faldende over de seneste år. I 2011 indløste godt 51.000 personer recept på et af lægemidlerne i gruppen, heraf 39.000 på glimepirid, 5.500 på gliclazid, 2.600 på glipizid, 800 på tolbutamid og 4.000 på glibenclamid.

De gennemsnitlig laveste behandlingspriser er fra 0,43 kr. (glimepirid) til 2,50 kr. (tolbutamid).

Som beskrevet under overordnede synspunkter anvendes metformin i dag rationelt som førstevalg til patienter med type 2-diabetes i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. På baggrund heraf samt af anbefalingen af sulfonylurinstofferne som muligt 2. valg og den lave behandlingspris mener vi,

at glipizid, gliclazid og glimepirid opfylder kriterierne for generelt tilskud og bør bevare generelt tilskud.

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

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

Ad 11.

*Lægemidler med indhold af acarbose*

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

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

Forbruget af acarbose er lavt, idet kun 350 personer indløste recept på lægemidlet i 2011. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris er 4,08 kr.

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

Ad 9 og 12.

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

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

I Guidelines for type 2-diabetes anføres, at pioglitazon kan anvendes ved udvalgte tilfælde af svær insulinresistens, samt at det er en specialistbehandling. Det skal undgås ved hjerteinsufficiens eller risiko herfor og giver vægtstigning og fordoblet risiko for frakturer (6). I den Nationale Rekommandationsliste rekommanderes pioglitazon med forbehold pga. de potentielt alvorlige bivirkninger (11). Rosiglitazon er pga. den suspenderede markedsføringstilladelse ikke omtalt.

Forbruget af pioglitazon ligger på omkring 300 personer, der indløser recept om året. Den gennemsnitlig laveste behandlingspris er 25,28 – 31,98 kr.

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

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

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

Ad 10, 13 og 14.

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

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

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

Forbruget af DPP-4-hæmmerne har været støt stigende siden markedsføringen i 2007 af det første lægemiddel i gruppen. I 2011 indløste godt 20.000 personer recept på et lægemiddel med indhold af en DPP-4-hæmmer – flest på sitagliptin, der blev markedsført først.

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris er 14,06 – 17,94 kr.

Som beskrevet under overordnede synspunkter anvendes metformin i dag rationelt som førstevalg til patienter med type 2-diabetes i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. Vi mener, at DPP-4-hæmmerne kan være en god behandlingsmulighed til patienter, som enten ikke tåler metformin eller ikke har tilstrækkelig effekt heraf. På baggrund af dette forhold sammenholdt med behandlingsprisen finder vi, at alle lægemidler med indhold af DPP-4-hæmmer (herunder kombinationslægemidler med metformin) opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 15 og 16.

*Lægemidler med indhold af repaglinid eller nateglinid*

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

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

Forbruget af repaglinid er faldet fra knap 1900 personer, der indløste recept i 2007 til 1100 personer i 2011. Den gennemsnitlig laveste behandlingspris er 6,15 kr.

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

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

Ad 17.

*Lægemedler med indhold af GLP-1 analoger - exenatid og liraglutid*

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

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

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

I 2011 indløste ca. 15.000 personer recept på et lægemiddel med indhold af en GLP-1 analog, heraf langt hovedparten på liraglutid. De gennemsnitlig laveste behandlingspriser er 32,62 – 35,54 kr.

GLP-1 analogerne er betydeligt dyrere end de andre mulige 2. valg til behandling af type 2-diabetes fx DPP-4-hæmmerne. Vi mener derfor, at behandling med GLP-1 analogerne primært bør forbeholdes de patienter, der vil have særlig gavn af disse lægemidler. Det er fx patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med forskellige andre antidiabetika, eller svært overvægtige og dysregulerede patienter. Tal fra lægemiddelstatistikregistret viser, at af de godt 15.000 patienter, der i 2011 indløste recept på en GLP-1 analog, havde 74 % ikke forinden indløst recept på en DPP-4-hæmmer. Dette mener vi ikke er rationelt, da en større andel af patienterne efter vores vurdering bør forsøges behandlet med DPP-4-hæmmer før opstart af en GLP-1 analog.

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

Ad 18.

## Lægemidler med indhold af dapagliflozin

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

Dapagliflozin blev markedsført i december 2012 og er derfor ikke omtalt i de forskellige behandlingsvejledninger. Behandlingsprisen er 15,87 kr.

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

### Afsluttende bemærkninger

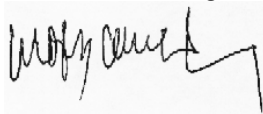
Vi har i vores drøftelser lagt vægt på, at det for den behandlende læge umiddelbart skal være muligt at sammensætte en behandling, der passer til den enkelte patient og at justere behandlingen efter behov. Diabetesbehandling - og i særlig grad insulinbehandling - er en meget individualiseret behandling,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

Ifølge indstillingen vil de fleste antidiabetika fortsat have generelt tilskud, mens de antidiabetika, som på grund af deres højere pris ikke i alle tilfælde er et rationelt valg, foreslås klausuleret til de patienter, som vil have mest gavn af behandlingen. Vi forventer, at et klausuleret tilskud ikke mindst fremadrettet kan sikre en mere rationel behandling med langtidsvirkende insulinanaloger og GLP-1 analoger.

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

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

På nævnets vegne



Mogens Laue Friis  
Formand

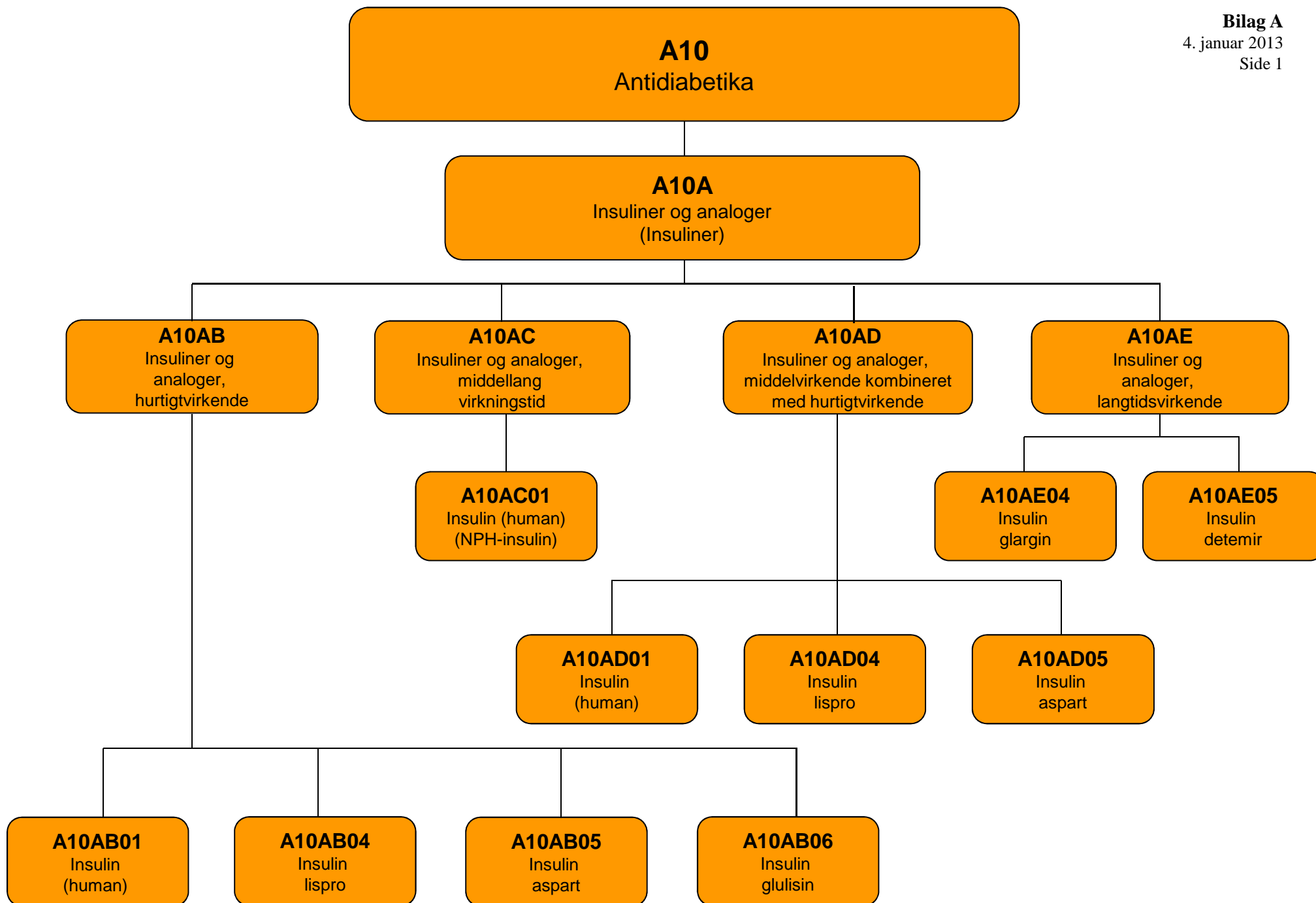


## Bilag

- A. Grafisk oversigt af 4. januar 2013 over ATC-gruppe A10, antidiabetika.
- B. Oversigt af 4. januar 2013 over antidiabetika i ATC-gruppe A10 med angivelse af de godkendte indikationer, lægemiddelnavne, lægemiddelformer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus og forbrug i perioden 2007-2011.
- C. Prisoversigt af 4. januar 2013 for antidiabetika i ATC-gruppe A10.
- D. Kommentarer til høringssvar af 4. januar 2013.

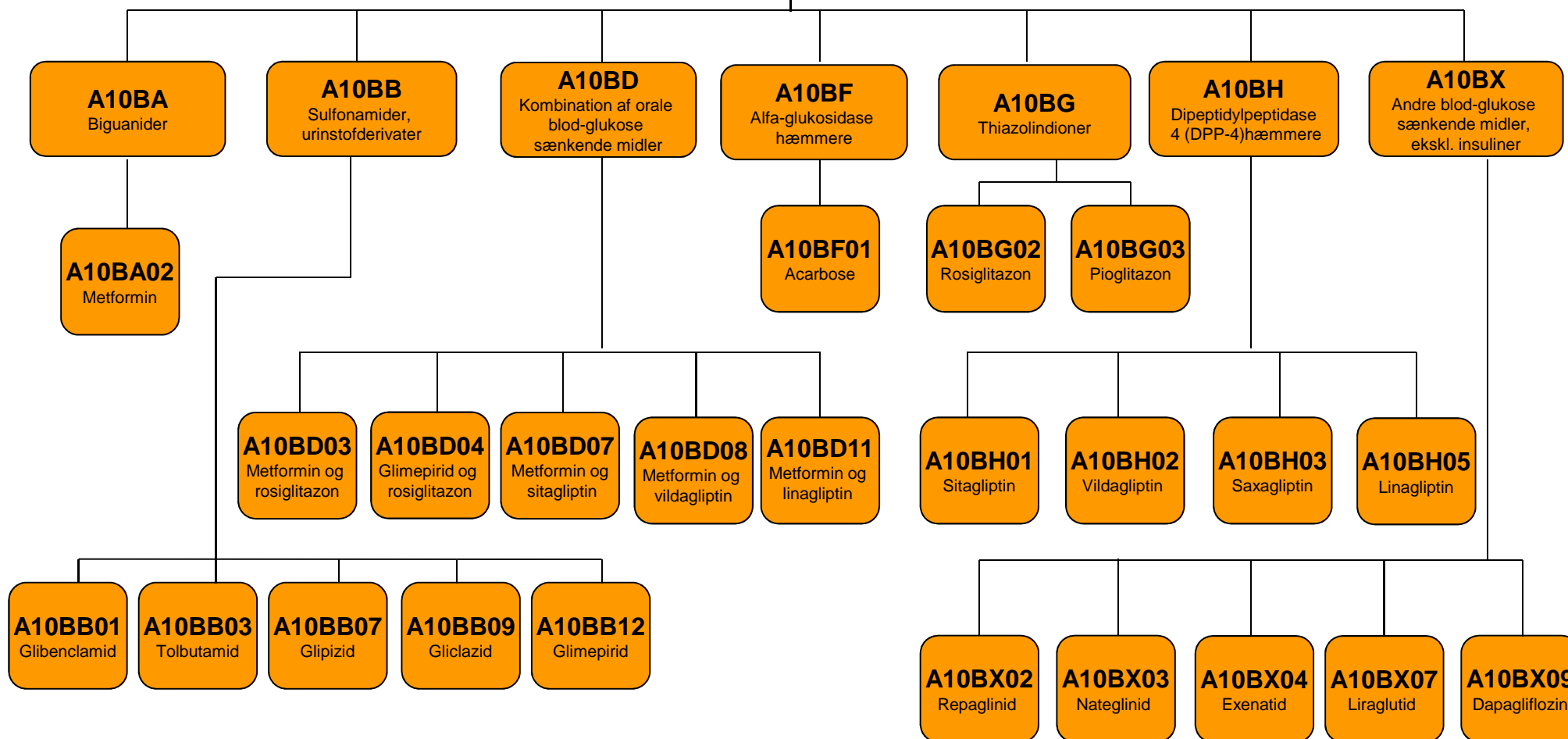
## Referencer

1. Statens Serum Institut. Lægemiddelstatistikregistret. <http://www.medstat.dk/>
2. Sundhedsstyrelsen. Kort om diabetes. <http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Diabetes.aspx>
3. Diabetesforeningen. Diabetes kort fortalt. [http://www.diabetes.dk/Rundt\\_om\\_diabetes/Diabetes\\_i\\_tal/Diabetes\\_i\\_Danmark/Diabetes\\_kort\\_fortalt.aspx](http://www.diabetes.dk/Rundt_om_diabetes/Diabetes_i_tal/Diabetes_i_Danmark/Diabetes_kort_fortalt.aspx)
4. Dansk Lægemiddel Information A/S. pro.medicin.dk. <http://pro.medicin.dk>
5. Dansk Endokrinologisk Selskab m.fl. Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes, december 2009. <http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20DM%20type%201.pdf>
6. Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Institut for Rationel Farmakoterapi. Guidelines for type 2-diabetes, april 2011. <http://www.endocrinology.dk/PDF/DiabetesFolder.pdf>
7. Dansk Endokrinologisk Selskab m.fl. Kliniske retningslinier for behandling af Børn med Type 1 og Type 2 diabetes, december 2009. <http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20Diabetes%20hos%20boern%20og%20unge.pdf>
8. Sundhedsstyrelsen. Notat vedrørende behandling med insulinpumper, 27. januar 2012. [http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Diabetes/Fokusomraader/Insulinpumper/Insulinpumper\\_27012012.ashx](http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Diabetes/Fokusomraader/Insulinpumper/Insulinpumper_27012012.ashx)
9. Dansk Selskab for Almen Medicin. Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes, oktober 2012. [http://www.dsam.dk/files/9/insulin\\_med\\_links.pdf](http://www.dsam.dk/files/9/insulin_med_links.pdf)
10. Institut for Rationel Farmakoterapi. National Rekommandationsliste, ATC-gruppe A10A – Insulin, 13. oktober 2011. [http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse\\_og\\_stofskifte/atc-gruppe\\_a10a\\_96\\_insulin\\_02.htm](http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc-gruppe_a10a_96_insulin_02.htm)
11. Institut for Rationel Farmakoterapi. National Rekommandationsliste, ATC-gruppe A10B – Andre antidiabetika, 13. oktober 2011. [http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse\\_og\\_stofskifte/atc-gruppe\\_a10b\\_96\\_andre\\_antidiabetika.htm](http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc-gruppe_a10b_96_andre_antidiabetika.htm)
12. Lægemiddelstyrelsen. Polyfarmaci i diabetesbehandlingen, 13. august 2010. [http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/Forbrugsanalyser/polypharmaci\\_diabetes.asp](http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/Forbrugsanalyser/polypharmaci_diabetes.asp)
13. Sundhedsstyrelsen. Produktresumeeer for de enkelte lægemidler. <http://www.produktresume.dk>
14. European Medicines Agency. EMA recommends new contra-indications and warnings for pioglitazon to reduce small increased risk of bladder cancer, 21 July 2011. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/07/news\\_detail\\_001311.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001311.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)



**A10**  
Antidiabetika

**A10B**  
Blod-glukose sænkende midler, ekskl. insuliner



## Lægemidler i ATC-gruppe A10, Antidiabetika

### Læsevejledning til skemaer nedenfor

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

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af lægemidlet, som per den 2. januar 2013 er eller har været markedsført.

*Godkendt indikation:* En sammenskrivning af den eller de angivne indikationer for lægemidler med indhold af det pågældende lægemiddelstof og lægemiddelform/administrationsvej, jf. de gældende produktresuméer for de enkelte lægemidler<sup>1</sup>.

*Udleveringsgruppe:* Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A, B etc." fremgår af § 63 i bekendtgørelse om recepter nr. 361 af 23. april 2012<sup>2</sup>.

*Tilskudsstatus:* Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

*Forbrug:* Antallet af personer i behandling er fra Lægemiddelstatistikregistret, jf. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk), og omfatter patienter i primærsektoren.

### A10AB - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, HURTIGTVIRKENDE

A10AB01	Insulin (human)
Lægemidler	Actrapid injektionsvæske, opløsning Actrapid injektionsvæske, opløsning, hætteglas Actrapid Novolet injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Actrapid Pen injektionsvæske, opløsning Actrapid Penfill injektionsvæske, opløsning Actrapid Penfill injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Humulin Regular injektionsvæske Insuman Rapid injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Insuman Rapid injektionsvæske, opløsning, flerdosispen Insuman Rapid SoloStar injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus. Insuman Rapid kan også anvendes til behandling af hyperglykæmisk coma og ketoacidose samt til præ-, per- og post-operativ stabilisering af patienter med diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 13.889 2008: 12.741 2009: 11.663 2010: 10.414

<sup>1</sup> <http://www.produktresume.dk>

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

	2011: 6.753
--	-------------

<b>A10AB04</b>	<b>Insulin lispro</b>
Lægemidler	Humalog injektionsvæske Humalog-Humaject injektionsvæske, opløsning Humalog KwikPen injektionsvæske Humalog Pen injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Behandling af voksne og børn med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af normal glukose homøostase. Humalog er også indiceret til initial stabilisering af diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 1.252 2008: 1.175 2009: 1.097 2010: 1.085 2011: 1.045

<b>A10AB05</b>	<b>Insulin aspart</b>
Lægemidler	Novorapid injektionsvæske, opløsning Novorapid FlexPen injektionsvæske, opløsning Novorapid Flex Touch injektionsvæske, opløsning Novorapid Novolet injektionsvæske, opløsning Novorapid Penfill injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne og unge og børn i alderen 2 til 17 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007:16.838 2008: 18.890 2009: 20.976 2010: 23.560 2011: 27.951

<b>A10AB06</b>	<b>Insulin glulisin</b>
Lægemidler	Apidra injektionsvæske, opløsning Apidra injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Apidra OptiSet injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Apidra Solo Star injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.

Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 20 2008: 212 2009: 357 2010: 446 2011: 539

#### **A10AC - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, MIDDELLANG VIRKNINGSTID**

<b>A10AC01</b>	<b>Insulin (human)</b>
Lægemidler	Humulin NPH injektionsvæske Humulin NPH KwikPen injektionsvæske Insulatard injektionsvæske, suspension Insulatard injektionsvæske, suspension, hætteglas Insulatard FlexPen injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard InnoLet injektionsvæske, suspension Insulatard InnoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Insulatard Pen injektionsvæske, suspension Insulatard Penfill injektionsvæske, suspension Insulatard Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal injektionsvæske, suspension, cylinderampul Insuman Basal injektionsvæske, suspension, flerdosispen
Godkendt indikation	Insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 35.146 2008: 32.212 2009: 28.273 2010: 25.674 2011: 23.448

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

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

	Mixtard 20 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 30 injektionsvæske, suspension, hætteglas Mixtard 30/70 injektionsvæske, suspension Mixtard 30/70 InnoLet injektionsvæske, suspension Mixtard 30/70 Pen injektionsvæske, suspension Mixtard 30/70 Penfill injektionsvæske, suspension Mixtard 30 InnoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 30 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 30 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 40/60 Pen injektionsvæske, suspension Mixtard 40/60 Penfill injektionsvæske, suspension Mixtard 40 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 40 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul Mixtard 50/50 Pen injektionsvæske, suspension Mixtard 50/50 Penfill injektionsvæske, suspension Mixtard 50 NovoLet injektionsvæske, suspension, fyldt pen Mixtard 50 Penfill injektionsvæske, suspension, cylinderampul
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 12.085 2008: 9.327 2009: 2.486 2010: 1.533 2011: 1.239

<b>A10AD04</b>	<b>Insulin lispro</b>
Lægemidler	Humalog Mix25 100 E/ml Pen injektionsvæske, suspension Humalog Mix50 100 E/ml Pen injektionsvæske, suspension Humalog Mix25 KwikPen injektionsvæske
Godkendt indikation	Behandling af patienter med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af normal glukose homøostase.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 203 2008: 181 2009: 155 2010: 123 2011: 122

<b>A10AD05</b>	<b>Insulin aspart</b>
Lægemidler	NovoMix 30 FlexPen injektionsvæske, suspension, fyldt pen NovoMix 30 Penfill, injektionsvæske, suspension NovoMix 50 FlexPen injektionsvæske, suspension, fyldt pen

	NovoMix 70 FlexPen, injektionsvæske, suspension
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 10-17 år.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 12.288 2008: 15.967 2009: 20.026 2010: 19.024 2011: 17.954

#### **A10AE - INSULINER OG ANALOGER TIL INJEKTION, LANGTIDSVIRKENDE**

<b>A10AE04</b>	<b>Insulin glargin</b>
Lægemidler	Lantus injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Lantus OptiSet injektionsvæske, opløsning, enkeltdosisbeholder Lantus Solo Star injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af voksne, unge og børn fra 6 år med insulinkrævende diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 4.770 2008: 6.921 2009: 9.564 2010: 11.742 2011: 14.007

<b>A10AE05</b>	<b>Insulin detemir</b>
Lægemidler	Levemir injektionsvæske, opløsning, cylinderampul Levemir injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen fra 2 år og opefter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 7.726 2008: 11.987 2009: 15.263 2010: 16.610 2011: 17.498



### A10BA - BIGUANIDER

A10BA02	Metformin
Lægemidler	Metformin "Actavis" filmovertrukne tabletter Metformin "Aurobindo" filmovertrukne tabletter Metformin "Bluefish" filmovertrukne tabletter Metformin "Orifarm" filmovertrukne tabletter Metformin "Pfizer" filmovertrukne tabletter Metformin "Sandoz" filmovertrukne tabletter Metformin "Stada" filmovertrukne tabletter Metformin "Teva" filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type-2 diabetes mellitus, især hos overvægtige patienter, når diætstyring og motion alene ikke resulterer i tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Hos voksne kan metformin anvendes som monoterapi eller i kombination med andre orale antidiabetiske midler eller med insulin. Hos børn fra 10 år og unge, kan metformin anvendes som monoterapi eller i kombination med insulin. En reduktion i diabetiske komplikationer er blevet vist hos voksne overvægtige type 2-diabetiske patienter behandlet med metformin som førstevalgsbehandling efter diætsvigt.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 89.737 2008: 103.364 2009: 117.594 2010: 132.730 2011: 150.282

### A10BB - SULFONAMIDER, URINSTOFDERIVATER

A10BB01	Glibenclamid
Lægemidler	Hexaglucon tabletter
Godkendt indikation	Stabil, ikke-insulinkrævende diabetes mellitus, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 7.554 2008: 6.647 2009: 5.761 2010: 4.825 2011: 3.962

<b>A10BB03</b>	<b>Tolbutamid</b>
Lægemidler	Arcosal tabletter
Godkendt indikation	Stabil, ikke insulinkrævende diabetes mellitus, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 1.767 2008: 1.457 2009: 1.237 2010: 1.036 2011: 835

<b>A10BB07</b>	<b>Glipizid</b>
Lægemidler	Glibenese tabletter Mindiab tabletter Minodiab tabletter
Godkendt indikation	Stabil type 2-diabetes, hvor kostregulering ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 4.850 2008: 4.301 2009: 3.729 2010: 3.222 2011: 2.605

<b>A10BB09</b>	<b>Gliclazid</b>
Lægemidler	Diamicon Uno tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "2care4" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "A-Pharma" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Krka" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Stada" tabletter med modificeret udløsning Gliclazid "Teva" tabletter med modificeret udløsning
Godkendt indikation	Ikke-insulinkrævende diabetes (type 2) hos voksne, når kostomlægning, motion og vægtreduktion alene ikke er tilstrækkeligt til at genoprette blod-sukkerbalancen.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 7.009 2008: 6.793 2009: 6.386 2010: 5.956 2011: 5.512

<b>A10BB12</b>	<b>Glimepirid</b>
Lægemidler	Amaryl tabletter Glimepirid "1A Farma" tabletter Glimepirid "Actavis" tabletter Glimepirid "BMM Pharma" tabletter Glimepirid "KRKA" tabletter Glimepirid "Sandoz" tabletter Glimepirid "Stada" tabletter Glimepirid "Teva" tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus, hvor kostregulering, motion og vægtreduktion alene ikke er tilstrækkelig.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 43.821 2008: 44.243 2009: 43.282 2010: 42.217 2011: 39.186

#### **A10BD - KOMBINATION AF ORALE BLOD-GLUKOSE SÆNKENDE MIDLER**

<b>A10BD03</b>	<b>Metformin og rosiglitazon</b> Markedsføringstilladelsen er suspenderet
Lægemidler	Avandamet filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, særligt hos overvægtige patienter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimale tolererede dosis af oral metformin alene</li> <li>• som oral triple-kombinationsbehandling med et sulfonylurinstof hos patienter med insufficient glykæmisk kontrol trods oral kombinationsbehandling med maksimalt tolereret dosis af metformin og sulfonylurinstof.</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 3.744 2008: 3.273 2009: 2.915 2010: 2.441 2011: 85

<b>A10BD04</b>	<b>Glimepirid og rosiglitazon</b> Markedsføringstilladelsen er suspenderet
Lægemidler	Avaglim filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved optimal dosis af sulfonylurinstof som monoterapi, og hvor metformin er uegnet på grund af kontraindikation eller intolerance.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 12 2008: 14 2009: 18 2010: 14 2011: 0

<b>A10BD07</b>	<b>Metformin og sitagliptin</b>
Lægemidler	Janumet filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til patienter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene eller hos de patienter, som allerede er i behandling med en kombination af sitagliptin og metformin.</li> <li>• som supplement til diæt og motion i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. triple kombinationsbehandling) hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og sulfonylurinstof.</li> <li>• som triple kombinationsbehandling sammen med en peroxisom proliferatoraktiveret receptor-gamma (PPAR<math>\gamma</math>)-agonist (dvs et glitazon) som supplement til diæt og motion hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og en PPAR<math>\gamma</math>-agonist.</li> <li>• som tillægsbehandling til insulin (dvs. triple kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter, når stabil dosering af insulin og metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 519 (Markedsført d. 11.08. 2008) 2009: 1.904 2010: 3.093 2011: 4.274

<b>A10BD08</b>	<b>Metformin og vildagliptin</b>
Lægemidler	Eucreas filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling af patienter med type 2-diabetes mellitus, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med den maksimalt tolererede dosis oral metformin, eller som allerede behandles med kombinationen af vildagliptin og metformin i form af separate tabletter.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 410 (Markedsført d. 21.04. 2008) 2009: 1.769 2010: 3.668 2011: 5.370

<b>A10BD11</b>	<b>Metformin og linagliptin</b>
Lægemidler	Jentaducto filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Behandling til voksne patienter med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• som supplement til diæt og motion til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på deres maksimalt tolererede dosis metformin alene, eller hos de patienter, der allerede er i behandling med en kombination af linagliptin og metformin.</li> <li>• i kombination med et sulfonylurinstof (dvs. triple kombinationsbehandling) som supplement til diæt og motion hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på deres maksimalt tolererede dosis metformin og et sulfonylurinstof.</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført d. 01.10.2012

#### **A10BF - ALFA-GLUKOSIDASE HÆMMERE**

<b>A10BF01</b>	<b>Acarbose</b>
Lægemidler	Glucobay tabletter
Godkendt indikation	Diabetes mellitus.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 615 2008: 567 2009: 478 2010: 416

	2011: 351
--	-----------

### A10BG - THIAZOLINDIONER

<b>A10BG02</b>	<b>Rosiglitazon</b> Markedsføringstilladelsen er suspenderet
Lægemidler	Avandia filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Behandling af type 2-diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> <li>– til voksne (særligt overvægtige voksne), som er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og ved motion, og for hvem metformin er et uhensigtsmæssigt behandlingsvalg på grund af kontraindikationer eller intolerans.</li> </ul> </li> <li>• som kombinationsbehandling <ul style="list-style-type: none"> <li>– med metformin, til voksne (særligt overvægtige voksne) med insufficient glykæmisk kontrol trods maksimal tolereret dosis af monoterapi med metformin.</li> <li>– et sulfonylurinstof (SU), kun til voksne med insufficient glykæmisk kontrol trods monoterapi med et sulfonylurinstof, og som har udvist intolerance over for metformin eller for hvem metformin er kontraindiceret.</li> </ul> </li> <li>• som triple-kombinationsbehandling med <ul style="list-style-type: none"> <li>– metformin og et sulfonylurinstof, til voksne (særligt overvægtige voksne) med insufficient glykæmisk kontrol trods kombinationsbehandling</li> </ul> </li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 1.265 2008: 1.021 2009: 936 2010: 851 2011: 0

<b>A10BG03</b>	<b>Pioglitazon</b>
Lægemidler	Actos tabletter Pioglitazon "Orion" tabletter
Godkendt indikation	<p>Behandling af type 2-diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• som monoterapi: <ul style="list-style-type: none"> <li>– hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret via diæt og motion, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.</li> </ul> </li> <li>• som oral kombinationsbehandling, sammen med <ul style="list-style-type: none"> <li>– metformin hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi på</li> </ul> </li> </ul>

	<p>trods af maksimalt tolereret metformindosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– sulfonylurinstof hos voksne patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med sulfonylurinstof på trods af maksimalt tolereret sulfonylurinstofdosis; dog kun hos patienter, der udviser intolerans over for metformin, eller for hvem metformin er kontraindiceret.</li> <li>• som triple oral kombinationsbehandling, sammen med <ul style="list-style-type: none"> <li>– metformin og sulfonylurinstof hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af oral kombinationsbehandling med to præparater.</li> </ul> </li> </ul> <p>Pioglitazon er også indiceret til kombinationsbehandling med insulin hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus, der har utilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin, og for hvem metformin er u hensigtsmæssig på grund af kontraindikationer eller intolerans.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	<p>2007: 322</p> <p>2008: 351</p> <p>2009: 381</p> <p>2010: 253</p> <p>2011: 309</p>

#### **A10BH - DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4 (DPP-4) HÆMMERE**

<b>A10BH01</b>	<b>Sitagliptin</b>
Lægemidler	Januvia tabletter
Godkendt indikation	<p>Til voksne patienter med type 2-diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> <li>– hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. kontraindikationer eller intolerance.</li> </ul> </li> <li>• som dual oral behandling med <ul style="list-style-type: none"> <li>– metformin, i de tilfælde hvor diæt og motion plus metformin alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> <li>– et sulfonylurinstof, når diæt og motion plus maksimal tolereret dosis af et sulfonylurinstof alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol, og når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. af kontraindikationer eller intolerance.</li> <li>– en peroxisom proliferator-aktiveret receptor-gamma (PPAR<math>\gamma</math>)-agonist (dvs. et glitazon), når anvendelse af en PPAR<math>\gamma</math>-agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus PPAR<math>\gamma</math>-agonisten alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> </ul> </li> <li>• som triple oral behandling med <ul style="list-style-type: none"> <li>– et sulfonylurinstof og metformin, når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> <li>– en PPAR<math>\gamma</math>-agonist og metformin, når anvendelse af en PPAR<math>\gamma</math>-</li> </ul> </li> </ul>

	agonist er hensigtsmæssig, og når diæt og motion plus dual behandling med disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Sitagliptin er også indiceret som tillægsbehandling til insulin (med eller uden metformin), når diæt og motion plus stabil dosering af insulin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	100 mg: generelt tilskud 25 og 50 mg: ikke generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 2.301 (Markedsført d. 23.04.2007) 2008: 6.262 2009: 7.193 2010: 8.226 2011: 9.227

<b>A10BH02</b>	<b>Vildagliptin</b>
Lægemidler	Galvus tabletter
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• som monoterapi <ul style="list-style-type: none"> <li>– hos patienter, som er utilstrækkeligt kontrolleret med diæt og motion alene, og for hvem metformin ikke er egnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.</li> </ul> </li> <li>• som oral terapi kombineret med <ul style="list-style-type: none"> <li>– metformin hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi trods af maksimalt tolereret dosis metformin.</li> <li>– et sulfonylurinstof hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af maksimalt tolereret dosis sulfonylurinstof, og til hvem metformin ikke er egnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.</li> <li>– et glitazon hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol, og til hvem et glitazon er egnet.</li> </ul> </li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2008: 63 (Markedsført d. 21.04. 2008) 2009: 487 2010: 976 2011: 1.350

<b>A10BH03</b>	<b>Saxagliptin</b>
Lægemidler	Onglyza filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter, der er 18 år eller ældre, med type 2-diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• i kombination med metformin, når metformin sammen med motion og diæt ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• i kombination med sulfonylurinstof, når sulfonylurinstof sammen med motion og diæt ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af metformin ikke anses for velegnet.</li> <li>• i kombination med thiazolidindion, når thiazolidindion sammen med motion og diæt ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af thiazolidindion anses for at være hensigtsmæssig.</li> <li>• i kombination med insulin (med eller uden metformin), når dette alene sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2009: 32 (Markedsført d. 02.11.2009). 2010: 808 2011: 1.414

<b>A10BH05</b>	<b>Linagliptin</b>
Lægemidler	Trajenta filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus:</p> <p>som monoterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• til patienter, der ikke er tilstrækkelig kontrolleret med diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssig pga intolerans eller kontraindiceret pga nedsat nyrefunktion.</li> </ul> <p>som kombinationsterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• i kombination med metformin, når metformin sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> <li>• i kombination med et sulfonylurinstof og metformin, når disse præparater sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2011: 42 (Markedsført d. 03.10.2011)

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

<b>A10BX02</b>	<b>Repaglinid</b>
Lægemidler	NovoNorm tabletter
Godkendt indikation	Behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, hvis hyperglykæmi ikke længere kan kontrolleres tilfredsstillende med diæt, vægttab og motion.

	Repaglinid kan også bruges i kombination med metformin til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilfredsstillende kontrolleret med metformin alene. Behandlingen bør påbegyndes som et tillæg til diæt og motion for at sænke blodglucose i forbindelse med måltiderne.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 1.878 2008: 1.724 2009: 1.509 2010: 1.349 2011: 1.121

<b>A10BX03</b>	<b>Nateglinid</b>
Lægemidler	Starlix filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Som kombinationsbehandling med metformin til patienter med utilstrækkelig kontrolleret type 2 diabetes på trods af en maksimal tolerabel dosis af metformin alene.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført frem til 10.05.2004

<b>A10BX04</b>	<b>Exenatid</b>
Lægemidler	Byetta injektionsvæske, opløsning, fyldt pen Bydureon pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
Godkendt indikation	Behandling af type 2-diabetes mellitus i kombination med: <ul style="list-style-type: none"> <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.  Byetta er også indiceret som tillægsbehandling til basal insulin med eller uden metformin og/eller pioglitazon hos voksne, som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol med disse lægemidler.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 178 (Markedsført d. 23.04. 2007) 2008: 1.184 2009: 1.848

	2010: 1.066 2011: 565
--	--------------------------

<b>A10BX07</b>	<b>Liraglutid</b>
Lægemidler	Victoza injektionsvæske, opløsning, fyldt pen
Godkendt indikation	Behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus med det formål at opnå glykæmisk kontrol. I kombination med: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformin eller sulfonylurinstof til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af maksimal tolereret dosis ved monoterapi med metformin eller sulfonylurinstof.</li> <li>• metformin og sulfonylurinstof eller metformin og et thiazolidinedion til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af kombinationsterapi med to stoffer.</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	2009: 1.619 (Markedsført d. 27.07. 2009) 2010: 9.404 2011: 14.711

<b>A10BX09</b>	<b>Dapagliflozin</b>
Lægemidler	Forxiga filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Indiceret til voksne personer på 18 år eller ældre med type 2-diabetes mellitus for at forbedre den glykæmiske kontrol, som: <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapi: når diæt og motion alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter, hvor anvendelse af metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance.</li> <li>• tillægsbehandling (kombinationsbehandling): i kombination med andre glukosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende tilgængelige data om forskellige kombinationer).</li> </ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug - antal personer i behandling	Markedsført d. 10.12.2012

## Prisoversigt for antidiabetika i ATC-gruppe A10

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

Gennemsnitlig laveste behandlingspris, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 1/10-2012 til 10/12-2012)  
Pris for insulin glargin er pr. 19. december 2012, da der er sket prisreduktion i perioden.

1. ATC	2. Lægemedelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis <sup>1</sup>	4. Lægemedelform form	5. Styrke(r)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris (per døgn) (kr.)
<b>A10AB Insuliner og analoger til injektion, hurtigvirkende</b>						
A10AB01	Insulin (human)	40 IE <sup>2,7</sup>	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,21	6,48
		40 IE <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 IE/ml	22,48 24,53	8,99 9,81
A10AB04	Insulin lispro	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,33	10,13
		40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	26,36 30,77	10,54 12,31
A10AB05	Insulin aspart	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,41	10,16
		40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	27,45 32,58	10,98 13,03
A10AB06	Insulin glulisin	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, hætteglas	100 E/ml	25,41	10,16
		40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	24,53 24,53	9,81 9,81
<b>A10AC Insuliner og analoger til injektion, middellang virkningstid</b>						
A10AC01	Insulin (human)	40 IE <sup>2,7</sup>	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,21	6,48
	(NPH-insulin)	40 IE <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 IE/ml	22,34 27,55	8,94 11,02
<b>A10AD Insuliner og analoger til injektion, middelvirkende kombineret med hurtigvirkende</b>						
A10AD01	Insulin (human)	40 IE <sup>2,7</sup>	Inj.væske, hætteglas	100 IE/ml	16,89	6,76
		40 IE <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 IE/ml	22,25 27,55	8,90 11,02
A10AD04	Insulin lispro	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	30,74	12,30
A10AD05	Insulin aspart	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	27,99 33,90	11,20 13,56
<b>A10AE Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende</b>						
A10AE04	Insulin glargin	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	37,34 37,34	14,94 14,94
A10AE05	Insulin detemir	40 E <sup>2,7</sup>	Inj.væske, amp./pen	100 E/ml	45,34 46,97	18,14 18,79

<b>A10BA Biguanider</b>						
A10BA02	Metformin	2000 mg <sup>3,8</sup>	Tabletter	1000 mg	0,68	1,36
<b>A10BB Sulfonamider , urinstofderivater</b>						
A10BB01	Glibenclamid	3,5 mg <sup>8</sup>	Tabletter	3,5 mg	1,25	1,25
A10BB03	Tolbutamid	1000 mg <sup>3,8</sup>	Tabletter	500 mg	1,25	2,50
A10BB07	Glipizid	5 mg <sup>8</sup>	Tabletter	5 mg	0,91	0,91
A10BB09	Gliclazid	30 mg <sup>8</sup>	Tabletter m. mod. udløsning	30 mg	2,19	2,19
A10BB12	Glimepirid	1 mg <sup>8</sup>	Tabletter	1 mg	0,43	0,43
<b>A10BD Kombination af orale blod-glukose sænkende midler</b>						
A10BD07	Metformin + sitagliptin	2000+100 mg <sup>3,8</sup>	Tabletter	1000+50 mg	7,41	14,82
A10BD08	Metformin + vildagliptin	2000+100 mg <sup>3,8</sup>	Tabletter	1000+50 mg	7,84	15,68
A10BD11	Metformin + linagliptin	2000+5 mg <sup>3</sup>	Tabletter	1000+2,5 mg	7,81	15,62
<b>A10BF Alfa-glukosidase hæmmere</b>						
A10BF01	Acarbose	150 mg <sup>4,8</sup>	Tabletter	50 mg	1,36	4,08
<b>A10BG Thiazolidioner</b>						
A10BG03	Pioglitazon	45 mg <sup>8</sup>	Tabletter	15 30 mg	10,66 16,85	31,98 25,28
<b>A10BH Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) hæmmere</b>						
A10BH01	Sitagliptin	100 mg <sup>8</sup>	Tabletter	100 mg	14,37	14,37
A10BH02	Vildagliptin	100 mg <sup>3,8</sup>	Tabletter	50 mg	8,97	17,94
A10BH03	Saxagliptin	5 mg <sup>8</sup>	Tabletter	5 mg	15,13	15,13
A10BH05	Linagliptin	5 mg <sup>5</sup>	Tabletter	5 mg	14,06	14,06
<b>A10BX Andre blod-glukose sænkende midler, ekskl. insulin</b>						
A10BX02	Repaglinid	3 mg <sup>4,8</sup>	Tabletter	1 mg	2,05	6,15
A10BX03	Nateglinid		Tabletter	udgået i 2004		
A10BX04	Exenatid	20 µg <sup>3,8</sup>	inj. væske opl. pen	10 µg	16,31	32,62
		2 mg <sup>6,8</sup>	Inj. væske, susp, depot	2 mg	248,81	35,54
A10BX07	Liraglutid	1,2 mg <sup>8</sup>	Inj. væske, opl., pen	6 mg/ml	507,28 <sup>9</sup>	33,82
A10AX09	Dapagliflozin	10 mg <sup>5</sup>	Filmovertrukne tabletter	10 mg	15,87	15,87

**Noter/forklaringer:**

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

## Kommentarer til hørings svar

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

Vi har modtaget 9 hørings svar, som vi har læst med stor interesse. Hørings svarene kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside<sup>1</sup>. Vi har drøftet og vurderet hørings svarene på vores møder den 20. november 2012 og den 18. december 2012, og har som konsekvens heraf foretaget en enkelt væsentlig ændring i vores indstilling.

I dette notat kommenterer vi på en række af de forhold, der er kommet til udtryk i hørings svarene.

### Langtidsvirkende insulinanaloger

#### *Forbrug*

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

Vi mener, at forbrugsudviklingen af de langtidsvirkende insulinanaloger siden 2007 samlet set ikke har været rationel. Da vi i 2007 indstillede de langtidsvirkende insulinanaloger til generelt tilskud, skete det i forventning om, at de ville blive brugt til de patienter, der var omfattet af de dengang gældende vejledende kriterier for enkelttilskud, dvs. patienter, som havde været forsøgt men ikke kunne behandles med NPH-insulin. Det har siden vist sig, at mange patienter (59 % i 2011) sættes i behandling med en langtidsvirkende insulinanaloger uden tidligere at have været i behandling med NPH-insulin, hvilket vi ikke mener er rationelt. Antallet af nye brugere steg med over 100 % fra 2007 til 2008, hvorefter det er faldet lidt igen fra 2009-2011, men det er stadig betydeligt højere i 2011 end i 2007 (2.948 nye brugere i 2007 og 5.244 i 2011).

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

#### *Hypoglykæmi*

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

Vi mener fortsat, at det er mest rationelt som udgangspunkt at anvende NPH-insulin som basal-insulin, da det ikke er muligt at forudsige hvilke patienter, der vil få uacceptable tilfælde af hypoglykæmi ved

---

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

denne behandling. Dertil kommer, at de langtidsvirkende insulinanaloger ikke eliminerer tilfælde af hypoglykæmi men kan reducere dem.

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

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

### ***Forenklet økonomisk sammenligningsgrundlag***

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

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

### ***Dosisækvivalens***

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

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

For type-1 diabetes har vi gennemgået to studier<sup>2</sup>, der sammenligner insulin detemir med insulin glargin. Det ene studie viser ikke en statistisk signifikant forskel i slutdosis, mens det andet viser en forskel på 0,12 enhed/kg mere detemir end glargin. Der er ikke større studier, der kan belyse dosisforholdene i forhold til NPH-insulin.

For type-2 diabetes har vi gennemgået to reviews<sup>3</sup>, hvoraf det ene ser på detemir og glargin og det andet på både NPH-insulin, detemir og glargin. Begge reviews finder, at der anvendes mere detemir end glargin, men der er heterogenitet mellem de inkluderede studier. Der blev ikke fundet signifikant forskel mellem dosis af NPH-insulin og glargin, mens man fandt, at der anvendes mere detemir end NPH-insulin. Også her var der heterogenitet mellem de inkluderede studier.

---

<sup>2</sup> Heller S et al. Clin Therapeutics 2009;31:2086. Pieber TR et al. Diabet Med 2007;24:635.

<sup>3</sup> Swinnen SG et al. The Cochrane library 2011. Jensen MG et al. Expert Opin Pharmacother 2010;11:2027.



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

### **GLP-1 analoger**

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

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

Vi mener fortsat, at det ikke er rationelt, at 74 % af patienterne ikke har været i behandling med en DPP-4-hæmmer, før de behandles med en GLP-1 analog, da der er store forskelle i behandlingspriserne, og en del patienter vil kunne behandles med en DPP-4-hæmmer. Vi mener ikke, man kan bruge resultaterne fra opfølgingsperioden på UKPDS-studiet til at dokumentere, at en behandlingsalgoritme med en DPP-4-hæmmer før en GLP-1 analog - for de patienter, der ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol på DPP-4-hæmmeren - vil medføre bl.a. højere dødelighed på langt sigt. Denne vurdering bygger vi på, at interventionsperioden i UKPDS-studiet i gennemsnit var på 10 år, og der var tale om nydiagnosticerede patienter. DPP-4-hæmmere og GLP-1 analoger bliver kun sjældent anvendt til nydiagnosticerede patienter, og vi opfordrer lægerne til at følge ”Guidelines for type 2-diabetes”, der for DPP-4 hæmmerne anfører, at hvis HbA1c faldet er mindre end 0,5 % efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres. Derved mindskes risikoen for at forsinke en opnåelse af behandlingsmålene.

### **Acarbose**

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

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

### **Præparatskifte**

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

---

<sup>4</sup> UK Prospective Diabetes Study ([http://www.dtu.ox.ac.uk/ukpds\\_trial/index.php](http://www.dtu.ox.ac.uk/ukpds_trial/index.php))

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

### **Kompleksitet i tilskudssystemet**

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

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

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

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

### **Ikrafttrædelsestidspunkt og information**

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

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

### **Konsekvensanalyse**

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

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