

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020020033 (LMST)
Sagsnr. 2020020036 (MTN)
Den 18. juni 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Rybelsus

Novo Nordisk Denmark A/S har den 31. januar 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Rybelsus til følgende klausul:

"Til patienter med diabetes mellitus type 2:

- *der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre anti-diabetika med generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud*

eller

- *for hvem supplerende behandling med andre anti-diabetika med generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig."*

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 24. marts 2020 samt på møde den 26. maj 2020, hvor Novo Nordisk Denmark A/S havde foretræde.

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

Rybelsus

(filmovertrukne tabletter med indhold af semaglutid i styrken 3 mg, 7 mg og 14 mg)

får generelt klausuleret tilskud i henhold til sundhedslovens § 144, stk. 1 og 2 til følgende klausul:

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

Rybelsus er indiceret som supplement til kost og motion til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, for at forbedre den glykæmiske kontrol

- som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer
- i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes¹.

Rybelsus indeholder GLP-1 receptoragonisten semaglutid og er den første oralt formuleret GLP-1 receptoragonist. Rybelsus er ikke markedsført i Danmark endnu. Semaglutid er på nuværende tidspunkt markedsført i Danmark som en ugentlig subkutan injektion i styrkerne 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg (Ozempic). Rybelsus administreres dagligt og skal indtages på tom mave med efterfølgende faste 30 min efter indtagelse.

Effekten og sikkerheden af semaglutid er undersøgt i to kliniske studieprogrammer for henholdsvis Rybelsus (PIONEER) og Ozempic (subkutan formulering) (SUSTAIN). Der er desuden foretaget meta-analyse af de to kardiovaskulære sikkerhedsstudier PIONEER 6 (2) og SUSTAIN 6 (3). For Rybelsus henviser ansøger til 8 studier (2,4,5,6,7,8,9,10), hvoraf særligt effektstudiet PIONEER 4 (7) og det kardiovaskulære sikkerhedsstudie PIONEER 6 (2) fremhæves.

PIONEER 4(7) er et randomiseret, dobbelt-blindet, dobbelt-dummy forsøg af 52 ugers varighed, som undersøgte ændring i HbA1c fra baseline til uge 26 som det primære endepunkt for henholdsvis oral semaglutid 14 mg/dag, subkutan liraglutid 1,8 mg/dag og placebo. Det sekundære endepunkt var ændring af kropsvægt fra baseline til uge 26 i de 3 arme. Flere sekundære endepunkter blev desuden undersøgt, herunder ændring fra baseline til uge 52 af både HbA1c og kropsvægt. Studiet inkluderede type 2-diabetikere (samlet population = 711) med en HbA1c på 7,0-9,5%, som var på en stabil dosis metformin (≥ 1500 mg eller maksimalt tolereret dosis) med eller uden en SGLT-2 hæmmer. I alt 685 patienter gennemførte studiet.

Resultaterne er beskrevet både som en *treatment policy estimand* (primær estimand) og *trial product estimand* (sekundær estimand). Ved anvendelse af *treatment policy estimand* sås der for det primære endepunkt efter 26 uger en reduktion i HbA1c i alle tre grupper, hvor den største reduktion sås i semaglutid- og liraglutid-grupperne (henholdsvis -1,2%, -1,1% mod -0,2% i placebo-gruppen). Der blev vist superiority for oral semaglutid sammenlignet med placebo samt non-inferiority for oral semaglutid overfor subkutan liraglutid. Superiority blev ikke vist for oral semaglutid sammenlignet med subkutan liraglutid. Efter 52 ugers behandling sås en signifikant reduktion i HbA1c for oral semaglutid sammenlignet med henholdsvis subkutan liraglutid og placebo. Efter både 26 og 52 uger sås en reduktion i kropsvægt i alle tre arme. Den største reduktion sås i semaglutid- og liraglutid-armene og der sås en signifikant større reduktion i kropsvægt for oral semaglutid sammenlignet med både subkutan liraglutid og placebo.

Ved anvendelse af *trial product estimand* medførte oral semaglutid en signifikant større reduktion i både HbA1c og kropsvægt sammenlignet med både subkutan liraglutid og placebo efter henholdsvis 26 og 52 uger.

Den kardiovaskulære sikkerhed af Rybelsus er undersøgt i PIONEER 6 (2), som var en time-to-event analyse af kardiovaskulære tilfælde blandt patienter med type 2-diabetes med høj kardiovaskulær risiko (alder ≥ 50 år med etableret kardiovaskulær-/ kronisk nyresygdom eller alder ≥ 60 år med kardiovaskulære risikofaktorer alene) behandlet med oral semaglutid 14 mg/dagligt eller placebo som tillæg til standardbehandling. Det primære endepunkt var tid fra randomisering til første Major Adverse Cardiovasculær Event (MACE), som var et sammensat endepunkt bestående af kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt og ikke-fatalt iskæmisk apopleksi.

Efter 16 måneder sås en ikke statistisk signifikant reduktion af den relative risiko for MACE på 21% i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion var 1% i forhold til placebo-gruppen. Der sås en statistisk signifikant reduktion af kardiovaskulær død (absolut risikoreduktion: 1%) og samlet mortalitet (1,4%).

Tilsvarende er den kardiovaskulære sikkerhed af den subkutane formulering af semaglutid (Ozempic) undersøgt i SUSTAIN 6 (3). Studiet viste en statistisk signifikant relativ risikoreduktion af MACE (det primære endepunkt) med 26% i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion var 2,3%-point i forhold til placebo. En post-hoc analyse (11) af de kombinerede data fra PIONEER 6 og SUSTAIN 6 viste en statistisk signifikant

relativ risikoreduktion af MACE på 24% for semaglutid overfor placebo. Den absolutte risikoreduktion var 1,1% point i forhold til placebo. Resultatet var drevet af resultaterne fra SUSTAIN 6.

Andre PIONEER-studier (4,8,10) undersøgte desuden effekten af Rybelsus på ændring i HbA1c fra baseline til uge 26 sammenlignet med placebo. Effektstudierne inkluderede patienter med type 2-diabetes og utilstrækkelig glykæmisk kontrol. Oral semaglutid 3 mg/dag, 7 mg/dag og 14 mg/dag viste superiority overfor placebo; som monoterapi (4) og i tillæg til stabil behandling med insulin med eller uden metformin (10). Oral semaglutid 14 mg/dag har desuden vist superiority overfor placebo hos patienter med nedsat nyrefunktion; i tillæg til metformin eller SU, en kombination deraf eller i tillæg til basalinsulin med eller uden metformin (8).

Der er herudover foretaget head-to-head effektstudier med oral semaglutid overfor SLGT-2-hæmmeren empagliflozin 25 mg/dag (5) samt overfor DPP-4-hæmmeren sitagliptin 100 mg/dag (6,9). Disse studier viser, at oral semaglutid kan have en større glukosesænkende effekt (ændring i HbA1c) sammenlignet med empagliflozin (relativ reduktion: -1,4% (14 mg) mod -0,9%) og sitagliptin (henholdsvis -1,1% (7 mg), -1,4% (14 mg) mod -0,8%). Studierne har dog svagheder i form af et relativt stort frafald i semaglutid-armene sammenlignet med komparator og to af studierne er ublindede.

Behandlingen af type 2-diabetikere er multifaktoriel og består af både non-farmakologisk og farmakologisk behandling. Livsstilsintervention er essentiel og anbefalingerne fra både Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)(12) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)(13) sigter mod, at der opnås rygeophør, regelmæssig motion og diætvejledning/behandling. DSAM og DES anbefaler begge metformin som 1. valg ved behandling af type 2-diabetes i tillæg til livsstilsændringer (12,13).

DES og DSAM angiver i deres fælles behandlingsvejledning, at GLP-1 receptoragonisterne sænker HbA1c mere end øvrige antidiabetika. Selskaberne anbefaler, at der for patienter med erkendt hjertekarsygdom overvejes at vælge liraglutid eller SGLT-2-hæmmerne empagliflozin eller canagliflozin, som reducerer den kardiovaskulære risiko, som 2. valg efter metformin. Videre anbefaler selskaberne liraglutid, empagliflozin eller canagliflozin til type 2-diabetes patienter med kendt klinisk iskæmisk hjertekarsygdom som supplerende 3. valg/intensiveret glukosesænkende behandling (12). I DES's opdaterede behandlingsvejledning anbefales, at der blandt GLP-1 receptoragonisterne vælges liraglutid primært og semaglutid eller dulaglutid sekundært til patienter med klinisk hjertekarsygdom, grundet nye langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser (13).

De markedsførte GLP-1 receptoragonister har i dag generelt klausuleret tilskud 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 for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.

Behandlingsprisen for Rybelsus vil være [REDACTED] Behandlingsprisen for subkutant semaglutid 0,5 mg og 1 mg ugentligt (Ozempic) er henholdsvis 33,88 kr. og 33,82 kr. og for subkutant liraglutid 31,22 kr. – 46,83 kr. afhængig af dosis¹.

Vi indstiller, at Rybelsus får generelt klausuleret tilskud 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 for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.

Vi begrundes vores indstilling med, at Rybelsus har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Vi lægger vægt på, at det gennemførte studieprogram for Rybelsus har vist en klinisk

¹ Priser per 20 maj, 2020.

relevant effekt på den godkendte indikation. Hertil kommer at brugen af GLP-1 receptoragonister generelt anbefales af DES og DSAM.

Vi vurderer endvidere, at prisen for Rybelsus står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ovenstående klausul. Vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Rybelsus er på niveau med behandlingsprisen for subkutan semaglutid, som har generelt klausuleret tilskud til samme klausul. Der er ikke udført direkte sammenlignende studier af de to formuleringer af semaglutid. Vi lægger videre vægt på, at det primære endepunkt i PIONEER 4 viste, at effekten af Rybelsus på HbA1c er sammenlignelig med liraglutid 1,8 mg, hvis behandlingspris er højere end behandlingsprisen for Rybelsus. Vi lægger endvidere vægt på, at vægttabet ved behandling med Rybelsus er statistisk signifikant større end for liraglutid.

Vi bemærker, at der for subkutan semaglutid og liraglutid er fundet en positiv effekt på den kardiovaskulære risiko, hvilket ikke er tilfældet for Rybelsus, hvor man i PIONEER 6 studiet fandt en neutral effekt på den kardiovaskulære risiko. Der er dog forskel i bl.a. opfølgingslængden i de enkelte studier og resultaterne er derfor ikke direkte sammenlignelige.

Vi bemærker endvidere, at Rybelsus skal tages på tom mave og at der efterfølgende skal fastes i 30 min. Da absorptionen af Rybelsus i forvejen er lav er det vigtigt, at forholdsreglerne omkring administration overholdes for at opnå effekt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

-
1. Produktresumé for Rybelsus tilgængelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_da.pdf.
 2. Husain M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851
 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, m.fl. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 10. november 2016;375(19):1834–44.
 4. Aroda V et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2019;42:1724–1732
 5. Rodbard H et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care 2019;42:2272–2281.
 6. Rosenstock et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480.
 7. Pratley R et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50
 8. Mozenson O et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jul;7(7):515-527.
 9. Pieber T et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jul;7(7):528-539.

-
10. Zinman B. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019;42:2262–2271.
 11. Mansoor H et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk.
 12. Guidelines for type 2-diabetes – Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. 2018 Revision. Dansk Selskab for Almen Medicin. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
 13. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes, 2019. Tilgængelig fra: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>