



Novo Nordisk Denmark A/S
Att. Christian Klyver Tikkanen

01. juli 2020
Sagsnr.2020020033

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Rybelsus filmovertrukne tabletter får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Rybelsus, filmovertrukne tabletter med indhold af semaglutid i styrken 3, 7 og 14 mg får med virkning fra markedsføringstidspunktet generelt klausuleret tilskud 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."

Sagsfremstilling

I har den 31. januar 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Rybelsus, filmovertrukne tabletter med indhold af semaglutid i styrken 3 mg, 7 mg og 14 mg (herefter Rybelsus).

Godkendt indikation

Rybelsus er ifølge produktresumeeet 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 diabetes (1).

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 7 – 14 mg daglig.

Behandling af type 2-diabetes mellitus

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) (2) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)(3) 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. For patienter uden hjertekarsygdom, beror beslutningen om 2. og yderligere supplerende valg af antidiabetika (SU, SGLT-2-hæmme, DPP-4 hæmmer, insulin og/eller GLP-1 receptagonister) på en vurdering af risikofaktorer hos den enkelte patient samt lægemidlernes egenskaber og pris (2,3).

DES og DSAM angiver i deres fælles behandlingsvejledning, at GLP-1 receptagonisterne 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 (2). I DES's opdaterede behandlingsvejledning anbefales, at der blandt GLP-1 receptagonisterne vælges liraglutid primært og semaglutid eller dulaglutid sekundært til patienter med klinisk hjertekarsygdom, grundet nye langtidsdata i forhold til risiko for kardiovaskulære hændelser (3).

Studieprogram for semaglutid

Semaglutid er godkendt til markedsføring i både en oral (Rybelsus) og subkutan formulering (Ozempic). Effekten og sikkerheden af semaglutid er undersøgt i to kliniske studieprogrammer for henholdsvis Rybelsus (PIONEER) og Ozempic (SUSTAIN). Der er desuden foretaget meta-analyse af de to kardiovaskulære sikkerhedsstudier PIONEER 6 (4) og SUSTAIN 6 (5). For Rybelsus henviser I i jeres ansøgning til 8 studier (4,6,7,8,9,10,11,12) hvoraf særligt effektstudiet PIONEER 4 (9) og det kardiovaskulære sikkerhedsstudie PIONEER 6 (4) fremhæves.

PIONEER 4(9) 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% og -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 (4), 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 Cardiovascular Event (MACE), som var et sammensat endepunkt be-

stående af kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt og ikke-fatal 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 (5). Studiet viste en statistisk signifikant relativ risikoreduktion af MACE (det primære endepunkt) med 26% i forhold til placebo. Den absolutte risikoreduktion var 2,3% i forhold til placebo. En post-hoc analyse (13) 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% i forhold til placebo. Resultatet var drevet af resultaterne fra SUSTAIN 6.

Andre PIONEER-studier (6,10,12) 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 (6) og i tillæg til stabil behandling med insulin med eller uden metformin (12). 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 (10).

Der er herudover foretaget head-to-head effektstudier med oral semaglutid overfor SLGT-2-hæmmeren empagliflozin 25 mg/dag (7) samt overfor DPP-4-hæmmeren sitagliptin 100 mg/dag (8,11). 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.

Behandlingspriser

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 subkutan semaglutid 0,5 mg og 1 mg ugentligt (Ozempic) er henholdsvis 33,88 kr. og 33,82 kr. og for subkutan liraglutid 31,22 kr. – 46,83 kr. afhængig af dosis¹.

I henhold til jeres høringsvar af 12. maj 2020, vil behandlingsprisen for Rybelsus være [REDACTED]

¹ Priser per 20 maj 2020.

Sagsforløb

I 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."*

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 24. marts 2020, hvor nettet anbefalede, at Rybelsus ikke fik generelt klausuleret tilskud. I sin indstilling af den 27. april 2020 udtaler nettet blandt andet:

"Vi indstiller, at Rybelsus ikke får generelt klausuleret tilskud og begrundet vores indstilling med, at den behandlingsmæssige værdi ikke står i rimeligt forhold til prisen. Vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Rybelsus er væsentligt højere end for subkutan semaglutid. Vi lægger endvidere vægt på, at der for subkutan semaglutid er fundet en positiv effekt på den kardiovaskulære risiko, hvilket der ikke er for Rybelsus, hvor man i PIONEER 6 studiet fandt en neutral effekt på den kardiovaskulære risiko. Vi lægger vægt på, at den beskedne gavnlige kardiovaskulære effekt man fandt i post-hoc analysen af SUSTAIN 6 og PIONEER 6, overvejende er drevet af subkutan semaglutid (SUSTAIN 6).

Vi lægger endvidere vægt på, at man i PIONEER 4 fandt, at Rybelsus har sammenlignelig effekt med subkutan liraglutid. Hertil kommer, at der for subkutan liraglutid er fundet en positiv effekt på den kardiovaskulære risiko. Det er således, efter vores vurdering, ikke rationelt at skifte fra subkutan liraglutid til Rybelsus, hvis behandlingspriser er på niveau med hinanden, men hvor der ikke er vist samme effekt på den kardiovaskulære risiko."

Vi har partshørt jer over Medicintilskudsnetnets indstilling og modtog jeres hørings svar den 12. maj 2020.

I jeres hørings svar skriver I, at det er jeres opfattelse, at Medicintilskudsnettet har lagt vægt på en række forhold, der ikke retvisende repræsenterer den behandlingsmæssige værdi af Rybelsus. I anfører, at både Lægemiddelstyrelsen og nettet har undladt at forholde sig til en betragtelig delmængde af den kliniske evidens, der har ført til EMA's godkendelse af Rybelsus.

Særligt undrer det jer, at Medicintilskudsnettet og Lægemiddelstyrelsen i forhold til det kliniske studie, PIONEER 4, udelukkende har forholdt sig til effekt-data efter 26 uger (det primære endepunkt), og ikke til den samlede studieperiode på 52 uger.

I forhold til om det kan antages, at Rybelsus har samme positive effekter på den kardiovaskulære risiko som den subkutane formulering af semaglutid, anfører I, at

den primære årsag til, at Rybelsus ikke har vist signifikant fordel på kardiovaskulær risiko i PIONEER 6-studiet, udelukkende er et spørgsmål om den relativt korte opfølgning på 16 måneder og mangel på "statistisk power", og ikke Rybelsus' effekt.

Det fremgår af jeres høringssvar, at I har valgt at sænke prisen for Rybelsus således at behandlingsprisen vil være [REDACTED]

Medicintilskudsnævnet drøftede jeres høringssvar på deres møde den 26. maj 2020, hvor I havde foretræde for nævnet.

I sin indstilling af den 18. juni 2020 udtaler nævnet:

"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 begrundet 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 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. opfølgningstidspunktet 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."

Vi har den 18. juni 2020 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling, idet nævnets anbefalede klausul afveg fra den ansøgte klausul. Den 19. juni 2020 tilkendegav I, at I ingen bemærkninger havde til nævnets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens² § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 18. juni 2020, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Rybelsus har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at studieprogrammet PIONEER, som ligger til grund for Rybelsus' godkendelse, har vist, at Rybelsus har en sikker og klinisk relevant effekt på den godkendte indikation. Vi har endvidere lagt vægt på, at anvendelse af GLP-1 receptoragonister er anbefalet af DES og DSAM til patienter med type 2-diabetes som muligt 2. valg efter metformin.

Vi vurderer endvidere, at prisen på Rybelsus står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af 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 for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig."

² Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Vi har i vores vurdering lagt vægt på, at behandlingsprisen for Rybelsus er på niveau med behandlingsprisen for subkutan semaglutid 0,5 mg og 1 mg ugentligt. Vi lægger endvidere vægt på, at PIONEER 4 viste, at effekten af Rybelsus på HbA_{1c} er på niveau med liraglutid 1,8 mg, og at behandlingsprisen for liraglutid 1,8 mg er højere end for Rybelsus. Hertil kommer, at Rybelsus er forbundet med et signifikant større vægttab end liraglutid. Subkutan semaglutid, liraglutid og de øvrige markedsførte GLP-1 receptoragonister har generelt klausuleret tilskud til samme klausul.

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. Vi finder ikke, at det er til hinder for, at der meddeles generelt klausuleret tilskud til Rybelsus. Vi lægger vægt på, at der er forskel i blandt andet opfølgningsslængden i de enkelte studier og resultaterne er derfor ikke direkte sammenlignelige.

Vi finder ikke, at der foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Rybelsus.

Rybelsus opfylder dermed kriterierne for generelt klausuleret tilskud.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 og 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen³.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

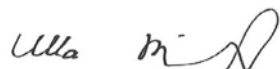
Vi vil eftersende et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Rybelsus bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus. Vi gør i den forbindelse opmærksom på, at Medicintilskudsnævnet aktuelt er i gang med en revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af diabetes.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen

³ Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Sektionsleder

-
- 1 Produktresumé for Rybelsus. Tilgået 22.06.2020 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_da.pdf
 - 2 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>
 - 3 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-blodtrykshandling-glp1-og-dpp4>
 - 4 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
 - 5 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.
 - 6 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.
 - 7 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.
 - 8 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.
 - 9 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
 - 10 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.
 - 11 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.
 - 12 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.
 - 13 Mansoor H et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk.