

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2020014886 (LMST)  
Sagsnr. 2020014889 (MTN)  
Den 2. april 2020

## Medicintilskudsnetts indstilling – Saxenda

Novo Nordisk Denmark A/S har den 29. januar 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Saxenda til følgende klausul:

*”Som tillægsbehandling til livstilsintervention til*

- *Patienter med BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og etableret hjertekar-sygdom og præ-diabetes*
- *Patienter der henvises til videre udredning hos specialist i sekundærsektoren med henblik på tilbud om fedmekirurgi”*

Ansøger foreslår i sin ansøgning, at ordination af Saxenda (udleveringsgruppe A) forbeholdes speciallæger i endokrinologi eller kardiologi for at sikre, at Saxenda alene udskrives til den population, som har det største behov, samt at ordinationen sker på en administrativ hensigtsmæssig måde for patienter, læger og offentlige myndigheder. Yderligere foreslår ansøger, at følgende betingelser skal være opfyldt før der ydes generelt klausuleret tilskud til Saxenda:

1. Patienten har forsøgt seriøs og superviseret vægttabsbehandling uden tilstrækkelig effekt, men er stærkt motiveret for vægttab og følges i et vægtreducerende program, fx hos egen læge eller i et kommunalt tilbud og
2. Patienten har forsøgt behandling med orlistat med utilstrækkelig effekt, uacceptable bivirkninger eller kontraindikationer og
3. Effekten af behandlingen følges enten hos specialist eller ved egen læge med henblik på at sikre fortsat vægttab eller vægtstabilisering hos patienten. Vurdering af behandlingen foretages efter 12 ugers behandling jf. produktresumeeet samt ved efterfølgende kontrolbesøg, dog minimum en gang årligt. Fornyelse af recepter kan ske hos egen læge, efter gensidig aftale og opgavefordeling mellem praktiserende læge og specialist.

Ansøger skriver, at klausulen samt ovenstående betingelser samlet set vil indebære, at det kun vil være stærkt motiverede patienter, der responderer tidligt, som vedbliver med at være i behandlingen og derfor kan opnå en forventet profylaktisk effekt af Saxenda.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 25. februar 2020.

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

Saxenda  
(injektionsvæske med indhold af liraglutid i styrken 6 mg/ml)

*ikke* får generelt klausuleret tilskud i henhold til sundhedslovens § 144, stk. 1 og 2.

Saxenda er ifølge produktresuméet<sup>1</sup> indiceret som et supplement til en kaloriefattig kost og øget fysisk aktivitet til vægtkontrol hos voksne patienter med et start-BMI (Body Mass Index) på

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (adipøs) eller
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> til  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (overvægtig) og mindst en vægtrelateret komorbiditet såsom dysglykæmi (prædiabetes eller type 2-diabetes mellitus), hypertension, dyslipidæmi eller obstruktiv søvnapnø.

Det fremgår derudover, at Saxenda bør seponeres efter 12 ugers behandling med en dosis på 3,0 mg/dag, hvis patienten ikke har tabt mindst 5% af den initiale legemsvægt.

I ansøgningen henvises der til studierne SCALE Obesity & Pre-diabetes<sup>2</sup> og SCALE Maintenance<sup>3</sup>, der begge er placebokontrollerede og inkluderer patienter uden type 1- eller type 2-diabetes mellitus, men som har BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eller BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> med samtidig dyslipidæmi og/eller samtidig hypertension, stabil vægt, og med tidligere mislykket vægttab efter diætisk intervention. I studierne blev der anvendt en dosis på 3 mg/dag i liraglutid-gruppen. Alle patienter blev samtidig ordineret et kalorieunderskud på 500 kcal/dag, diætetisk rådgivning og fysisk aktivitet 150 minutter per uge. Ingen af studierne har kardiovaskulære endepunkter.

SCALE Obesity & Pre-diabetes viser et gennemsnitligt placebojusteret vægttab på 5,4% (5,6 kg) efter 56 uger og 4,3% efter 3 år. 68% af patienterne opnåede et vægttab på  $\geq 5\%$  efter 12 ugers behandling mod 22% i placebo-gruppen. Studiet viste desuden, at 3% af patienterne i liraglutid-gruppen udviklede type 2-diabetes efter 3 års behandling mod 11% i placebo-gruppen.

SCALE Maintenance viser et gennemsnitligt placebojusteret vægttab på 6,0% efter 56 uger. Patienterne skulle forinden tabe  $\geq 5\%$  af deres kropsvægt i løbet af en 4-12 ugers indkøringsperiode på lavkaloriediæt. 68% af patienterne i liraglutid-gruppen opnåede et vægttab på  $\geq 5\%$  efter 12 ugers behandling mod 32% i placebo-gruppen. Frafaldet efter 56 uger var 25% i liraglutid-gruppen og 30,5% i placebo-gruppen.

Ansøger skriver i sin ansøgning, at Saxenda har en positiv indvirkning på en række klinisk relevante faktorer foruden vægttab og henviser i forhold til kardiovaskulær risikoreduktion til LEADER-studiet<sup>4</sup>. LEADER-studiet viser en statistisk signifikant risikoreduktion på 13% i det sammensatte primære endepunkt (ikke-fatal apopleksi, ikke-fatalt myokardieinfarkt og kardiovaskulær død) blandt type 2-diabetes patienter med erkendt hjertekarsygdom eller høj risiko for kardiovaskulære tilfælde efter 3,8 års behandling med liraglutid 1,8 mg/dag i forhold til placebo. Den absolutte, placebojusterede risikoreduktion for det sammensatte primære endepunkt var 1,9%. Subgruppeanalyser viser, at risikoreduktionen er drevet af patienter  $\geq 50$  år med erkendt hjertekarsygdom (absolut risikoreduktion = 2,7%) eller patienter med BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> (absolut risikoreduktion = 2,6%) eller HgbA1c  $> 8,3\%$  (absolut risikoreduktion = 2,4%).

I sin tidligere ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Saxenda af 4. september 2018 henviste ansøger til en post-hoc analyse<sup>5</sup> af data fra SCALE-studierne. Post-hoc analysen viser en ikke signifikant risikoreduktion på 58% på det sammensatte kardiovaskulære endepunkt (ikke-fatal apopleksi, ikke-fatalt myokardieinfarkt og kardiovaskulær død) til fordel for liraglutid 3 mg/dag. I absolutte tal svarer dette til 8 hændelser pr. 5.194 person-år i gruppen af patienter, som fik liraglutid 3 mg/dag, mod 10 hændelser pr. 2.612 person-år i placebo-gruppen.

Ifølge Sundhedsstyrelsens faglige retningslinje *Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme*<sup>6</sup> er det en forudsætning for vurderingen med henblik på tilbud om fedmekirurgi, at patienten har gennemgået et medicinsk udrednings- og behandlingsforløb på relevant specialiseringsniveau. Patienten skal som led heri have opnået minimum 8% vægttab og skal samtidig have et BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Udover ovenstående skal patienten samtidig have mindst én af følgende fedmerelaterede tilstande og følgesygdomme:

- Type 2-diabetes, hvor stabil glykæmisk kontrol er vanskelig af fastholde (vurderet ved endokrinologisk speciallæge)
- Svær regulerbar hypertension, som har været udredt hos speciallæge i kardiologi
- Dokumenteret søvnapnø, udredt jfr. gældende visitationsretningslinje og specialeplanlægning
- Graviditetsønske og fertilitetsproblemer hos kvinder, der er udredt herfor hos speciallæge i gynækologi og obstetrik
- Dokumenteret symptomgivende artrose i underkøben, hvor ortopædkirurgisk speciallæge har vurderet, at andre behandlingsmuligheder er udtømte ved den aktuelle vægt.

Der findes flere lægemidler godkendt til behandling af overvægt på det danske marked. Ifølge Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) Nationale Rekommandationsliste for *Farmakologisk behandling af overvægt*<sup>7</sup> rekommanderes bupropion+naltrexon, liraglutid og orlistat i særlige tilfælde, hvor lægemidlerne kan overvejes som supplement til non-farmakologisk behandling hos voksne patienter med svær overvægt (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation. Behandling med lægemidlerne bør kun forsøges hos patienter, som ikke har tabt sig tilfredsstillende (minimum 5% af initial kropsvægt) efter minimum 6 måneders livstilsintervention. Patienter bør have bevaret motivation for vægttab, herunder for behandling med det konkrete lægemiddel efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger. Behandlingen bør stoppes, hvis der ikke opnås et vægttab på minimum 5% af initialkropsvægten efter henholdsvis 12 ugers behandling med enten liraglutid eller orlistat og 16 ugers behandling med bupropion+naltrexon.

IRF skriver derudover i *Farmakologisk behandling af overvægt*<sup>7</sup>, at effekten på den kardiovaskulære risiko og mortalitet er usikker for bupropion+naltrexon, liraglutid og orlistat. For bupropion+naltrexon findes data, der indikerer en neutral effekt. I artiklen *Lægemidler har begrænset plads til behandlingen af overvægt hos voksne i almen praksis*<sup>8</sup> fra 2018 skriver IRF, at det er usikkert, om behandling med de ovenfor nævnte lægemidler er mere gavnlige end skadelige for hovedparten af patienterne og henviser til anbefalingerne i Den Nationale Rekommandationsliste *Farmakologisk behandling af overvægt*<sup>7</sup>. IRF skriver endvidere, at det er vanskeligt at opstille en behandlingsalgoritme for farmakologisk behandling af overvægt, da de tilgængelige præparater er vidt forskellige med varierende virkninger og bivirkninger. Som udgangspunkt bør der dog startes med orlistat, da prisen er betydeligt lavere end for de øvrige præparater, på trods af at effekten (gennemsnitligt vægttab på 2-3 kg) er lavere end ved bupropion+naltrexon (gennemsnitligt vægttab på 5 kg) og liraglutid (gennemsnitligt vægttab på 5 kg efter 1 år, 4 kg efter 3 år).

Vi indstiller, at Saxenda *ikke* får generelt klausuleret tilskud og begrundet vores indstilling med, at lægemidlets pris efter vores vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at behandlingsprisen for Saxenda [REDACTED], er meget høj, og at behandling med Saxenda medfører et beskedent gennemsnitligt vægttab på ca. 5% i op til tre år, og det er usikkert, hvilken betydning vægttabet har i forhold til kardiovaskulære komplikationer og mortalitet hos overvægtige. Endvidere er effekten på længere sigt usikker. Vi har også lagt vægt på, at der ikke findes dokumentation for, at Saxenda har effekt på klinisk betydende endepunkter såsom dødelighed og kardiovaskulære komplikationer for de patientpopulationer, som der søges om generelt klausuleret tilskud til.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at LEADER-studiet var designet til at undersøge den kardiovaskulære sikkerhed i en patientpopulation med type 2-diabetes og allerede etableret eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom, hvilket ikke afspejler den patientpopulation, hvortil der søges om generelt klausuleret tilskud. Yderligere anvendtes liraglutid i LEADER-studiet i en dosis på 1,8 mg/dag og den kardiovaskulære sikkerhed af liraglutid 3 mg/dag er ikke undersøgt. Vi har desuden lagt vægt på, at post-hoc analysen af SCALE-studierne fandt en ikke-signifikant risikoreduktion for liraglutid 3 mg/dag. Vi vurderer endvidere, at formålet med data fra SCALE-studierne var at vurdere effekten af liraglutid på vægttab, og data var ikke designet til at vurdere en eventuel forskel på de kardiovaskulære endepunkter. Hertil kommer at post-hoc analysen bygger på relativt få events.

Med hensyn til risikoen for udvikling af type 2-diabetes viser SCALE Obesity & Pre-diabetes-studiet, at 3% af patienterne i behandling med liraglutid 3 mg/dag udviklede type 2-diabetes efter 3 års behandling mod 11% i placebo-gruppen. Da liraglutid samtidig er et glukosesænkende middel og da udvaskningsperioden på 12 uger var relativt kort, er det uklart, hvor meget af denne effekt, der varer ved ud over de 3 år, som studiet varede. Vi mener således, at den kliniske effekt med hensyn til forebyggelse af type 2-diabetes er usikker.

Vi finder i lighed med IRF, at der ved behov for farmakologisk behandling af overvægt som udgangspunkt bør startes med orlistat, som har den laveste behandlingspris og dernæst bupropion-naltrexon, under forud-

sætning af, at lægemidlerne ikke er kontraindiceret. Vi vurderer, at langt fra alle, som er omfattet af den for Saxenda foreslåede klausul, vil have kontraindikationer over for lægemidlerne.

Vi vurderer derudover, at der ved tildeling af et generelt klausuleret tilskud vil være risiko for, at Saxenda vil blive opstartet hos patienter, der 1) ikke har BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og etableret hjertekar-sygdom og præ-diabetes, 2) ikke har fået Saxenda ordineret af en speciallæge i endokrinologi eller kardiologi, 3) forinden ikke har forsøgt seriøs og superviseret non-farmakologisk vægttabsbehandling og ikke følges i et vægtreducerende program for eksempel hos egen læge eller i et kommunalt tilbud, 4) ikke kombinerer behandling med Saxenda med livsstilsinterventioner som kaloriefattig diæt og motion og/eller 5) ikke har forsøgt behandling med de billigere lægemidler orlistat og bupropion+naltrexon, såfremt der ikke er kontraindikation herfor. I vores risikovurdering har vi lagt vægt på, at tal fra Lægemedelstatistikregistret<sup>a</sup> viser, at kun omkring 28% af de patienter, der er i behandling med Saxenda i 2019, forinden har indløst recept på et af de billigere lægemidler orlistat eller bupropion+naltrexon<sup>9</sup>.

Vi vurderer desuden, at et generelt klausuleret tilskud til Saxenda vil øge risikoen for, at behandlingen ikke seponeres efter 12 uger, som anbefalet i produktresumet, hos patienter, der ikke har tabt mindst 5% af den initiale vægt, da egenbetalingen for mange patienter vil blive lavere end i dag. Tal fra Lægemedelstatistikregistret<sup>a</sup> viser, at 63% af de patienter, der er i behandling med Saxenda i 2019, har indløst recepter på 4 pakker eller derunder, hvilket indikerer, at behandling med Saxenda ophører inden for de første 12 uger. Det ændrer dog ikke på vores vurdering, da det ikke er muligt at sige noget om, hvorfor behandling med Saxenda ophører. Det kan skyldes, at patienterne ikke opnår et vægttab på mindst 5% af den initiale vægt, men det kan også skyldes, at patienterne ikke har råd til at købe flere pakker, eller det kan skyldes en kombination af disse forhold.

Vi mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat og vi finder ikke, at det er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Saxenda opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen

Palle Mark Christensen

---

<sup>1</sup> Produktresumé for Saxenda. European Medicines Agency. Publiceret 16. april 2015. Opdateret 8. januar 2020. Besøgt 2. marts 2020. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

<sup>2</sup> Pi-Sunyer, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg liraglutide in weight management. N Eng J Med. 2015 Jul 2;373(1):11-22.

<sup>3</sup> Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond). 2013 Nov;37(11):1443-51.

<sup>4</sup> Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22.

<sup>5</sup> Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):734-739.

<sup>6</sup> Sundhedsstyrelsen. Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme. Faglig visitationsretningslinje. 2017. Besøgt 12. februar 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/Retningslinjer-for-visitation-til-kirurgisk-behandling-af-sv%C3%A6r-fedme-190517.ashx?la=da&hash=D949F5554592C0593C734ECDD420016B13EE39ED>

<sup>7</sup> Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen. Farmakologisk behandling af overvægt. Den Nationale Rekommandationsliste. 2018. Besøgt 11. februar 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-behandling-af-overv%C3%A6gt/Baggrundsnotat-Farmakologisk-behandling-af-overv%C3%A6gt.ashx?la=da&hash=091BE1A794C4EC06C000DBDA8544DCC9C7D5341D>

<sup>8</sup> Kroustrup JP, Thomsen JL, Vinther S, Tarp S. Lægemedler har begrænset plads til behandling af overvægt hos voksne i almen praksis. Sundhedsstyrelsen. Opdateret 4. september 2018. Besøgt 12. februar 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/rationel-farmakoterapi-6-2018/1/C3%A6gemidler-har-begr%C3%A6nset-plads-til-behandlingen-af-overv%C3%A6gt-hos-voksne-i-almen-praksis>

---

<sup>a</sup> Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, Lægemedelstatistikregisteret (opdateret til og med den 12. marts 2020). Bemærk, at tallet er usikkert, da orlistat 60 mg kan købes i håndkøb. Tal fra Medstat.dk viser, at der i 2018 er solgt 79.200 DDD af orlistat 60 mg i håndkøb og 28.600 DDD af orlistat 60 mg på recept. Tallet er derfor sandsynligvis større end 28%.