



Novo Nordisk Denmark A/S
Att.: Christian Klyver Tikkanen og Markus Peter Hochmuth

13. juli 2020
Sagsnr. 2020014886
Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Saxenda får ikke generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Saxenda injektionsvæske (med indhold af liraglutid i styrken 6 mg/ml) får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 29. januar 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Saxenda injektionsvæske med indhold af liraglutid i styrken 6 mg/ml til følgende klausul:

"Som tillægsbehandling til livstilsintervention til

- *Patienter med BMI ≥ 35 kg/m² og etableret hjertekar-sygdom og præ-diabetes*
- *Patienter der henvises til videre udredning hos specialist i sekundærsektoren med henblik på tilbud om fedmekirurgi".*

I foreslår derudover en række yderligere betingelser, der skal være opfyldt, før der ydes generelt klausuleret tilskud til Saxenda.

Godkendt indikation

Saxenda er ifølge produktresumeeet¹ 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

- ≥ 30 kg/m² (adipøs) eller
- ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvægtig) og mindst en vægtrelateret komorbidityd som dysglykæmi (prædiabetes eller type 2-diabetes mellitus), hypertension, dyslipidæmi eller obstruktiv søvnapnø.

Det fremgår af produktresumeeet, 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.

Studier

I jeres ansøgning henviser I til studierne SCALE Obesity & Pre-diabetes^{2,3} og SCALE Maintenance⁴, der begge er placebokontrollerede og inkluderer patienter uden type 1- eller type 2-diabetes mellitus, men som har BMI ≥ 30 kg/m² eller BMI ≥ 27 kg/m² 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, diætisk rådgivning og fysisk aktivitet 150 minutter per uge. De primære endepunkter i SCALE Obesity & Pre-diabetes er ændring i vægt fra baseline efter 56 uger og 160 uger, samt andelen af patienter, som opnår et vægttab på $\geq 5\%$ eller $> 10\%$ i forhold til deres vægt ved baseline efter 56 uger. De primære endepunkter i SCALE Maintenance er ændring i vægttab ved randomisering, andelen af patienter, som efter randomisering vedligeholdte vægttabet på $\geq 5\%$ opnået før inklusion i studiet og andelen af patienter, som havde et

vægttab $\geq 5\%$ efter randomiseringen. Ingen af studierne har kardiovaskulære endepunkter.

SCALE Obesity & Pre-diabetes^{2,3} 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. Yderligere havde 66% af patienterne i liraglutid-gruppen ikke længere præ-diabetes efter 3 års behandling sammenlignet med 36% i placebo-gruppen (Odds Ratio 3,6 ($p < 0,0001$)). Frafaldet efter 56 uger var 27% i liraglutid-gruppen og 33% i placebo-gruppen for patienter med præ-diabetes, samt 29% i liraglutid-gruppen og 39% i placebo-gruppen for patienter uden præ-diabetes.

SCALE Maintenance⁴ 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.

I ansøgningen anfører I, at Saxenda har en positiv indvirkning på en række klinisk relevante faktorer foruden vægttab. I forhold til kardiovaskulær risikoreduktion henviser I til LEADER-studiet⁵. 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 ≥ 50 år med erkendt hjertekarsygdom (absolut risikoreduktion = 2,7%) eller patienter med BMI > 30 kg/m² (absolut risikoreduktion = 2,6%) eller HgbA1c $> 8,3\%$ (absolut risikoreduktion = 2,4%).

I jeres ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Saxenda af 4. september 2018 henviste I til en post-hoc analyse⁶ af data fra SCALE-studierne. Post-hoc analysen⁶ viser en ikke-signifikant risikoreduktion på 58% på det sammensatte kardiovaskulære endepunkt (ikke-fatal apopleksi, ikke-fatalt myokardieinfarkt og kardiovaskulær død) for liraglutid 3 mg/dag sammenlignet med orlistat og placebo. 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 gruppen af patienter, som fik orlistat og placebo. I har ikke henvist til denne analyse i jeres ansøgning af 29. januar 2020.

I jeres høringssvar af 23. april 2020 henviser I til et randomiseret klinisk studie af Astrup et al. (2009)⁷, der blandt andet undersøger effekten af liraglutid 3,0 mg subkutant en gang dagligt sammenlignet med orlistat 120 mg oralt tre gange dagligt i tillæg til 500 kcal/dag reduceret diæt og fysisk aktivitet i 20 uger. Studiet inkluderede 93 personer i behandling med Saxenda og 95 personer i behandling med orlistat.

I studiet af Astrup et al. (2009)⁷ tabte deltagerne sig i gennemsnit 7,2 kg med liraglutid og 4,1 kg med orlistat. Andelen af personer med et vægttab $> 5\%$ var 76,1% for Saxenda-gruppen og 44,2% for orlistat-gruppen. Efter 20 ugers behandling havde henholdsvis 28,3% af personer i liraglutid-gruppen og 9,5% af personer i orlistat-gruppen tabt $\geq 10\%$.

I jeres hørings svar henviser I endvidere til en meta-analyse af Ma et al (2017)⁸. Meta-analysen⁸, som fulgte GRADE-metoden, var baseret på 34 kliniske studier (21.699 deltagere). I 33 af studierne fik personerne en vægtreducerende diæt med lav indtagelse af fedt og mættet fedt, som medførte et gennemsnitligt vægttab på 2,5 kg efter 2 år. Analysen finder en 18% reduktion i for tidlig død (RR = 0,82, 95% konfidensinterval 0,71 - 0,95; I²=0%) over en 2-årig periode blandt personer med svær overvægt (BMI>30 kg/m²). Dette svarer til 6 færre dødsfald per 1000 personer (95% konfidensinterval 2 – 10).

Meta-analysen af Ma et al. (2017)⁸ kan ikke påvise en effekt af den vægtreducerende diæt på kardiovaskulær-relateret død (RR = 0,93, 95% konfidensinterval 0,67 - 1,31; I²=0%) eller cancer-relateret død (RR = 0,58, 95% konfidensinterval 0,30 - 1,11; I²=0%). Forfatterne til meta-analysen konkluderer, at en vægtreducerende diæt med lavt indtag af fedt og lavt indtag af mættet fedt, med eller uden fysisk aktivitet, kan reducere risikoen for tidlig død, baseret på all cause mortalitetsdata, hos personer med svær overvægt. Forfatterne angiver endvidere, at der ikke er tilstrækkelige data til at undersøge, om andre former for diæt eller om fysisk aktivitet vil påvirke resultaterne, eller om bestemte persongrupper vil have mere eller mindre gavn af diæten med lavt indtag af fedt og lavt indtag af mættet fedt.

Behandlingsvejledninger

Ifølge Sundhedsstyrelsens faglige retningslinje *Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme*⁹ 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 ≥ 35 kg/m². 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 underekstremiteterne, hvor ortopædkirurgisk speciallæge har vurderet, at andre behandlingsmuligheder er udtømte ved den aktuelle vægt.

Ifølge Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) Nationale Rekommandationsliste for *Farmakologisk behandling af overvægt*¹⁰ 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 ≥ 30 kg/m²), 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 rekommanderer ikke amfepramon til behandling af overvægt på grund af lægemidlets bivirkningsrisiko med alvorlige kardiovaskulære og psykiske bivirkninger, samt ringe dokumentation for effekt.¹⁰

IRF skriver derudover i *Farmakologisk behandling af overvægt*¹⁰, 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 *Lægemedler har begrænset plads til behandlingen af overvægt hos voksne i almen praksis*¹¹ 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*¹⁰. 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. IRF angiver desuden number needed to harm (NNH)^a for behandlingsophør grundet bivirkningerne for de tre lægemidler; $NNH_{\text{bupropion+naltrexon}} = 7$, $NNH_{\text{liraglutid}} = 16$ og $NNH_{\text{orlistat}} = 28$.

IRF nævner, at der som udgangspunkt bør startes med orlistat, da prisen er betydelig 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). Om det følgende præparat skal være bupropion+naltrexon eller liraglutid, kommer ifølge IRF an på den enkelte patient samt pris og tilskudsmuligheder.

Farmakologiske behandlingsalternativer og priser

Lægemedler med indhold af amfepramon, bupropion+naltrexon, liraglutid og orlistat er godkendt til behandling af overvægt i Danmark.^{1,12,13,14} Ingen af disse lægemidler har generelt, herunder generelt klausuleret, tilskud.

Den aktuelle behandlingspris for Saxenda er 74,07 kr. per daglig dosis.

[Redacted text]

Orlistat kapsler har en behandlingspris på 11,71-17,36 kr. per daglig dosis.

Bupropion+naltrexon depottabletter har en behandlingspris på 32,93 kr. per daglig dosis.

Amfepramon kapsler har en behandlingspris på 4,49-7,24 kr. per daglig dosis.

Dataudtræk fra Lægemedelstatistikregisteret

Data fra Lægemedelstatistikregisteret^b viser, at cirka 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. Yderligere viser data, at 63% af patienter i behandling med Saxenda i 2019 har indløst recept på 4 pakninger eller derunder.

Sagsforløb

^a Antal personer, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof, for at yderligere en person oplever en bivirkning sammenlignet med personer i kontrolgruppen.

^b Sundhedsdatastyrelsen, Lægemedelstatistikregisteret (opdateret til og med den 12. marts 2020). Bemærk, at tallene er usikre, 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. Antallet af patienter, som forinden har indløst recept på et af de billigere lægemidler orlistat eller bupropion-naltrexon er derfor sandsynligvis større end 28%.

I har den 29. januar 2020 søgt om generelt klausuleret tilskud til Saxenda til følgende klausul:

"Som tillægsbehandling til livstilsintervention til

- *Patienter med BMI ≥ 35 kg/m² og etableret hjertekar-sygdom og præ-diabetes*
- *Patienter der henvises til videre udredning hos specialist i sekundærsektoren med henblik på tilbud om fedmekirurgi".*

I ansøgningen foreslår I, 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 I, 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. produktresuméet 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.

I anfører, 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.

I jeres ansøgning anfører I, at det er jeres vurdering, at det for langt størstedelen af de to beskrevne patientpopulationer ikke vil være relevant at anvende bupropion-naltrexon på grund af bivirkninger og kontraindikationer. I anfører, at Saxenda har en gunstig bivirkningsprofil.

I anfører, at patienter i de to største SCALE-studier, som responderer tidligt på behandlingen (opnår vægttab $\geq 5\%$ indenfor 12 uger), opnåede et gennemsnitligt vægttab mellem 9,9%-11,5% efter 1 års behandling.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 25. februar 2020, hvor nævnet anbefalede, at Saxenda ikke får generelt klausuleret tilskud .

I sin indstilling af den 2. april 2020 udtaler nævnet:

"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 væggtab, 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 forudsætning 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 ≥ 35 kg/m² 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 væggtabsbehandling 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 Lægemiddelstatistikregistret⁸ 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+naltrexon⁹.

Vi vurderer desuden, at et generelt klausuleret tilskud til Saxenda vil øge risikoen for, at behandlingen ikke seponeres efter 12 uger, som anbefalet i produktresuméet, 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 Lægemiddelstatistikregistret⁸ 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 væggtab 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.”

Vi har partshørt jer over Medicintilskudsnettets indstilling af den 2. april 2020.

Vi modtog jeres høringssvar den 23. april 2020.

[Redacted text block]

Det fremgår af jeres høringssvar, at I ikke er enige i Medicintilskudsnettets vurdering af risikoen for, at alment praktiserende læger ikke vil efterleve de foreslåede kriterier i klausulen for Saxenda. I begrundet dette med, at Saxenda kun vil kunne ordineres af speciallæger indenfor endokrinologi og kardiologi via udleveringsgruppe A.

I forhold til data fra Lægemedelstatistikregisteret om, at 28% af patienter i behandling med Saxenda i 2019 forinden havde forsøgt sig med anden receptordineret farmakologisk væggtabsbehandling, bemærker I, at der i dag er 100% egenbetaling med Saxenda, hvilket I mener altovervejende forklarer hvorfor dette tal ikke er høje.

I anfører også, at de 28% kan være udtryk for, at flere patienter har relevant komorbiditet, hvor brug af orlistat eller bupropion+naltrexon, er kontraindiceret eller påhæftet særlige advarsler og forsigtighedsregler.

I skriver, at Medicintilskudsnettets anfægter behandlingsværdien af Saxenda sammenlignet med andre farmakologiske lægemidler, og baserer dette ud fra en indirekte meta-analyse, som I har påpeget er behæftet med store mangler og usikkerheder.

I anfører derudover, at det efter jeres opfattelse, ikke er relevant at medtage bupropion+naltrexon på grund af lægemidlets bivirkningsprofil, samt de mange kontraindikationer og særlige advarsler, der gør sig gældende for dette produkt.

I anfører, at man kan estimere den kortsigtede behandlingsværdi mellem Saxenda og orlistat ved at se på hvor mange patienter, man vil skulle behandle for, at én patient opnår et givent væggtab. I har anvendt data fra Astrup et al. (2009)⁷, som fandt at andelen af personer, som opnår et væggtab $\geq 10\%$ er cirka tre gange større for liraglutid end for orlistat. På denne baggrund estimerer I, at apotekets udsalgspris per dag for orlistat, justeret for den relative effekt-forskel, er 48,9 kr. i stedet for 16,40 kr.

I forhold til den kliniske værdi af Saxenda fremhæver I blandt andet, at den foreslåede klausul understøtter at kun patienter, der responderer tidligt på behandlingen med Saxenda vil fortsætte behandlingen, og hvor det forventede gennemsnitlige væggtab vil være ml. 9,9-11,5% efter 1 år på baggrund af SCALE Maintenance⁴ og SCALE Obesity & Pre-diabetes^{2,3} studierne.

I henviser endvidere til LEADER-studiet⁵ som dokumentation af liraglutids gavnlige effekter på risikoreduktion af hjertekarsygdom og mortalitet. I høringssvaret præsenterer I resultater for flere subgrupper, såsom europæiske patienter med BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ eller hjertekarsygdom. I anfører, at resultaterne understøtter, at liraglutids effekt på det primære sammensatte endepunkt er uafhængig af

population (den relative risikoreduktion for europæiske patienter er 21-29%), hvorfor LEADER-studiet ligeledes indgår i Saxendas produktresumé.

I skriver, at det er anerkendt, at et 5-10% væggtab er klinisk relevant og at det er påvist i flere systematiske reviews og metaanalyser, at et bevidst (eng.: intentional) væggtab reducerer mortalitet (all-cause mortality) mellem 13-18% blandt personer med svær overvægt. I henviser til metaanalysen af Ma et al. (2017)⁸.

I anfører endeligt, at Saxenda per 1. april har opnået generelt klausuleret tilskud til den schweiziske indikation for Saxenda til patienter med:

- BMI \geq 28 kg/m² og diabetes-relaterede komplikation (må ikke have forsøgt GLP-1 behandling før)
- BMI \geq 35 kg/m² uden diabetes-relateret komplikation (må ikke have forsøgt GLP-1 behandling før)

På baggrund af den godkendte tilskudsklausul i Schweiz foreslår I i jeres hørings-svar en ny klausul for generelt klausuleret tilskud i Danmark. I foreslår tilskud til følgende tilskudsklausul:

- *Svært overvægtige patienter med BMI > 35 kg/m² og livstruende overvægtsrelateret hjertekarsygdom samt præ-diabetes*
- *Svært overvægtige patienter, der henvises til videre udredning hos specialist i sekundærsektoren med henblik på tilbud om fedmekirurgi*

I foreslår følgende kriterier i klausulen:

- **NY:** Ordination af Saxenda® med tilskud forbeholdes udelukkende speciallæger i endokrinologi
- **NY:** Patienten har forsøgt seriøs og superviseret væggtabsbehandling uden tilstrækkelig effekt, men er stærkt motiveret for væggtab og følges i et vægtreducerende program med 500 kcal/dag reduceret diæt og fysisk aktivitet, fx hos egen læge eller i et kommunalt tilbud **og**
- Patienten har forsøgt behandling med **orlistat** med utilstrækkelig effekt, uacceptable bivirkninger eller kontraindikationer **og**
- **NY:** Effekten af behandlingen følges enten hos specialist eller ved egen læge med henblik på at sikre fortsat væggtab eller vægtstabilisering hos patienten. Vurdering af behandlingen foretages efter 16 ugers behandling jf. produktresumeeet (inkl. optitrering) samt ved efterfølgende kontrolbesøg, dog minimum hver halve år. Fornyelse af recepter kan ske hos egen læge, efter gensidig aftale og opgavefordeling mellem praktiserende læge og specialist.
- **NY:** Patienter skal efter uge 16 have opnået et væggtab på mindst 5%, og de efterfølgende 6 måneder frem (10 måneder i alt) have opnået minimum et væggtab på 12% fra baseline, ellers skal behandlingen seponeres.
- **NY:** Behandlingen kan maksimalt fortsættes for en periode af op til 3 års varighed, dog ikke hvis patienten genvinder > 2% af det oprindelige væggtab sammenlignet med de første 10 måneder, eller hvis en patient når BMI < 25 kg/m².

Vi har ikke fundet grundlag for at forelægge jeres hørings-svar for Medicintilskuds-nævnet.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^c § 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.

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 finder, at Saxenda opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1. I vores vurdering lægger vi vægt på, at Saxenda ifølge produktresuméet er godkendt som et supplement til en kaloriefattig kost og øget fysisk aktivitet til vægtkontrol hos voksne patienter med et start-BMI (Body Mass Index) på ≥ 30 kg/m² (adipøs) eller ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvægtig) og mindst en vægtrelateret komorbiditet såsom dysglykæmi (prædiabetes eller type 2-diabetes mellitus), hypertension, dyslipidæmi eller obstruktiv søvnapnø. Vi lægger desuden vægt på resultaterne fra SCALE Obesity & Pre-diabetes^{2,3} og SCALE Maintenance⁴ studierne, som viser et vægttab for patienter i behandling med Saxenda efter 56 uger og 3 år, der er at betragte som klinisk relevant^{10,15}.

Vi finder ikke, at Saxenda opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, da vi finder, at prisen for Saxenda ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for Saxenda, [REDACTED], er meget høj. I lighed med Medicintilskudsnet lægger vi vægt på, at behandling med Saxenda medfører et 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.

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

I lighed med nævnet, lægger vi vægt på, at LEADER-studiet⁵ 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 til Saxenda – hverken i ansøgningen af 29. januar 2020 eller jeres nye forslag til klausul i hørings svar af 23. april 2020. Dette gælder også for de subgruppeanalyser I præsenterer i jeres hørings svar. Hertil kommer, at der i LEADER-studiet anvendtes liraglutid i en dosis på 1,8 mg/dag og den kardiovaskulære sikkerhed af liraglutid 3 mg/dag ikke er undersøgt.

Vi har desuden lagt vægt på, at post-hoc analysen⁶ 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.

Meta-analysen af Ma et al. (2017)⁸ ændrer ikke på vores vurdering. Analysen bygger på vægttab opnået ved diæt med lav indtagelse af fedt og mættet fedt. Forfatterne til artiklen konkluderer, at der ikke er tilstrækkelige data til at undersøge, om andre former for diæt eller om fysisk aktivitet vil påvirke resultaterne. Meta-analysen viser ikke, om et vægttab opnået ved en kombination af kalorieunderskud svarende til 500 kcal dagligt samt diætetisk rådgivning og fysisk aktivitet 150 minutter pr. uge og farmakologisk behandling med Saxenda vil kunne forhindre død - og i givet fald om denne kombination vil forhindre død i samme størrelsesorden, som vist i metaanalysen.

Jeres ansøgning indeholder ikke beregninger, der viser, at behandling med Saxenda er omkostningseffektivt for den ansøgte patientgruppe.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Saxenda opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset det efter Lægemedelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5.

Som nævnt ovenfor kan vi ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Saxenda opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2. Vi har derfor ikke vurderet, hvorvidt der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Saxenda er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg uden for klausul.

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

Bemærkninger til jeres hørings svar

I skriver i jeres hørings svar, at Medicintilskudsnævnet anfægter behandlingsværdien af Saxenda sammenlignet med andre farmakologiske lægemidler og at nævnet baserer dette ud fra en indirekte meta-analyse, som I har påpeget er behæftet med store mangler og usikkerheder.

Vi skal hertil bemærke, at nævnet begrundet sin indstilling med, at prisen på Saxenda efter deres vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Ved denne vurdering stiller nævnet ikke Saxenda overfor anden farmakologisk behandling.

Ligeledes forholder vi os i denne afgørelse ikke til Saxendas behandlingsmæssige værdi og pris i forhold til anden farmakologisk behandling, idet vi ikke ved, om disse andre farmakologiske behandlingsalternativer er omkostningseffektive til behandling af personer omfattet af den ansøgte klausul.

Da vi ikke forholder os til Saxenda i forhold til anden farmakologisk behandling, er de kontraindikationer, bivirkninger, særlige advarsler og forsigtighedsregler, som behandling med bupropion+naltrexon¹² og orlistat¹⁴ er forbundet med, og som I fremhæver i jeres høringssvar, ikke relevante for vores vurdering af, hvorvidt Saxenda opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Det samme gør sig gældende for det estimat af den kortsigtede behandlingsværdi af liraglutid og orlistat som I foretager i høringssvaret på baggrund af Astrup et al. (2009)⁷.

Vi bemærker dog, at vi finder, at både bupropion+naltrexon og orlistat er relevante behandlingsalternativer til Saxenda til behandling af overvægt. Vi finder i lighed med Medicintilskudsnet, at langt fra alle, som er omfattet af den for Saxenda foreslåede klausul, vil have kontraindikationer over for lægemidlerne. Vi finder endvidere, at der er vigtigt at skelne mellem *kontraindikationer* og *forsigtighedsregler* og *særlige advarsler*. I skriver fx i jeres høringssvar, at orlistat er kontraindiceret til patienter i behandling med warfarin og andre orale antikoagulantia, men det fremgår af produktresumeeet for orlistat¹⁴ under *særlige advarsler* og *forsigtighedsregler*, at koagulationsparametre bør monitoreres hos patienter, der samtidig bliver behandlet med antikoagulantia.

Vi er enige med nævnet og IRF¹¹ i, 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 forudsætning af, at lægemidlerne ikke er kontraindiceret.

[Redacted text block]

I anfører i jeres høringssvar, at I ikke er enige i Medicintilskudsnetts vurdering af risikoen for, at alment praktiserende læger ikke vil efterleve de foreslåede kriterier i klausulen for Saxenda. I begrundet dette med, at Saxenda kun vil kunne ordineres af speciallæger indenfor endokrinologi og kardiologi via udleveringsgruppe A. Vi skal hertil bemærke, at udleveringsbestemmelse A indebærer, at lægemidlet kun må udleveres én gang efter samme recept, medmindre udleveringen sker i flere mindre portioner ad gangen. Vi finder derfor ikke, at udleveringsbestemmelsen understøtter, at Saxenda kun kan ordineres af speciallæger i endokrinologi eller kardiologi. Vi bemærker endvidere, at selvom betingelsen om ordination af speciallæge præciseres i tilskudsklausulen sikre det ikke i sig selv, at lægemidlet ikke ordineres af andre læger.

I forhold til data fra Lægemiddelstatistikregisteret om, at 28% af patienter i behandling med Saxenda i 2019 forinden havde forsøgt sig med anden receptordineret

farmakologisk væggtabsbehandling, bemærker I i jeres høringssvar, at der i dag er 100% egenbetaling med Saxenda, hvilket I mener altovervejende forklarer hvorfor dette tal ikke er højere. Vi finder ikke, at det forhold at der ikke er tilskud til Saxenda er relevant i forhold til, hvor mange patienter der forinden har prøvet anden farmakologisk behandling til behandling af væggtab. Disse oplysninger ligger dog ikke til grund for vores afgørelse, da vi ikke har vurderet risikoen for førstevalg uden for klausul (se afsnittet *Begrundelse*).

Endelig anfører I i jeres høringssvar, at Saxenda har fået generelt klausuleret tilskud i Schweiz. Vi skal hertil bemærke, at et lægemiddels tilskudsstatus i et andet land ikke er relevant for vores vurdering af, hvorvidt der skal ydes tilskud til lægemidlet i Danmark. Generelt kan en sammenligning af nationale tilskudssystemer og tilskudsstatus være vanskelig, da typer af tilskud og kriterierne herfor ikke er ens.

Retsregler

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

Revurdering

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

Tilskudsstatus for Saxenda bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Saxenda. European Medicines Agency. Publiceret 16. april 2015. Opdateret 8. januar 2020. Besøgt 7. juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_da.pdf

² 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.

³ le Roux C, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.

⁸ Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017 Nov 14;359:j4849.

⁹ Sundhedsstyrelsen. Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme. Faglig visitationsretningslinje. 2017. Besøgt 9. juli 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](https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-behandling-af-overvagt.ashx?la=da&hash=D949F5554592C0593C734ECDD420016B13EE39ED)

¹⁰ Indsætser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen. Farmakologisk behandling af overvægt. Den Nationale Rekommandationsliste. 2018. Besøgt 9. juli 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>

¹¹ Kroustrup JP, Thomsen JL, Vinther S, Tarp S. Lægemedler har begrænset plads til behandlingen af overvægt hos voksne i almen praksis. Sundhedsstyrelsen. Opdateret 4. september 2018. Besøgt 9. juli 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/rationel-farmakoterapi-6-2018/l%C3%A6gemidler-har-begr%C3%A6nset-plads-til-behandlingen-af-overv%C3%A6gt-hos-voksne-i-almen-praksis>

¹² Produktresumé for Mysimba. European Medicines Agency. Publiceret 15. april 2015. Opdateret 25. marts 2020. Besøgt 9. juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_da.pdf

¹³ Produktresumé for Regenor. Lægemedelstyrelsen. 22. August 2018. Publiceret 27. august 2018. Besøgt 9. juli 2020. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FR%252FRegenor%252C%252520kapsler%25252025%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=0a607ade38b29d528ef3c2d6850ed4e1&entity_type=productresum&q=rege-non&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

¹⁴ Produktresumé for Xenical. European Medicines Agency. Publiceret 27. august 2018. Besøgt 9. juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_da.pdf

¹⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 23. Juni 2016. Besøgt 9. Juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf

¹⁶ Produktresumé for Victoza. European Medicines Agency. Publiceret 8. juli 2009. Opdateret 7. november 2019. Besøgt 9. juli 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_da.pdf