

Novo Nordisks bemærkninger til Medicinrådets nye behandlingsvejledning for personer med type 2-diabetes

Novo Nordisk ønsker med dette brev at gøre opmærksom på vores bekymringer for konsekvenserne af den behandlingsvejledning, som Medicinrådet for nylig har offentliggjort.

Novo Nordisk ser med stor alvor på Medicinrådets nye behandlingsvejledning for type 2-diabetes, idet vi frygter, at en eventuel implementering af denne vil føre til en forringet behandlingskvalitet for personer med type 2-diabetes. Novo Nordisk har identificeret en række væsentlige problemer ved de metoder, som Medicinrådet baserer sine konklusioner på i vejledningen.

Det gælder særligt;

- Medicinrådets *metode* til sammenligning af effektforskelle inden for og mellem lægemiddelklasser ud fra netværksmetaanalyser (NMA) samt
- Definitioner af "*klinisk relevante forskelle*", der er anvendt til at vurdere, hvorvidt lægemidler "klinisk" kan sidestilles med hinanden.

Dette medfører efter vores vurdering betydelige fejlslutninger, både når det angår 2.- og 3.-linjebehandling inden for flere af subpopulationerne, og som vi finder ikke er metodemæssig forsvarlig jf. Medicinrådets egen metodehåndbog.

Novo Nordisk gjorde i januar 2021 Medicinrådet samt *Fagudvalget for type 2-diabetes* opmærksomme på de store metodiske udfordringer, som protokollen bar præg af. Vi tilkendegav også, at formålet med behandlingsvejledningen hovedsageligt syntes at være at sidestille de eksisterende anti-hyperglykæmiske behandlinger med hinanden. Vi baserede dette på, at der på flere væsentlige effektmål i protokollen var valgt en "*mindste klinisk relevante forskel*", der var strengere defineret, end hvad andre kliniske retningslinjer og regulatoriske myndigheder (fx EMA) har fundet klinisk relevant.

Vi må desværre konstatere, at man har valgt at se bort fra vores henvendelse, hvilket kan få store konsekvenser for behandlingskvaliteten og dermed patienterne. Eksempelvis kan vi nu frygte, at det for 80-90% af alle patienter med type 2-diabetes uden hjertekarsygdoms vedkommende må betyde, at sulfonylurinstoffer i fremtiden bliver det foretrukne 2. valg efter metformin, idet Medicinrådet anfører, at denne gruppe kan starte op i det billigste af de klinisk ligestillede lægemidler, uden at det vil resultere i nogen klinisk relevante forskelle i deres diabetesbehandling. Dette vil efter vores vurdering være et betydeligt tilbageslag for diabetesbehandling i Danmark.

Overordnet set bryder Medicinrådets behandlingsvejledning med en lang række nationale såvel som internationale type 2-diabetes behandlingsvejledninger, der alle anfører kompleksiteten af sygdommen samt heterogeniteten af patientpopulationen som særdeles vigtige determinanter for at tilrettelægge en tidlig, multifaktoriel, intensiv *individualiseret* behandling, der tager hensyn til patientens fænotype, komorbiditet og præferencer. Den nuværende version af behandlingsvejledningen vil være et stort tilbageskridt sammenlignet med den nuværende behandlingspraksis og vil ignorere eller underkende megen af den evidens, der de seneste år er kommet patienterne til gode ved blandt andet opdateringer af retningslinjer fra ADA og EASD.

Med Medicinrådets nye behandlingsvejledning lægger Medicinrådet således, ud fra relativt snævre kriterier samt en tvivlsom metode, op til en radikal ændring af tilgangen til behandling af type 2-diabetes i Danmark. Udover at føre til en forringet diabetesbehandling vil det i sidste ende formentlig give større udgifter til behandling af senkomplikationer, end de initiale besparelser må medføre. Denne kortsigtede tilgang kan hverken den enkelte patient eller samfundet være tjent med.

Novo Nordisk vil nedenfor kort uddybe ovenstående synspunkter samt øvrige forhold ved behandlingsvejledningen, som vi finder nødvendigt at gøre Medicinrådet opmærksom på:

1. Metode til vurdering af effektforskelle mellem lægemidler

1.1 Klinisk relevante forskelle inden for GLP-1-receptoragonisterne (Punkt 5.1):

Novo Nordisk finder det bekymrende, at Medicinrådet udelukkende har lagt vægt på brug af indirekte evidens i form af NMA til vurdering af komparative effektforskelle både inden for GLP-1-klassen (Nuhoho et al.) samt mellem GLP-1-analoger og DPP-4-hæmmere, SGLT-2-hæmmere og SU-stoffer (primært Palmer et al.). Der er meget velkendte metodiske udfordringer og usikkerheder ved at bruge NMA¹ til at sammenligne effektforskelle (HbA_{1c}/vægt bl.a.) inden for en stærkt heterogen lægemiddelklasse, som GLP-1-analoger tilhører (modsat eks. DPP-4- og SGLT-2-hæmmerne, hvor effektforskellene er mere homogene/klasseeffekt). Derudover, er der stor patientheterogenitet indenfor type 2-diabetes, og i særdeleshed store forskelle i mellem de kliniske studier, som indgår i NMA'erne.

- **1.1.1 NMA og evidenshierarki:** Lægemiddelstyrelsen har tidligere anfægtet en NMA for semaglutid i forbindelse med en tilskudsansøgning, som Novo Nordisk indsendte i 2017/18 for ugentlig subkutan semaglutid, og hvor vi vedlagde en særdeles omfattende NMA (*PRISMA-guidelines og Cochrane risk of bias tool anvendt til kvalitetsvurdering*), da der på daværende tidspunkt ikke fandtes nogen direkte komparative studier overfor liraglutid 1,2-1,8 mg. Tilbage meldingen fra Lægemiddelstyrelsen lød dengang, at:

"Det vurderes, at usikkerheden omkring udmåling af behandlingseffekt og en sammenligning af disse via en network meta-analyse er for stor til, at der kan konkluderes en sikker forskel i behandlingseffekten mellem Ozempic og de øvrige omtalte GLP-1 analoger".²

Samlet set finder vi ikke, at den pågældende behandlingsvejledning afspejler den kliniske effekt, som behandlere oplever i klinisk praksis med semaglutid, og som dokumenteret i direkte komparative studier af høj kvalitet, hvilket alt andet lige afspejler, hvorfor semaglutid i dag er det mest anvendte lægemiddelstof blandt GLP-1-analogerne i Danmark såvel globalt.

1.2 Klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau (Punkt 5.4):

Overordnet finder vi, at Medicinrådets metode til at vurdere effektforskelle på tværs af lægemiddelklasser er forbundet med meget stor usikkerhed og ikke metodemæssigt er forsvarligt. Samlet set sår det store tvivl om troværdigheden af de rapporterede effektestimater, som Medicinrådet når frem til, hvad enten det er ved deres egen NMA eller NMA'ere fra litteraturen. For at kunne sammenligne lægemiddelklasser med hinanden er det nødvendigt, at effekten af lægemidlerne inden for samme klasse også er sammenlignelig (klasseeffekt). Som argumenteret for finder vi, at dette ikke er tilfældet for GLP-1-analoger, hvorfor denne sammenligning på klasseniveau diskriminerer semaglutid som den mest effektive GLP-1-analog.

Derudover inkluderer begge NMA'ere fra Palmer et al. samt Jia et al. (*som Medicinrådet anvender til at vurdere effekt på bl.a. HbA_{1c} og vægt*) lægemidler indenfor alle DPP-4-, SGLT-2 og GLP-1-klasserne, der enten ikke har opnået markedsføringstilladelse i EU, eller som er diskontinueret af fabrikanten. Sidstnævnte NMA fra Jia et al. inkluderer tilmed heller ikke semaglutid i sit netværk, uden at Medicinrådet påpeger dette forhold.

Jf. tidligere Medicinrådsafgørelser ved ansøgning af nye lægemidler eller indikationsudvidelser, der har Medicinrådet tidligere valgt at se bort fra NMA'ere, *"såfremt netværkene omfatter alternativer, som ikke er relevante i henhold til PICO."*³ - mens Medicinrådet i deres nuværende metodebog for vurdering af terapiområder anfører, at *"i de situationer, hvor Medicinrådet både har indirekte og direkte evidens for en sammenligning, bør fagudvalget primært lægge vægt på resultaterne fra de direkte sammenligninger."*⁴

Vi finder, at Medicinrådet har brudt med begge principper i den pågældende behandlingsvejledning for type 2-diabetes, hvilket vi vil uddybe nedenfor i særskilte delafsnit.

- **1.2.1 Behandlingsvejledningen har været udarbejdet under tidspres:** Vi undres generelt over Medicinrådets argumentation ift. valg af metode til vurdering af effektforskelle mellem lægemiddelklasser inden for bl.a. HbA_{1c} og vægt. Medicinrådet anfører således ordret, at ” ... *det af praktiske og tidsmæssige årsager ikke var muligt at udarbejde egne NMA for disse effektmål.* ”.

Vi stiller os på denne baggrund uforstående over for, at Medicinrådet har undladt at forsøge at minimere de velkendte usikkerheder, som gør sig gældende i NMA'en fra både Palmer et al. samt Jia et al.

- **1.2.2 Palmer et al. & Jia et al.:** NMA'en fra Palmer et al. som Medicinrådet anvendte til at vurdere kliniske effektforskelle inden for bl.a. HbA_{1c} og vægt på tværs af lægemiddelklasserne er tidligere blevet stærkt kritiseret i et publiceret [letter to the editor](#) (letter nummer 3) af en forfatterrække bag [denne publikation](#), og som grundigt redegør for den store usikkerhed, der er forbundet ved at bruge NMA'en fra Palmer et al.

Blandt kritikpunkter nævnes bl.a., at studiet antager en klasseeffekt på HbA_{1c} og vægt for GLP-1-analoger, hvorved effekter af specifikke GLP-1-analoger udvaskes. Desuden inkluderes studier med væsensforskellige inklusionskriterier i NMA'en, hvilket i sig selv kan påvirke resultaterne betydeligt og medføre, at de indirekte sammenligninger (som fremkommer i analysen, men som ikke er udført i et randomiseret klinisk studie) i NMA'en, er usikre. En række af de studier, der indgår i den refererede NMA, er foretaget med lægemidler, der enten ikke er markedsført, eller i ikke-markedsførte doser. Man inddrager således lægemidler i den samlede analyse, der ikke er markedsført, for en stor del på grund af mangel på effekt på blandt andet HbA_{1c}. Det vil medføre en skævvridning af det samlede resultat for lægemiddelklassen, særligt når der er tale om klasser med stor indbyrdes heterogenitet.

NMA'en fra Jia et al., som Medicinrådet anvender som supplerende information på forskelle i HbA_{1c} og vægt mellem klasserne, er vi tilsvarende stærkt kritiske over. Selvom den ekskluderer kortvirkende GLP-1-analoger i en række sensitivitetsanalyser, så inkluderer den ikke semaglutid i sit netværk, mens den har 5 lægemidler med i netværket indenfor DPP-4-, SGLT-2- og GLP-1-klassen, som ikke er markedsført i Danmark. Resultatmæssigt skiller NMA'en sig også ud ved, at den når den frem til, at SGLT-2-hæmmere skulle være forbundet med større vægttab end GLP-1-analoger! Det illustrerer med al tydelighed, hvor usikker en analyse, som Medicinrådet baserer sig på, når NMA'en fra Jia et al. ender med sådan et resultat. Dette stemmer ikke overens med eksisterende RCT-evidens og ej heller klinisk praksis.

- **1.2.3 RCT studier tillægges ingen værdi:** Ligeledes undres vi over, at Medicinrådet ikke på noget tidspunkt i analysen forholder sig til, at det mest potente lægemiddel inden for GLP-1-klassen, semaglutid (både som oral formulering og subkutan injektion), i gentagne randomiserede kliniske studier har demonstreret klinisk relevante effektforskelle på HbA_{1c}, jf. Medicinrådets definition, sammenholdt med DPP-4- og SGLT-2-hæmmerne. Dette forhold inddrages ikke på noget tidspunkt til trods for, at Medicinrådets metodebog fremhæver direkte evidens primært bør vægtes over indirekte evidens *med undtagelse af, ”når der er store mangler i studie-design”*, hvilket der ikke er tale om.

- **1.2.4 Semaglutid medfører klinisk relevante forskelle i HbA_{1c} vs. andre lægemiddelklasser:** Havde Medicinrådet inddraget og vurderet relevante komparative randomiserede kliniske studier mellem eks. semaglutid og DPP-4- og SGLT-2-hæmmerne, fremfor at udviske effektforskellene mellem lægemiddelklasser i de anvendte NMA'er, ville det tydeligt fremgå, at semaglutid har demonstreret klinisk relevante forbedringer af HbA_{1c}. Dette kommer eksempelvis til udtryk i følgende relevante kliniske studieprogrammer for semaglutid:

- SUSTAIN 2⁵ (semaglutid 1 mg vs. sitagliptin 100mg): **HbA_{1c} forskel: -1,1%** [95% CI -1,21 ; -0,91]
- SUSTAIN 8⁶ (semaglutid 1 mg vs. canagliflozin 300 mg): **HbA_{1c} forskel: -0,5%** [95% CI -0,65 ; -0,33]
- PIONEER 2⁷ (oral semaglutid 14 mg vs. empagliflozin 25 mg): **HbA_{1c} forskel: -0,5%** [95% CI -0,7 ; -0,4]
- PIONEER 3⁸ (oral semaglutid 14 mg vs. sitagliptin 100 mg): **HbA_{1c} forskel: -0,7%** [95% CI -0,9 ; -0,6]

- **1.2.5 Definition af MACE:** Dernæst vækker det undren, at der – på trods af to uafhængige reviewers - anvendes forskellige definitioner af effektmål inden for hjertekarsygdom i de respektive NMA'ere. Vi har tidligere opfordret Medicinrådet til at tage højde for, at eventuelle indirekte sammenligninger mellem lægemiddelklasser sker med anvendelsen af samme definition af (3-punkts) MACE. Dette er ikke sket, hvorfor man i NMA'en har overvurderet effekten af SGLT-2-hæmmere (empagliflozin) på MACE sammenholdt med GLP-1-analoger, idet EMPAREG-

studiet anvendte en markant anderledes definition af myokardieinfarkt (asymptomatisk MI ikke inkluderet i endepunktet) sammenlignet med alle andre outcome-studier. Hvis samme definition blev anvendt, så ville resultatet i EMPA-REG-studiet på MACE ændres fra en signifikant hazard ratio, HR 0,86, til HR 0,92 (95% CI 0,79-1,06), og dermed ikke længere statistisk signifikant.⁹

- **1.2.6 Manglende transparens:** Novo Nordisk bemærker, at der i den nuværende 192 sider lange behandlingsvejledning er meget lidt information tilgængelig om NMA'erne. Som følge af de mange usikkerheder, der er forbundet ved brug af NMA generelt, og med de fejl, som vi allerede har påpeget, ønsker Novo Nordisk at indgå i en dialog med Medicinrådet om at få mulighed for at få udleveret det bagvedliggende datasæt samt Medicinrådets egen NMA, således at vi af transparens-hensyn vil have mulighed for at kunne konsultere førende uafhængige nationale og internationale eksperter på området – og efterprøve de input, som Medicinrådet har lagt til grund for sin netværksmetaanalyse.
- **1.2.7 ASCVD, HF og CKD:** Det gælder ligeledes, at hjertekarsygdom relateret til type 2-diabetes kan og bør differentieres patogenetisk og fænotypisk, alt efter om den makrovaskulære komplikation er aterosklerotisk betinget (ASCVD), eller er relateret til hjertesvigt. Der er evidens for, at der er klinisk relevante forskelle blandt de nyere lægemidler inden for deres effekt på de enkelte komponenter af MACE. Dette har blandt andre en fælles ADA/EASD-ekspertgruppe for nyligt præciseret i sin internationale konsensusrapport for farmakologisk behandling af type 2-diabetes (2019).¹⁰ Her har de vurderet, at evidensen for reduktion af MACE er størst for GLP-1-analoger, mens evidensen omvendt er bedst for en gavnlig effekt af SGLT-2-hæmmere hos patienter med kronisk hjertesvigt og/eller kronisk nyresygdom. Denne observation er sidenhen implementeret i en række nationale og internationale behandlingsvejledninger.

GLP-1-analoger og SGLT-2-hæmmere afviger på en række grundlæggende punkter, bl.a. inden for virkningsmekanisme, bivirkninger og effektforskelle. Det er i dag ligeledes afspejlet bredt i de nationale såvel internationale kliniske guidelines, at diabetes er en kompleks kronisk sygdom, hvor man er nødsaget til at tage udgangspunkt i en individualiseret patienttilgang til diabetesbehandlingen, også inden for gruppen af patienter med hjertekarsygdom. Vi opfordrer i tråd med guidelines til, at Medicinrådet for sub-populationen med erkendt hjertekarsygdom vil sikre en samlet vægtning af de mange fordele og ulemper, der er ved de respektive behandlinger, og som både inddrager kompleksiteten ved multisygdom, den heterogene sub-population samt patientpræferencer. Vi finder det således uhensigtsmæssigt og i uoverensstemmelse med evidensen, at der i behandlingsvejledningen lægges op til, at der kun skal rekommanderes ét foretrukket lægemiddel blandt GLP-1-analoger og SGLT-2-hæmmere til patienter med type 2-diabetes og hjertekarsygdom.

2. Medicinrådets effektmål samt vurdering af ”mindste klinisk relevante forskel”

Følgende delafsnit vil gennemgå vores bemærkninger til en række af Medicinrådets effektmål:

2.1 Mortalitet, MACE osv.: Vi bemærker, at langt størstedelen af effektmålene vil kræve tidsmæssig ekstrapolation, hvilket ikke med rimelighed kan antages for alle effektmål. Varigheden og dermed power af flere kardiovaskulære outcomestudier (CVOT) er relativt korte sammenlignet med, hvornår der forventeligt vil være en identificerbar forskel mellem grupperne (eks. PIONEER6-studiet, hvor opfølgningstiden kun var 16 måneder, modsat REWIND-studiet, hvor median opfølgningstid var 5,4 år). Dette skyldes naturligvis de regulatoriske krav til godkendelse af lægemidler, hvor non-inferiority skal sikres, hvorfor en række af studierne således udelukkende er designet med det sigte.

2.2 HbA_{1c}: Det er fortsat uklart hvordan definitionerne for ”klinisk relevante forskelle” inden for HbA_{1c} er fremkommet, herunder hvilke kilder Medicinrådet har anvendt. De refererede kilder i protokollen stemmer ikke overens med indholdet og kan således ikke anvendes. I forhold til HbA_{1c} angiver EMA ved regulatoriske ansøgninger, at 3 mmol/mol angiver en acceptabel ”ikke-inferioritetsmargin” mellem to behandlinger. IRF har i en tidligere præparatanmeldelse for semaglutid anerkendt, at en 4 mmol/mol reduktion i HbA_{1c} i SUSTAIN 7-studiet overfor dulaglutid var klinisk relevant.¹¹ Der er således ikke overensstemmelse med eksisterende praksis.

Eftersom kun en meget lille andel af studierne undersøger effekten på HbA_{1c} frem til 2 års opfølgning, er det uklart, hvordan ekstrapolationen er foretaget. Da de forskellige lægemidler kan have nadir på forskellige tidspunkter, vil resultatet af en ekstrapolation kunne påvirkes betydeligt af, hvornår de givne studier faktisk er afsluttet.

2.3 Vægttab: Som også fremført i vores brev til Medicinrådet fra januar 2021, bemærker vi, at Medicinrådets egen kilde (15) under ”mindste kliniske forskel” for vægttab specifikt angiver, at et 3% vægttab er klinisk relevant for diabetikere, og ikke 5%.¹²

- **2.3.1 kategorisk vægttab:** Vi finder det generelt problematisk, at behandlingsvejledningen alene ser på det gennemsnitlige vægttab fremfor at se på ”kategoriske effektmål”, eks. andelen af patienter der opnår et klinisk relevant vægttab på 5% eller 10%. Dette effektmål er yderst relevant for den enkelte patient og bør inddrages i vurderingen af klinisk relevante forskelle mellem to lægemidler. Dette er relevant både inden for GLP-1-klassen samt mellem lægemiddelklasser forbundet med vægttab (eks. GLP-1-analoger vs. SGLT-2-hæmmere).

I SUSTAIN 7-studiet, hvor effekten af semaglutid blev undersøgt overfor dulaglutid, var der 33 procentpoint flere personer i semaglutid-armen, der nåede både et 3%-vægttab (77% vs 45%) eller 5% vægttab (63% vs 30%) sammenlignet med dulaglutid efter 40 ugers behandling. Vi finder, at dette giver et bedre estimat af, hvad man vil kunne forvente at opnå (mere) med semaglutid fremfor at anskue det ud fra en gennemsnitlig forskel i vægttab på 3,6 kg (6,6 vs. 3 kg).¹³

2.4 Hypoglykæmi: I Medicinrådets protokol lægges op til, at kun alvorlig hypoglykæmi inkluderes som effektmål for hypoglykæmi. Dette er i direkte modstrid med både danske og internationale guidelines, der anerkender hypoglykæmi-målinger <3,0 mmol/L som klinisk relevante¹⁴, idet de er forbundet med negative påvirkninger af patienters kognitive funktioner samt evnen til at opnå optimal glykæmisk kontrol (uagtet om der er symptomer eller ej). Vi er således forundrede over, at dette ikke indgår som et selvstændigt effektmål.

- **2.4.1** Det fremstår derudover uklart flere steder i behandlingsvejledningen, at mindste kliniske forskel for alvorlig hypoglykæmi skal vurderes henover 5 år, i stedet for over 1 år som oprindeligt angivet i protokollen. Dette gør desværre meget af afsnittet særdeles forvirrende at læse.

2.5 Lægemidlernes pleiotrope effekter: Et andet område, som Medicinrådet ikke har inkluderet i behandlingsvejledning, er ”summen af forskellene”, således at et lægemiddel, der på flere parametre (eks. HbA_{1c}, vægt, hypoglykæmi, blodtryk, LDL-kolesterol, CRP) er statistisk signifikant superior, blot ikke i henhold til Medicinrådets definition af ”mindste klinisk relevant forskel”, der vil konklusionen være, at der ikke er nogen ”klinisk fordel”. Dette er særlig relevant for GLP-1-analoger og SGLT-2-hæmmere, der netop besidder pleiotrope egenskaber. Eksempelvis så man i en post-hoc-analyse til SUSTAIN 2-studiet¹, der undersøgte semaglutid 1 mg s.c. overfor sitagliptin 100 mg, at hhv. 31% og 4% af patienterne opnåede det kombinerede endepunkt, HbA_{1c}-reduktion $\geq$ 1%-point, vægttab $\geq$ 5% og fald i systolisk blodtryk $\geq$ 5 mmHg. Dette bliver ikke reflekteret i de nuværende effektmål i Medicinrådets protokol.

3. Skift eller tillæg af et tredje lægemiddel (Punkt 6.1)

Medicinrådet undersøgte ligeledes, om der var mindste klinisk relevante forskelle mellem lægemiddelklasserne ved tillæg som 3-stofsbehandling. Her konkluderede man, at omend alle lægemiddelklasser medførte klinisk relevante reduktioner af HbA_{1c} sammenlignet med to-stofbehandling, fandtes der ingen forskelle mellem klasserne. Igen har Medicinrådet benyttet sig af en række NMA'er til at besvare de kliniske spørgsmål, og hvor Medicinrådet selv påpeger den store grad af heterogenitet i de inkluderede NMA'ere. Eksempelvis når man i både Mantsiou et al. og Zhou et al. (der som de eneste NMA'ere inkluderede semaglutid) frem til, at GLP-1-analoger ved tillæg som 3. valg reducerede HbA_{1c} ml. 0,80-0,85%. Det står i skarp kontrast til det relevante SUSTAIN 9-studie, et randomiseret klinisk studie for semaglutid 1mg i tillæg til metformin og SGLT-2-hæmmer, hvor HbA_{1c} blev reduceret med -1,42% [95% CI -1,61 til -1,24] sammenholdt med placebo. Altså en indirekte forskel på næsten 0,6% sammenholdt med hvad Mantsiou et al. og Zhou et al. estimerer sig frem til i deres respektive NMA'ere.

Med afsæt i SUSTAIN 9-studiet undrer Novo Nordisk sig over, at Medicinrådet ikke forholder sig til denne evidens, ligesom rådet eksempelvis har valgt at gøre ved at inddrage et andet RCT (Frias et al. 2020), der undersøgte kombinationen af DPP-4- og SGLT-2-hæmmere mod sulfonylurinstoffet glimepirid. Denne form for inkonsistens bidrager desværre til en hvis grad af undren vedrørende Medicinrådets formål med denne behandlingsvejledning.

4. Andre forhold

Medicinrådet kommer desværre med flere forkerte antagelser omkring brug af oral semaglutid 14 mg. De anfører bl.a. på side 32, at: *"... der i klinisk praksis i betydelig grad anvendes oral semaglutid i en dosis på 7 mg (grundet gastrointestinale bivirkninger ved behandling med 14 mg), hvilket også understøttes af forbrugsdata for dette præparat."*

4.1 Rybelsus (oral semaglutid): Til Medicinrådets orientering er de forbrugsdata, som rådet har fået foretaget for oral semaglutid, blevet opgjort kort tid efter lancering af oral semaglutid (august-2020). Den primære årsag til den på daværende tidspunkt lave andel af patienter i 14 mg dosis er, at der på daværende tidspunkt fortsat kun var meget få patienter, der var titreret til fuld dosis iht. vejledning. Seneste forbrugsdata som Novo Nordisk har til og med maj-2021 viser, at det inden for 6. måneders opfølgning er ca. halvdelen af alle brugere, der er i 14 mg behandling.

- Vi stiller os ligeledes undrende over den udokumenterede påstand, at det kan skyldes bivirkningsprofilen. Den kliniske evidens på oral semaglutid 14 mg fra PIONEER-studieprogrammet viste, at oral semaglutid ikke adskilte sig fra andre GLP-1-analoger, navnlig ingen forskel i bivirkningsprofilen mod Victoza i PIONEER 4-studiet¹⁵.

Konklusion

Samlet set konstaterer vi, at Medicinrådets behandlingsvejledning vil forringe kvaliteten af den behandling, som det danske sundhedsvæsen tilbyder mennesker, der lever med type 2-diabetes. På sigt frygter vi deuden, at behandlingsvejledningen kan føre til forøgede udgifter, der langt vil overstige de forventede besparelser, der vil opnås på kort sigt, da det helt evident er udvikling af senkomplikationer, der driver udgifterne til behandling af type 2-diabetes.

Vi mener, at dette brev tydeliggør adskillige væsentlige svagheder og store usikkerheder i metoden bag udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning, som underminerer den overordnede konklusion om manglende klinisk relevant forskel mellem lægemidler i en række sub-populationer af patienter med type 2-diabetes.

Vi mener ikke, at behandlingsvejledningen udgør et sagligt velfunderet grundlag for rationel farmakoterapi og mener derfor heller ikke, at behandlingsvejledningen i sin nuværende udformning bør udgøre grundlaget for en lægemiddelrekommendationsliste.

Det er Novo Nordisks holdning, at beslutninger om ændringer i patienternes adgang til livsvigtig medicin bør træffes på et nuanceret og veldokumenteret grundlag i forhold til viden om effektforskelle, hvad enten det er inden for GLP-1-klassen eller overfor DPP-4-, SGLT-2-hæmmere eller sulfonylurinstoffer. Novo Nordisk mener ikke, at behandlingsvejledningen i sin nuværende udformning udgør et sådant grundlag.

Vi håber, at I vil inddrage ovenstående argumenter i jeres fremadrettede overvejelser, og vi indgår meget gerne i konstruktiv dialog desangående.

Med venlig hilsen,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Kasper Bøcker Mejlvang".

General Manager Danmark & Island
Novo Nordisk Denmark A/S

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Troels Munk Jensen".

Troels Munk Jensen, MD

Medicinsk Direktør
Novo Nordisk Denmark A/S

Referencer

- ¹ Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 May 14;346:f2914
- ² Lægemedelstyrelsen. Ozempic - notat vedrørende netværksmetaanalyse, d. 3. april 2018, Sagsnr.2017123464, THOH
- ³ <https://medicinraadet.dk/nyheder/2019/q-a-fra-stormode-om-medicinradets-nye-metoder>
- ⁴ https://medicinraadet.dk/media/hciai0yz/medicinr%C3%A5dets_metodevejledning_for_vurdering_af_nye_l%C3%A6gemidler-vers-1-2_adlegacy.pdf
- ⁵ Ahrén et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):341-354. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X. 2017 Apr 3.
- ⁶ Lingvay et al. 2019. *Lancet D&E*. vol 7,11, P834-844, NOVEMBER 01, 2019 doi:/10.1016/S2213-8587(19)30311-0
- ⁷ Rodbard et al. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883. Epub 2019 Sep 17.
- ⁸ Rosenstock et al. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. doi:10.1001/jama.2019.2942
- ⁹ FDA Briefing Document, Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, June 28, 2016 p. 7, 23, 29-30. <https://www.fda.gov/media/98910/download>
- ¹⁰ ADA/EASD consensus report (revision). Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020 Feb; 43(2): 487-493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- ¹¹ IRF, Sundhedsstyrelsen 2018. Præparatanmeldelse Ozempic (semaglutid). <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/anmeldelser-af-nye-laegemidler/paeparatanmeldelser/ozempic-semaglutid>
- ¹² Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008; & NICE. Obesity: identification, assessment and management | Guidance and guidelines | NICE. National Institute of Clinical Excellence Guideline. 2014.
- ¹³ Pratley et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X
- ¹⁰ Heller SR, Buse JB, Ratner R, Seaquist E, Bardtrum L, Hansen CT, et al. Redefining hypoglycemia in clinical trials: Validation of definitions recently adopted by the American Diabetes Association/European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(2):398–404.
- ¹⁵ Pratley et al. 2019. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet*. VOLUME 394, ISSUE 10192, P39-50, JULY 06, 2019