

**Den Nationale Rekommandationsliste**

# **Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes**

**IRF**

**Version 2.0**



2020

# Indhold

Indledning.....	3
Emneafgrænsning.....	4
Biguanider (metformin).....	5
$\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer).....	7
Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere .....	10
Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2) hæmmere .....	13
Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister .....	19
Basal insuliner.....	25
Relevante danske behandlingsvejledninger .....	29
Ændringslog .....	29
Specialistgruppe .....	30
Juridiske forhold .....	31
Referencer .....	32
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål .....	37
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag.....	40
Bilag 3: Oversigt over anvendte forkortelser .....	41

## Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et Rådgivende Udvalg. Anbefalingerne fra NRL skal ses i sammenhæng med relevant behandlingsvejledning. Anbefalingerne fra NRL bør understøttes i konkrete behandlingsvejledninger rettet mod almen praksis ligesom regionernes arbejde med Basislister bør tage udgangspunkt i anbefalingerne i NRL.

Dette baggrundsnotat vedrører farmakologisk glukosesænkende behandling af patienter med type 2-diabetes i almen praksis. Baggrundsnotatet er udarbejdet af IRF under rådgivning af en ekstern specialistgruppe.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne. Det betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus, hvilket er i henhold til anvendte metode for udarbejdelse af NRL. Rekommanderede lægemidler inden for de enkelte lægemiddelgrupper, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler som rekommanderes i særlige tilfælde ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL, som kan tilgås [her](#).

Det er specialistgruppens vurdering, at start af insulinbehandling i almen praksis som udgangspunkt kun bør omfatte basal insulin og der er derfor ikke udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulintyper. Det er specialistgruppens vurdering, at start af behandling med pioglitazon må betragtes som specialistbehandling og er derfor ikke omfattet. Pioglitazon har en særlig plads i behandlingen af non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater, for hvilke der henvises til rekommandationerne for enkeltstofferne. Baggrundsnotatet omfatter seks forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- **Biguanider (metformin)**
- **$\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)**
- **Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere**
- **Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2) hæmmere**
- **Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister**
- **Basal insulin**

Anbefalingerne tager udgangspunkt i prædefinerede fokuserede spørgsmål (*bilag 1*) og en systematisk litteratursøgning (*bilag 2*). De valgte doser for de enkelte lægemidler repræsenterer den vedligeholdelsesdosis specialistgruppen har vurderet hovedparten af patienterne bør behandles med. For basal insulin er anført ækvivalente doser baseret på de enkelte præparaters relative bioækvivalens.

For HbA1c blev den mindste kliniske relevante forskel prædefineret til 0,5% og for vægt blev den sat til 5kg/5%; for de øvrige outcomes blev der ikke prædefineret en mindste klinisk relevant forskel (*bilag 1*). Hvad angår hypoglykæmi skelnes i litteraturen overordnet mellem alvorlig (dvs. assistancekrævende) hypoglykæmi, natlig hypoglykæmi og hypoglykæmi samlet set. Det bemærkes, at der generelt er stor variation på anvendte definitioner, herunder om hypoglykæmi er verificeret med plasmaglukosemålinger og i så fald hvilke grænseværdier, der er anvendt. For de enkelte lægemiddelgrupper er estimater for hypoglykæmi (alvorlig, natlig og samlet) angivet i det omfang estimater er rapporteret i den inddragede litteratur.

I de tilfælde hvor der er forskelle mellem lægemidler inden for en lægemiddelgruppe i forhold til kontraindikationer eller relevante forsigtighedsregler, vil disse være anført i tabellen over rekommandationer. For kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler relevant for hele lægemiddelgruppen vil de kun være anført i afsnittet ”kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler”.

Evidensgrundlaget for biguanider (metformin) bygger hovedsagelig på enkeltstofbehandling med metformin, hvorimod der for de øvrige lægemiddelgrupper er prioriteret evidens, hvor der er givet samtidig behandling med metformin (og eventuelt anden farmakologisk glukosesænkende behandling). Der henvises til behandlingsvejledninger i forhold til den optimale kombination af glukosesænkende lægemidler, dog er uhensigtsmæssige kombinationer af glukosesænkende lægemidler anført under de enkelte lægemiddelgruppers interaktionsafsnit.

I den udvalgte litteratur, som danner grundlag for anbefalingerne, var forskelle i HbA1c mellem de enkelte lægemidler og i forhold til placebo ofte opgjort i %-point. Da det ikke er muligt at konvertere direkte fra %-point til mmol/mol vil de præsenterede estimer for forskelle i HbA1c være i %-point. For omregning til forskel i mmol/mol fra forskel i %-point kan de præsenterede HbA1c% estimer ganges med 11. Fx svarer en forskel på 1%-point (fx fra 7 til 8%-point) til en forskel på 11 mmol/mol.

Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne lagt vægt på, om der for det enkelte lægemiddel er udført randomiserede kardiovaskulære outcome-studier (CVOTs), og om der således findes dokumentation for, at det pågældende lægemiddel ikke øger risikoen for kardiovaskulær sygdom. For de lægemiddelgrupper hvor der er fundet reduceret risiko for kardiovaskulær sygdom vil resultaterne blive gennemgået mere detaljeret. Ligeledes vil lægemiddelgrupper, hvor der findes øget eller reduceret risiko for andre senkomplikationer blive gennemgået mere detaljeret. I de tilfælde, hvor der inden for en lægemiddelgruppe er lægemidler med tilhørende kardiovaskulære outcome-studier og andre lægemidler, hvor disse ikke er iværksat eller endnu ikke afsluttet, vil anbefalingerne blive revideret i takt med, at nye kardiovaskulære outcome-studier bliver publiceret i internationale peer-reviewed tidsskrifter.

I henhold til model for udarbejdelse af NRL vil baggrundsnotatet blive opdateret løbende i takt med, at der tilkommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet.

## Emneafgrænsning

### Patientgruppe

Dette baggrundsnotat omfatter voksne patienter med type 2-diabetes, hvor den glukosesænkende farmakologiske behandling iværksættes og varetages i almen praksis. Det betyder, at patienter med fx nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min), svær insulinresistens samt gravide eller kvindelige diabetespatienter med graviditetsønsker ikke er omfattet.

### Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter seks forskellige lægemiddelgrupper: Biguanider (metformin),  $\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere, natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2) hæmmere, glukagon-lignende-peptid-1 (GLP-1) receptoragonister samt intermediært- og langsomtvirkende insulinpræparater (i det følgende benævnt basal insulin). Glitazoner er ikke medtaget, da det betragtes som specialistbehandling.

## Biguanider (metformin)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000 mg)

#### Virkningsmekanisme

Metformin øger virkningen af insulin (øget insulinfølsomhed), øger glukoseoptagelsen i muskulaturen og reducerer frigørelsen af glukose fra leveren. En del af virkningen skyldes formentlig også, at metformin hæmmer glukoseoptagelsen fra tarmen. Metformin elimineres uomdannet renalt.

#### Evidensgennemgang

##### *HbA1c*

Sammenlignet med placebo (ingen farmakologisk glukosesænkende behandling) medfører behandling med metformin en statistisk signifikant og klinisk relevant reduktion i HbA1c ved 3 måneder, 6 måneder og 12 måneder (henholdsvis -0,91%, -1,04% og -0,83%)<sup>(1)</sup>.

##### *Hypoglykæmi*

Behandling med metformin synes at øge sandsynligheden for hypoglykæmi sammenlignet med placebo (odds ratio (OR) 1,73 (95% KI 1,21;2,47))<sup>(2)</sup>.

Det kan ikke udelukkes at behandling med metformin øger sandsynligheden for alvorlig (assistancekrævende) hypoglykæmi. En metaanalyse finder på baggrund af tre større studier af metformin vs. kontrolbehandling (COSMIC (metformin vs. et sulfonylurinstof, glitazon, insulin eller anden ikke-metformin-baseret behandling); HOME (metformin+insulin vs. placebo+insulin); UKPDS-34 (metformin vs. konventionel (diæt) behandling eller et sulfonylurinstof/insulin)) en potentielt øget sandsynlighed trods estimatet ikke var statistisk signifikant (OR 1,34 (95% KI 0,31;5,63))<sup>(3)</sup>.

Det er specialistgruppens kliniske erfaring, at monoterapi med metformin ikke øger risikoen for klinisk betydnende hypoglykæmi.

##### *Risiko for behandlingsophør*

I netværksmetaanalysen, som indgår i den ovenfor refererede NICE-guideline, findes for metformin vs. placebo en statistisk signifikant øget risiko for ophør med behandling grundet uønskede hændelser (*adverse events*) ved studieafslutning (hazard ratio (HR) 1,46 (95% KI 1,11;1,93)). Ophør med behandling samlet set ved studieafslutning var dog mindre blandt de metforminbehandlede, hvilket formodentlig skyldes et stort frafald blandt de placebobehandlede grundet manglende effekt (HR 0,67 (95% KI 0,57;0,79))<sup>(1)</sup>.

##### *Vægt*

I den ovenfor refererede modelbaserede metaanalyse findes, at metformin i forhold til placebo medfører et statistisk signifikant men ikke klinisk relevant vægttab på -0,46 kg (95% KI -0,59;-0,33) efter 26 uger<sup>(4)</sup>.

I den netværksmetaanalyse, som indgår i NICE-guidelinen, findes efter 12 måneders behandling et ikke-statistisk signifikant vægttab (-2,52 kg (95% KI -8,90;3,85)); efter 24 måneder ses et statistisk signifikant vægttab på knap 4 kg (-3,76 kg (95% KI -5,34;-2,19)).

##### *Senkomplikationer og mortalitet*

I den ovenfor refererede metaanalyse, som for metformin baserer sig på de tre større studier COSMIC, HOME og UKPDS-34, findes, at metformin sammenlignet med kontrolbehandling (se afsnittet om hypoglykæmi ovenfor for detaljer) ikke øger sandsynligheden for *major adverse cardiovascular events* (MACE), et sammensat outcome bestående af ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi samt

kardiovaskulær mortalitet (OR 0,85 (95% KI 0,65;1,11)). Metaanalysen indeholder også estimater (ORs) for de enkelte outcomes; disse er hhv. 0,66 (95% KI 0,44;1) for ikke-fatalt myokardieinfarkt, 0,62 (95% KI 0,36;1,03) for ikke-fatal apopleksi samt 0,91 (95% KI 0,65;1,27) for kardiovaskulær mortalitet. Hvad angår samlet mortalitet findes heller ikke en øget sandsynlighed (OR 0,86 (95% KI 0,67;1,1))<sup>(3)</sup>. Det bemærkes, at COSMIC, HOME og UKPDS-34 ikke er designet som såkaldte kardiovaskulære endepunktsstudier (CVOTs), hvor det specifikke formål er at evaluere kardiovaskulær sikkerhed.

### Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler

Metformin er kontraindiceret ved kronisk nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min), stærkt nedsat leverfunktion samt tilstande med risiko for akut nyreskade og laktatacidose inkl. akut svær sygdom, alvorlige infektioner, dehydrering, større operationer samt undersøgelser med røntgenkontrast etc.

### Interaktioner

Metformin er substrat for organisk kation transportør 1 og 2. Samtidig behandling med lægemidler, som hæmmer eller inducerer disse transportører, kan påvirke effekten af metformin (fx verapamil, rifampicin, cimetidin, trimethoprim, ondansetron etc.)

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med lægemidler, der potentielt kan påvirke nyrefunktionen (fx NSAID-præparater, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister etc.).

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

### Sammenfatning og rekommandationer

Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er vægtneutral eller let vægtreducerende. Det kan ikke udelukkes, at behandling øger risikoen for hypoglykæmi. Det er dog specialistgruppens erfaring, at monoterapi med metformin ikke øger risikoen i klinisk betydende grad. Der er begrænset evidens i forhold til mortalitet og diabetiske senkomplikationer; tilgængelig viden indikerer dog en neutral og muligvis positiv effekt. Specialistgruppen har vurderet, at behandling med metformin er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med type 2-diabetes i forhold til ingen glukosesænkende farmakologisk behandling.

Rekommandationer: Biguanider		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet		
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000)	

## β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Glibenclamid (SU)	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Gliclazid (SU)	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid (SU)	3 mg dagligt (1-4 mg)
Glipizid (SU)	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Repaglinid (M)	3 mg dagligt (1,5-16 mg)

*SU = sulfonylurinstof; M = meglitinid*

### Virkningsmekanisme

Sulfonylurinstofferne og meglitinider (repaglinid) virker ved at stimulere kroppens insulinproducerende celler (beta-cellerne i de langerhanske øer i pancreas) til øget insulinsekretion.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Et systematisk review med netværksmetaanalyse, hvor glukosesænkende lægemidler i kombination med metformin er evalueret, finder en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c (%) for β-cellestimulerende midler i kombination med metformin i forhold til metformin alene (glibenclamid: -1,29 (95% KI -2,01;-0,56); glipizid: -0,55 (95% KI -0,68;-0,42); gliclazid: -0,70 (95% KI -0,85;-0,56); glimepirid: -0,73 (95% KI -0,82;-0,64); repaglinid: -1,08 (95% KI -1,75;-0,41))<sup>(5)</sup>. Trods lidt større effekt af glimepirid sammenlignet med glipizid (-0,18% (95% KI -0,33;-0,02)) vurderes forskellen ikke at være klinisk relevant. I øvrige sammenligninger mellem stofferne findes ingen klinisk relevante forskelle mht. reduktion af HbA1c<sup>(5)</sup>.

#### Hypoglykæmi

En netværksmetaanalyse, som sammenligner sulfonylurinstoffer i tillæg til metformin med metformin alene, finder en statistisk signifikant større sandsynlighed for hypoglykæmi for glibenclamid, glipizid og glimepirid (OR 7,25 til 13,29); for gliclazid findes en potentielt øget sandsynlighed trods estimatet ikke var statistisk signifikant (OR 2,91 (95% KI 0,87;9,93))<sup>(6)</sup>. En anden netværksmetaanalyse finder, at i tillæg til metformin medfører behandling med repaglinid ligeledes en ikke statistisk signifikant øget risiko (RR 18,9 (95% KI 0,9;398,9))<sup>(5)</sup>.

Sandsynligheden for hypoglykæmiske tilfælde er statistisk signifikant lavere for gliclazid i forhold til glipizid (OR 0,22 (95% KI 0,05;0,96)); for de øvrige sammenligninger findes ikke statistisk signifikant forskelle (repaglinid indgår ikke i analysen)<sup>(6)</sup>. En anden netværksmetaanalyse finder ingen statistisk signifikante forskelle mellem repaglinid og de øvrige vurderede β-cellestimulerende midler (glibenclamid indgår ikke i analysen)<sup>(5)</sup>.

#### Risiko for behandlingsophør

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) samt ophør med behandling samlet set kunne ikke belyses med den udvalgte litteratur.

#### Vægt

β-cellestimulerende midler medfører en statistisk signifikant vægtøgning mellem 1,2 og 3,3 kg i forhold til metformin alene<sup>(5)</sup>. Der synes ikke at være klinisk relevante forskelle mellem stofferne i forhold til vægt; gliclazid medfører dog en statistisk signifikant mindre vægtøgning end repaglinid, glimepirid og glipizid (difference 1,0 til 2,1 kg)<sup>(5)</sup>.

### Senkomplikationer og mortalitet

Behandling med sulfonylurinstoffer øger sammenlignet med standardbehandling ikke sandsynligheden for *major adverse cardiovascular events* (MACE) (OR 0,93 (95% KI 0,81;1,06)), som er et sammensat outcome bestående af ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi samt kardiovaskulær mortalitet. Estimatet findes i en metaanalyse af de to randomiserede studier ADVANCE (gliclazid vs. standardbehandling) og UKPDS-33 (glibenclamid eller gliclazid vs. standardbehandling), som også indeholder estimater (ORs) for de enkelte outcomes på hhv. 0,93 (95% KI 0,76;1,13) for ikke-fatalt myokardieinfarkt, 1,02 (95% KI 0,80;1,28) for ikke-fatal apopleksi samt 0,92 (95% KI 0,74;1,16) for kardiovaskulær mortalitet. Hvad angår samlet mortalitet findes heller ikke en øget sandsynlighed (OR 0,95 (95% KI 0,83;1,09))<sup>(3)</sup>.

Et review uddyber fundene fra de netop omtalte randomiserede studier, UKPDS-33 og ADVANCE<sup>(7)</sup>. UKPDS-33 viste, at glibenclamid ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med standardbehandling (primært diætbehandling) efter 10 års behandling<sup>(8)</sup>. I ADVANCE-studiet fandt man, at gliclazid (i tillæg til øvrig glukosesænkende farmakologisk behandling) ikke øger risikoen for makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med placebo efter 5 års behandling. Dette var til trods for, at det glykæmiske behandlingsmål i gliclazid-gruppen (HbA1c ≤6,5%) var lavere end i placebogruppen (HbA1c ~6,5 til 7,5%)<sup>(9)</sup>. Der blev dog fundet en statistisk signifikant lavere risiko for nyresvigt i gliclazid-gruppen (0,1%) sammenlignet med placebogruppen (0,4%) (HR 0,35 (95% KI 0,15;0,83))<sup>(10)</sup>.

Et systematisk review, som inkluderer både randomiserede og observationelle studier, finder, at gliclazid og glimepirid er forbundet med en lavere dødelighed end glibenclamid<sup>(11)</sup>. For repaglinid vurderes viden om senkomplikationer og mortalitet begrænset<sup>(12)</sup>.

Det bemærkes, at ingen af de ovennævnte studier inkluderer det i 2019 publicerede kardiovaskulære outcome studie CAROLINA, hvor dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmeren linagliptin sammenlignes med glimepirid. For det primære outcome MACE findes i dette studie efter en median opfølgningstid på 6,3 år, at linagliptin er non-inferior til glimepirid (HR 0,98 (95,47% KI 0,84;1,14),  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,76$  for superioritet)<sup>(13)</sup>.

### Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler

Sulfonylurinstofferne er kontraindicerede ved stærkt nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min) og/eller stærkt nedsat leverfunktion. Repaglinid er kontraindiceret ved stærkt nedsat leverfunktion, men kan anvendes ved nedsat nyrefunktion.

Ved svær akut sygdom, traumer eller større operationer kan omstilling til anden glukosesænkende farmakologisk behandling eller pausering være indiceret.

### Interaktioner

Lægemidler, som kan øge effekten af sulfonylurinstoffer og repaglinid, inkluderer warfarin, gemfibrozil, sulfamethoxazol/trimethoprim, ACE-hæmmere, fluconazol, miconazol og ranitidin.

Effekten af sulfonylurinstoffer og repaglinid kan hæmmes ved samtidig brug af fx diuretika, barbiturater og rifampicin.

Sulfonylurinstoffer bør ikke kombineres med repaglinid grundet øget risiko for hypoglykæmi.  $\beta$ -cellestimulerende midler bør desuden kun i særlige tilfælde kombineres med insulin grundet øget risiko for hypoglykæmi.



En række lægemidler, fx betablokkere, samt alkohol kan desuden maskere symptomer på hypoglykæmi.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Specialistgruppen vurderer, at mange patienter vil tillægge den vægtøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi ved behandling med disse lægemidler stor betydning. Dette bør indgå i overvejelserne i forhold til iværksættelse af behandling med  $\beta$ -cellestimulerende midler.

### Sammenfatning og rekommandationer

$\beta$ -cellestimulerende midler giver i tillæg til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men medfører vægtstigning og øger risikoen for hypoglykæmi. Gliclazid og glimepirid er fundet neutrale i forhold til risiko for kardiovaskulære komplikationer. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af gliclazid eller glimepirid til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling, hvor insulin og repaglinid ikke indgår, er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Specialistgruppen har vurderet, at glipizid er forbundet med en større risiko for hypoglykæmi end gliclazid og glimepirid. Specialistgruppen har vurderet, at videns- og erfaringsgrundlaget for repaglinid er begrænset i forhold gliclazid og glimepirid, men at det med fordel kan anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Glibenclamid er ikke rekommanderet på grund af øget mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

Rekommandationer: $\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Gliclazid	60 mg dagligt (30-120)	
Glimepirid	3 mg dagligt (1-4)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Glipizid	10 mg dagligt (2,5-15)	Potentielt øget risiko for klinisk relevant hypoglykæmi i forhold til gliclazid og glimepirid. Kan anvendes i tilfælde, hvor disse ikke er egnede.
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16)	Videns- og erfaringsgrundlaget er begrænset i forhold til gliclazid og glimepirid. Kan med fordel anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15)	Potentielt øget mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

## Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Alogliptin	25 mg dagligt
Linagliptin	5 mg dagligt
Saxagliptin	5 mg dagligt
Sitagliptin	100 mg dagligt
Vildagliptin	100 mg dagligt

### Virkningsmekanisme

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere virker ved at hæmme nedbrydningen af kroppens eget GLP-1, hvorved effekten af dette hormon øges. Det medfører øget insulinfrigivelse samt nedsat glukagonfrigivelse efter måltider, hvilket hos patienter med type 2-diabetes medfører en sænkning af blodsukkeret.

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

En modelbaseret metaanalyse, hvor man metodemæssigt standardiserede i forhold til bl.a. baseline HbA1c, vægt, baggrundsbehandling og behandlingsvarighed, finder for de enkelte DPP-4 hæmmere i de anførte doser vs. placebo følgende statistisk signifikante og klinisk relevante ændringer i HbA1c efter 26 ugers behandling (alfabetisk rækkefølge): Alogliptin -0,66% (95% KI -0,72;-0,60), linagliptin -0,59% (95% KI -0,64;-0,55), saxagliptin -0,59% (95% KI -0,65;-0,54), sitagliptin -0,72% (95% KI -0,76;-0,69), vildagliptin -0,69% (95% KI -0,73;-0,64)<sup>(4)</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

Behandling med DPP-4 hæmmere synes ikke at øge sandsynligheden for alvorlig (assistancekrævende) hypoglykæmi (OR 1,18 (95% KI 0,67;2,06))<sup>(3)</sup>. Ovenfor nævnte modelbaserede metaanalyse finder følgende risikoestimer (RR) for ikke-alvorlig hypoglykæmi sammenlignet med placebo: Alogliptin 1,0 (95% KI 1,0;1,5), linagliptin 1,0 (95% KI 1,0;1,2), saxagliptin 1,1 (95% KI 1,0;1,5), sitagliptin 1,5 (95% KI 1,2;1,8), vildagliptin 1,0 (95% KI 1,0;1,3). Således ses en statistisk signifikant øget risiko for sitagliptin, men ikke for de øvrige DPP-4 hæmmere<sup>(4)</sup>. Det giver dog ikke anledning til at differentiere mellem de forskellige DPP-4 hæmmere.

#### *Vægt*

Behandling med DPP-4 hæmmere synes ikke at medføre klinisk relevante ændringer i kropsvægt<sup>(5,14)</sup>. For de enkelte DPP-4 hæmmere i de anførte doser findes i ovenfor nævnte modelbaserede metaanalyse følgende estimer for vægt (ændring fra placebo) efter 26 uger: Alogliptin 0,23 kg (95% KI 0,01;0,55), linagliptin 0,12 kg (95% KI 0,00;0,35), saxagliptin 0,33 kg (95% KI 0,16;0,54), sitagliptin 0,47 kg (95% KI 0,36;0,58), vildagliptin 1,02 kg (95% KI 0,82;1,21)<sup>(4)</sup>.

#### *Risiko for behandlingsophør*

Behandling med DPP-4 hæmmere synes ikke at medføre en risiko for behandlingsophør pga. bivirkninger (RR 0,97 (95% KI 0,85;1,11))<sup>(15)</sup>. En netværksanalyse, som indgår i den tidligere omtalte NICE-guideline, finder hverken for dette outcome eller ophør med behandling samlet set forskel mellem de forskellige DPP-4 hæmmere (alogliptin indgår ikke i analysen)<sup>(1)</sup>.

### Senkomplikationer og mortalitet

Der er til dato udført og publiceret fire kardiovaskulære outcome studier (CVOTs), som sammenligner DPP-4 hæmmere med placebo. Således foreligger for de vurderede lægemidler CVOTs for linagliptin (CARMELINA, 2018), alogliptin (EXAMINE, 2013), saxagliptin (SAVOR-TIMI-53, 2013) og sitagliptin (TECOS, 2015). I 2019 udkom CAROLINA-studiet, hvori linagliptin sammenlignes med glimeperid mht. kardiovaskulære outcomes. CVOT for vildagliptin er endnu ikke publiceret<sup>(13,16,17)</sup>.

Ovennævnte CVOTs har alle *major adverse cardiovascular events* (MACE) som outcome. Dette sammensatte outcome inkluderer ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal iskæmisk apopleksi samt kardiovaskulær mortalitet (for TECOS-studiet (sitagliptin) desuden indlæggelse pga. ustabil angina). Øvrige (sekundære) outcomes omfatter de tre førnævnte dele af det sammensatte outcome vurderet som individuelle outcomes, indlæggelse pga. hjertesvigt samt samlet mortalitet.

For de enkelte DPP-4 hæmmere vs. placebo er i de respektive CVOTs ikke påvist en øget risiko (HR) for MACE: Alogliptin 0,96 (ensidet 95% KI  $\leq 1,16$ ); linagliptin 1,02 (95% KI 0,89;1,17); sitagliptin 0,99 (95% KI 0,89;1,10) og saxagliptin 1,00 (95% KI 0,89;1,12)<sup>(16)</sup>. En metaanalyse af de fire tilgængelige placebokontrollerede CVOTs finder, at behandling med DPP-4 hæmmere har en neutral effekt på MACE (HR 1,00 (95% KI 0,93;1,07))<sup>(16)</sup>.

Der er ikke identificeret netværksmetaanalyser, som på baggrund af de fire tilgængelige CVOTs indirekte sammenligner de enkelte DPP-4 hæmmere, men ovenfor nævnte metaanalyse indikerer ingen forskel mellem de forskellige DPP-4 hæmmere.

Behandling med DPP-4 hæmmere synes ikke at øge sandsynligheden for indlæggelseskrævende hjertesvigt (OR 1,06 (95% KI 0,96;1,18))<sup>(16)</sup>. Særlig opmærksomhed har knyttet sig til dette outcome, da der i CVOT for saxagliptin, SAVOR-TIMI-53-studiet, blev påvist en statistisk signifikant øget risiko for hjertesvigt sammenlignet med placebo (HR 1,27 (95% KI 1,07;1,51)) (median opfølgningstid to år)<sup>(18)</sup>. Hjertesvigt ved baseline var ikke umiddelbart en forklarende faktor ( $p_{\text{interaktion}} = 0,67$ ), men der blev for de 14.387 patienter uden hjertesvigt ved baseline fundet en statistisk signifikant øget risiko (saxagliptin 2,3%, placebo 1,7%; HR 1,32 [1,04;1,66]) og for de 2.105 med hjertesvigt ved baseline var risikoen potentielt øget dog ikke statistisk signifikant (saxagliptin 11,7%, placebo 10,2%; HR 1,21 [0,93;1,58])<sup>(19)</sup>. I EXAMINE-studiet af alogliptin var risikoen potentielt øget, men estimatet var ikke statistisk signifikant (HR 1,19 (95% KI 0,90;1,58))<sup>(20)</sup>. For de patienter i EXAMINE-studiet der ikke havde hjertesvigt ved baseline blev der fundet en statistisk signifikant øget risiko (alogliptin 2,2% [43/1930], placebo 1,3% [24/1917]; HR 1,76 [1,07;2,90])<sup>(20)</sup>. I CVOTs for de øvrige vurderede DPP-4 hæmmere har man ikke set en statistisk signifikant øget risiko<sup>(16)</sup>. Med forbehold for at studierne ikke er direkte sammenlignelige i forhold til in- og eksklusionskriterier bemærkes, at fundne konfidensintervaller generelt er overlappende for de fire DPP-4 hæmmere.

Hvad angår mortalitet synes DPP-4 hæmmere sammenlignet med placebo at have en neutral effekt på kardiovaskulær såvel som samlet mortalitet (HR hhv. 0,98 (95% KI 0,87;1,11) og 1,01 (95% KI 0,93;1,10))<sup>(16)</sup>.

I forhold til nyresygdom synes behandling med DPP-4 hæmmere sammenlignet med placebo hverken at øge eller reducere sandsynligheden for dette. Således findes for det sammensatte nyre-outcome terminal nyresygdom, død pga. nyresvigt eller vedvarende fald i nyrefunktion (min. 40% reduktion i eGFR eller fordobling af serum-kreatinin) en OR på 1,00 (95% KI 0,92;1,08)<sup>(16)</sup>.

## **Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler**

Der bør udvises forsigtighed ved anamnese med eller mistanke om pankreatitis. Der bør udvises forsigtighed til patienter, som har kendte risikofaktorer for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, såsom hjertesvigt (særligt NYHA III-IV) eller moderat til svært nedsat nyrefunktion. Inden for DPP-4 hæmmere klassen er der særligt for saxagliptin set en øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, men også en potentiel øget risiko for alogliptin. Til patienter med kendte risikofaktorer for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt og behov for behandling med en DPP-4 hæmmer anbefaler specialistgruppen at enten linagliptin eller sitagliptin foretrækkes.

## **Interaktioner**

Ingen relevante farmakokinetiske interaktioner for alogliptin, sitagliptin og vildagliptin.

Saxagliptin og linagliptin metaboliseres via CYP3A4/5 og er substrat for P-glycoprotein. Samtidig behandling med lægemidler, som hæmmer/inducerer disse enzymer, kan således påvirke plasmakoncentrationen af disse DPP-4 hæmmere. Hæmmere af CYP3A4/5 inkluderer bl.a. visse calciumantagonister, makrolid- og azol-præparater; til inducerne hører bl.a. carbamazepin, perikon og rifampicin.

Samtidig behandling med GLP-1 receptoragonister og DPP-4 hæmmere frarådes, da den additive effekt formodes at være beskeden grundet overlappende virkningsmekanismer.

## **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Ingen relevante.

## **Sammenfatning og rekommandationer**

DPP-4 hæmmere giver i tillæg til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling en klinisk relevant sænkning af HbA1c, påvirker ikke vægten og øger ikke risikoen for alvorlig hypoglykæmi. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af sitagliptin, linagliptin, saxagliptin eller alogliptin til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling, hvor en GLP-1 receptoragonist ikke indgår, er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling.

For saxagliptin er fundet en øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller risikofaktorer herfor - en årsagssammenhæng er dog ikke fastslået. Et lignende signal er set for alogliptin omend estimatet for den samlede patient gruppe i et kardiovaskulære outcome studie ikke var statistisk signifikant. For sitagliptin og linagliptin genfindes ikke samme signal i deres respektive kardiovaskulære outcome studier. Viden om brug af DPP-4 hæmmere til patienter med hjertesvigt i NYHA klasse III-IV er generelt begrænset og derfor anbefaler specialistgruppen, at der generelt udvises forsigtighed ved behandling med DPP-4 hæmmere til patienter med øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, da årsagen til den øgede risiko for hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt set for saxagliptin og til dels alogliptin ikke er afklaret. Til patienter med hjertesvigt og behov for behandling en DPP-4 hæmmer anbefaler specialistgruppen at foretrække enten linagliptin eller sitagliptin. Specialistgruppen lægger samtidig vægt på, at der for vildagliptin til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier, hvorfor dette ikke bør være et førstevalg blandt de vurderede DPP-4 hæmmere.

Rekommandationer: Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Alogliptin	25 mg dagligt	
Linagliptin	5 mg dagligt	Foretrækkes til patienter med hjertesvigt.
Saxagliptin	5 mg dagligt	
Sitagliptin	100 mg dagligt	Foretrækkes til patienter med hjertesvigt.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Vildagliptin	100 mg dagligt	Bør ikke være førstevalg grundet manglende data for kardiovaskulære outcomes.

## Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2) hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)
Ertugliflozin	15 mg dagligt (5-15 mg)

### Virkningsmekanisme

Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2) hæmmere virker ved at øge udskillelsen af glukose i urinen. Transportøren SGLT-2, som findes i nyrenes tubulusceller, sørger normalt for, at glukose reabsorberes. Hæmning medfører dermed, at glukose tabes i urinen.

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

En modelbaseret metaanalyse, hvor man metodemæssigt standardiserede i forhold til bl.a. baseline HbA1c, vægt, baggrundsbehandling og behandlingsvarighed, finder for de enkelte SGLT-2 hæmmere i de anførte doser vs. placebo følgende statistisk signifikante og klinisk relevante ændringer i HbA1c efter 26 ugers behandling: Canagliflozin -1,01% (95% KI -1,08;-0,95), dapagliflozin -0,73% (95% KI -0,78;-0,67), empagliflozin -0,77% (95% KI -0,82;-0,73), ertugliflozin -0,81% (95% KI -0,87;-0,75)<sup>(4)</sup>.

En netværksanalyse, som inkluderer alle fire vurderede SGLT-2 hæmmere i de vurderede doser som tillægsbehandling til metformin, finder, at ertugliflozin efter seks måneders behandling medfører en statistisk signifikant men ikke klinisk relevant reduktion af HbA1c sammenlignet med dapagliflozin (-0,26% (95% KI -0,46;-0,06)) og empagliflozin (-0,23% (95% KI -0,44;-0,03)). Der findes ingen forskel mellem ertugliflozin og canagliflozin (-0,08% (95% KI -0,29;0,13))<sup>(21)</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

Behandling med SGLT-2 hæmmere synes ikke at medføre en øget risiko for alvorlig (assistancekrævende) hypoglykæmi. Således findes i en metaanalyse, som omfatter de fire vurderede SGLT-2 hæmmere, en relativ risiko (RR) på 0,99 (95% KI 0,78;1,25). I samme metaanalyse påvises dog en statistisk signifikant øget risiko for (ikke-alvorlig) hypoglykæmi (RR 1,18 (95% KI 1,10;1,26))<sup>(22)</sup>.

For de enkelte SGLT-2 hæmmere findes i samme metaanalyse en statistisk signifikant øget risiko for hypoglykæmi for canagliflozin (RR 1,44 (95% KI 1,20;1,71)), men ikke for de øvrige (dapagliflozin RR 1,05 (95% KI 0,97;1,14); ertugliflozin RR 1,06 (95% KI 0,84;1,34); empagliflozin RR 1,01 (95% KI 0,95;1,08))<sup>(22)</sup>.

I ovennævnte modelbaserede metaanalyse findes en øget risiko for canagliflozin (RR 1,4 (95% KI 1,0;1,9)) og ertugliflozin (RR 1,9 (95% KI 1,4;2,6)), men ikke empagliflozin (RR 1,0 (95% KI 1,0;1,1)) eller dapagliflozin (RR 1,0 (95% KI 1,0;1,3))<sup>(4)</sup>.

#### *Risiko for behandlingsophør*

SGLT-2 hæmmere synes at øge risikoen for bivirkningsrelateret behandlingsophør (RR 1,34 (95% KI 1,26;1,43))<sup>(22)</sup>. En øget risiko påvises dog ikke i en anden inkluderet metaanalyse med dette definerede outcome (RR 1,04 (95% KI 0,91;1,19))<sup>(15)</sup>. Der synes ikke at være forskel mellem de enkelte SGLT-2 hæmmere i forhold til bivirkningsrelateret behandlingsophør<sup>(22)</sup>.

#### *Vægt*

Behandling med SGLT-2 hæmmere medfører statistisk signifikante men ikke klinisk relevante væggtab, jf. defineret grænse på 5 kg. En netværksmetaanalyse finder for de vurderede lægemidler i de anførte doser vs. placebo følgende estimater: Canagliflozin: -2,78 kg (95% KI -3,09;-2,37); dapagliflozin: -1,51 kg (95% KI -1,84;-1,20); empagliflozin: -1,82 kg (95% KI -2,15;-1,47); ertugliflozin: -2,07 kg (95% KI -2,74;-1,42)<sup>(23)</sup>.

Den tidligere refererede modelbaserede analyse finder for de enkelte SGLT-2 hæmmere i de vurderede doser vs. placebo efter 26 ugers behandling følgende estimater: Canagliflozin: -2,26 kg (95% KI -2,45;-2,08); dapagliflozin: -1,95 kg (95% KI -2,12;-1,77); empagliflozin: -2,39 kg (95% KI -2,59;-2,21); ertugliflozin: -2,17 kg (95% KI -2,38;-1,95)<sup>(4)</sup>.

Ved indirekte sammenligning af SGLT-2 hæmmerne i de anførte doser synes canagliflozin at medføre større væggtab sammenlignet med dapagliflozin (MD -1,26 kg (95% KI -1,69;-0,73)) og empagliflozin (MD -0,95 kg (95% KI -1,41;-0,43)), men ikke ertugliflozin (MD -0,69 kg (95% KI -1,42;0,09))<sup>(23)</sup>. Dette genfindes dog ikke i en anden netværksmetaanalyse, som i forhold til væggtab ikke finder nogen statistisk signifikante forskelle mellem de vurderede SGLT-2 hæmmere<sup>(21)</sup>.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Der er til dato publiceret en række kardiovaskulære/-renale studier med SGLT-2 hæmmere. Således foreligger for canagliflozin det kardiovaskulære endepunktsstudie (CVOT) CANVAS/CANVAS-R (2017) samt det dedikerede nyrestudie CREDENCE (2019). For dapagliflozin er publiceret et CVOT, DECLARE-TIMI-58 (2017), samt DAPA-HF (2020), hvor sidstnævnte inkluderede patienter med hjertesvigt og evt. type 2-diabetes (42% af den samlede population). For empagliflozin foreligger CVOT'et EMPA-REG OUTCOME (2015). CVOT-data for ertugliflozin (VERTIS-CV) er offentliggjort<sup>(16,24)</sup>; artikel-publikation i et peer-reviewed tidsskrift afventes.

De nævnte CVOTs inkluderer alle personer med type 2-diabetes med manifest aterosklerotisk, kardiovaskulær sygdom eller risikofaktorer herfor, og de har alle *major adverse cardiovascular events* (MACE) som primære outcome. Dette sammensatte outcome inkluderer ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi samt kardiovaskulær mortalitet. Sekundære outcomes omfatter bl.a. førnævnte dele af det sammensatte outcome vurderet som individuelle outcomes, indlæggelse pga. hjertesvigt, samlet mortalitet samt et eller flere renale outcomes.

EMPA-REG OUTCOME-studiet viste, at empagliflozin sammenlignet med placebo ikke øgede risikoen for MACE (HR 0,86 (95% KI 0,74;0,99)) eller død (HR 0,68 (95% KI 0,57;0,82)). I DECLARE-TIMI-58-

studiet fandt man tilsvarende, at dapagliflozin sammenlignet med placebo ikke medførte en øget risiko for MACE (HR 0,93 (95% KI 0,84;1,03)) eller død (HR 0,93 (95% KI 0,82;1,04)). For canagliflozin fandt man i CANVAS-studierne heller ikke en øget risiko for MACE (HR hhv. 0,88 (95% KI 0,75;1,03) og 0,82 (95% KI 0,66;1,01)) eller død (HR hhv. 0,84 (95% KI 0,70;1,01) og 0,92 (95% KI 0,70;1,21)). I CREDENCE-studiet, som inkluderede personer med diabetisk nefropati (makroalbuminuri og eGFR 30-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), blev de kardiovaskulære endepunkter inkl. MACE opgjort som sekundære outcomes. Her fandtes heller ikke nogen øget risiko for MACE (HR 0,80 (95% KI 0,67;0,95)) eller død (HR 0,83 (95% KI 0,68;1,02))<sup>(16)</sup>.

I en metaanalyse af CANVAS/CANVAS-R, CREDENCE, DECLARE-TIMI-58 og EMPA-REG OUTCOME findes, at behandling med SGLT-2 hæmmere sammenlignet med placebo statistisk signifikant reducerer sandsynligheden for MACE (OR 0,88 (95% KI 0,82;0,95))<sup>(16)</sup>. Det er vigtigt at bemærke, at risikoreduktionen i forhold til MACE samlet set kun er dokumenteret hos patienter med manifest aterosklerose. På baggrund af de tre CVOTs CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI-58 og EMPA-REG OUTCOME findes således, at en statistisk signifikant risikoreduktion kun gør sig gældende for personer med manifest aterosklerose (HR 0,86 (95% KI 0,80;0,93), number needed to treat (NNT) 171 (119;342) for et års behandling). For personer med multiple risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom men altså ikke manifest aterosklerotisk sygdom findes ikke nogen risikoreduktion (HR 1,00 (95% KI 0,87;1,16))<sup>(25)</sup>.

For ikke-fatal myokardieinfarkt og apopleksi, begge delkomponenter af MACE-outcommet, findes ingen statistisk signifikante estimater (OR hhv. 0,94 (95% KI 0,82;1,07) og 1,03 (95% KI 0,90;1,17))<sup>(16)</sup>. For kardiovaskulær mortalitet, som også indgår i MACE-outcommet, findes en statistisk signifikant reduceret sandsynlighed (OR 0,82 (95% KI 0,73;0,93)). Samme metaanalyse finder også en statistisk signifikant reduceret sandsynlighed i forhold til samlet mortalitet (OR 0,84 (95% KI 0,77;0,92))<sup>(16)</sup>.

For de enkelte SGLT-2 hæmmere finder en systematisk gennemgang af oversigtslitteratur, at der ikke er forskel mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin i forhold til de sekundære kardiovaskulære outcomes nævnt ovenfor<sup>(26)</sup>.

I forhold til hjertesvigt findes i den ovenfor refererede metaanalyse, som baserer sig på CANVAS/CANVAS-R, CREDENCE, DECLARE-TIMI-58 og EMPA-REG OUTCOME, en statistisk signifikant reduktion med hensyn til indlæggelseskrævende hjertesvigt (OR 0,68 (95% KI 0,61;0,77))<sup>(16)</sup>. En metaanalyse, som ikke inkluderer CREDENCE-studiet men de tre øvrige CVOTs, finder tilsvarende en statistisk signifikant risikoreduktion. Ved subanalyser synes risikoreduktionen at gøre sig gældende for både dem med manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom og dem med risikofaktorer herfor (HR<sub>total-pop</sub> 0,69 (95% KI 0,61;0,79); HR<sub>cv-sygdom</sub> 0,71 (95% KI 0,62;0,82); HR<sub>cv-risk</sub> 0,64 (95% KI 0,48;0,85))<sup>(25)</sup>.

Det randomiserede, placebokontrollerede studie DAPA-HF inkluderede 4.744 patienter med hjertesvigt (NYHA-klasse II-IV, pumpefunktion (ejection fraction) < 40%), heraf 1.983 (42%) med type 2-diabetes. I forhold til det primære, sammensatte outcome, forværring af hjertesvigt eller kardiovaskulær død, fandtes samlet set en reduceret risiko for dapagliflozin vs. placebo (HR 0,74 (95% KI 0,65;0,85)). Ved sammenligning af patienter hhv. med og uden type 2-diabetes fandtes ingen forskel i effekt<sup>(27)</sup>.

Hvad angår nyresygdom finder en metaanalyse af CANVAS/CANVAS-R, CREDENCE, DECLARE-TIMI-58 samt EMPA-REG OUTCOME, at behandling med SGLT-2 hæmmere sammenlignet med placebo medfører en statistisk signifikant reduceret risiko for dialyse, transplantation samt død som følge af nyresygdom (RR 0,67 (95% KI 0,52;0,86)). Ligeledes findes en risikoreduktion i forhold til terminal nyresygdom (RR 0,65 (95% KI 0,53;0,81)) og akut nyreskade (RR 0,75 (95% KI 0,66;0,85)). Den tilsyneladende gavnlige effekt på nyrerelaterede outcomes synes uafhængig af baseline eGFR, baseline albuminuri og også eventuelt brug af renin-angiotensin-blokerende lægemidler<sup>(28)</sup>.

I metaanalyser af tilgængelige randomiserede, kontrollerede studier (og ikke blot CVOTs) med SGLT-2 hæmmere findes i lighed med ovenstående en statistisk signifikant reduceret risiko for nyretransplantation (RR 0,65 (95% KI 0,54;0,79)) samt død af nyrerelaterede årsager (RR 0,57 (95% KI 0,49;0,65)). Behandling med SGLT-2 hæmmere synes også at reducere samt hindre progression af makroalbuminuri, hvorimod der på ikke findes nogen statistisk signifikante effekter på eGFR eller serum-kreatinin<sup>(29,30)</sup>.

Det dedikerede nyrestudie CREDENCE af canagliflozin vs. placebo inkluderede patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (eGFR < 90 ml/min samt albuminuri). Det primære, sammensatte outcome var end-stage nyresygdom (dialyse, transplantation eller vedvarende eGFR < 15 ml/min), fordobling af serum-kreatinin, død af renale/kardiovaskulære årsager. Studiet blev stoppet før tid på baggrund af en interrim-analyse, som viste, at risikoen for det primære outcome var 30% lavere for canagliflozin-gruppen end for placebo-gruppen (HR 0,70 (95% KI 0,59;0,82); median opfølgningstid 2,6 år)<sup>(31)</sup>.

#### *Amputationsrisiko*

I en tidligere refereret metaanalyse af de tre CVOTs CANVAS/CANVAS-R, DECLARE-TIMI-58 samt EMPA-REG OUTCOME findes med forbehold for heterogenitet studierne imellem ( $I^2 = 79,1\%$ ,  $p = 0,0084$ ) en 26% øget risiko for amputationer (HR 1,26 (95% KI 1,06;1,51))<sup>(25)</sup>.

I CANVAS-studierne blev der for canagliflozin- vs. placebogrupperne påvist en statistisk signifikant højere incidensrate af underekstremitetsamputationer (6,3 vs. 3,4 per 1.000 patientår)<sup>(32)</sup>. I CANVAS-studiet, som havde en opfølgningstid på 5,7 år, fik 95 ud af 2.886 patienter (3,3%) i canagliflozin-grupperne minimum en amputation mod 22 ud af 1.441 patienter (1,5%) i placebo-gruppen, svarende til en NNH på 323 (213;665) per år. I CANVAS-R, som havde en opfølgningstid på 2,1 år, fik 45 ud af 2.904 patienter (1,5%) i canagliflozin-gruppen minimum en amputation mod 25 ud af 2.903 patienter (0,9%) i placebo-gruppen, svarende til en NNH på 305 (168;1.649) per år<sup>(33)</sup>. De amerikanske lægemiddelmyndigheders (FDA) gennemgang af data fra CANVAS-studierne i forhold til amputationer fandt, at risikoen var højest hos patienter med tidligere amputationer, arteriel insufficiens og neuropati<sup>(33)</sup>. I CREDENCE-studiet, som havde en median opfølgningstid var 2,6 år, fandtes ikke en statistisk signifikant øget risiko for amputation for canagliflozin vs. placebo (3,2% vs. 2,9%; HR 1,11 (95% KI 0,79;1,56))<sup>(31)</sup>.

For empagliflozin viste en post-hoc opgørelse fra EMPA-REG OUTCOME-studiet, at incidensraten for amputationer ikke var statistisk signifikant øget (HR 1,00 (95% KI 0,70;1,44); 6,5 per 1.000 patientår i begge grupper)<sup>(34)</sup>. I DECLARE-TIMI-58-studiet af dapagliflozin blev der heller ikke fundet en statistisk signifikant øget risiko for amputationer (HR 1,09 (95% KI 0,84;1,40))<sup>(35)</sup>. I DECLARE-TIMI-58 studiet blev amputationstilfælde indsamlet retrospektivt indtil en protokol ændring, herefter prospektivt. Incidensraterne for amputationer blev for dapagliflozin- og placebo-gruppen opgjort til hhv. 3,6 og 3,3 per 1.000 patientår<sup>(35)</sup>.

#### *Knoglefrakturer*

I den tidligere refererede metaanalyse af de tre CVOTs for hhv. canagliflozin (CANVAS/CANVAS-R), dapagliflozin (DECLARE-TIMI-58) og empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) findes, at risikoen for knoglefrakturer ikke er øget (HR 1,08 (95% KI 0,98;1,20),  $I^2 = 42,1\%$ ,  $p = 0,18$ ). For canagliflozin blev påvist en statistisk signifikant øget risiko i CANVAS-studierne (HR 1,26 (95% KI 1,04;1,52)); der blev ikke fundet en øget risiko i CREDENCE-studiet (HR 0,98 (95% KI 0,70;1,37))<sup>(31)</sup>. I CVOTs for dapagliflozin og empagliflozin fandtes heller ikke en øget risiko (HR hhv. 1,04 (95% KI 0,91;1,18) og 0,98 (95% KI 0,76;1,25))<sup>(25)</sup>.

#### *Diabetisk ketoacidose*

I metaanalysen af de tre CVOTs for hhv. canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin findes en statistisk signifikant øget risiko for diabetisk ketoacidose (HR 2,20 (95% KI 1,25;3,87)). Uanset at behandling med SGLT-2 hæmmere således synes at omtrent fordoble risikoen for ketoacidose skal det bemærkes, at



eventrater var lave (canagliflozin vs. placebo 0,6 vs. 0,3 per 1.000 patientår; dapagliflozin vs. placebo 0,9 vs. 0,4 per 1.000 patientår; empagliflozin vs. placebo 0,1 vs. <0,1 per 1.000 patientår).

På baggrund af de enkelte CVOTs findes risikoestimer (HRs) på hhv. 2,33 (95% KI 0,76;7,17) for canagliflozin, 1,99 (95% KI 0,22;17,80) for empagliflozin og som det eneste statistisk signifikante risikoestimat 2,18 (95% KI 1,10;4,30) for dapagliflozin.

### *Urogenital infektion*

En metaanalyse af knap 80 randomiserede, kontrollerede studier finder, at behandling med SGLT-2 hæmmere sammenlignet med placebo øger risikoen for genitale svampeinfektioner (RR 3,71 (95% KI 3,19;4,32), (number needed to harm (NNH) 28 (23;35)), men ikke urinvejsinfektion (RR 1,04 (95% KI 0,97;1,11))<sup>(22)</sup>.

For de enkelte SGLT-2 hæmmere påvises en signifikant øget risiko for genital svampeinfektion for alle fire vurderede lægemidler (canagliflozin: RR 3,78 (95% KI 2,49;5,75); dapagliflozin: RR 4,03 (95% KI 3,05;5,31); empagliflozin: 3,37 (95% KI 2,66;4,27); ertugliflozin: 4,69 (95% KI 2,49;8,82)). Med hensyn til urinvejsinfektion findes en signifikant øget risiko for dapagliflozin (RR 1,24 (95% KI 1,05;1,45), men ikke for de tre øvrige vurderede lægemidler<sup>(22)</sup>.

## **Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler**

Ingen absolutte kontraindikationer.

Forsigtighed tilrådes ved reduceret nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min). Til patienter med vedvarende eGFR mellem 30 og 60 ml/min kan behandling med en SGLT-2 hæmmer fortsætte samt initieres, eventuelt i reduceret dosis<sup>(36)</sup>. Dokumentation og dosisvejledning ved nedsat nyrefunktion er bedst beskrevet for canagliflozin. Der er tvivlsom effekt på blodsukkerniveau ved eGFR < 45 ml/min. Behandling ved eGFR < 30 ml/min bør ske i samråd med nefrolog eller endokrinolog.

Canagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin frarådes ved stærkt nedsat leverfunktion.

Der bør udvises forsigtighed og overvejes pausering/seponering ved dehydrering, hypovolæmi og hypotension samt akut sygdom og større kirurgi. Desuden bør udvises forsigtighed ved øget risiko for diabetisk ketoacidose samt ekstremitetsamputation, fx diabetiske fodsår og svær arteriel insufficiens.

## **Interaktioner**

Ingen relevante farmakokinetiske interaktioner.

SGLT-2 hæmmere kan forstærke den vanddrivende virkning af diuretika og kan øge risikoen for dehydrering og hypotension. SGLT-2 hæmmere kan forstærke den hypoglykæmiske effekt af insulin og sulfonylurinstoffer.

## **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Specialistgruppen vurderer, at mange patienter vil tillægge den vægtreducerende effekt positiv værdi.

## Sammenfatning og rekommandationer

SGLT-2 hæmmere medfører i tillæg til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling en klinisk relevant sænkning af HbA1c og virker vægtreducerende. De gennemsnitlige vægttab for de enkelte SGLT-2 hæmmere når ikke 5 kg, og kan jf. indledningen således ikke betegnes som klinisk relevante. Det er dog specialistgruppens vurdering, at mange patienter vil tillægge den vægtreducerende virkning positiv værdi. Behandling synes ikke at øge risikoen for alvorlig hypoglykæmi. Der er en øget risiko for genitale svampeinfektioner, særligt hos særligt kvinder, hvilket man naturligvis bør informere om forud for iværksættelse af behandling med en SGLT-2 hæmmer.

Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin på baggrund af evidensgennemgangen af senkomplikationer og mortalitet. Det gælder både for patienter med og uden manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom. Specialistgruppen hæfter sig ved, at der samlet er solid dokumentation for, at behandling med SGLT-2 hæmmere medfører en klinisk relevant reduceret sandsynlighed for kardiovaskulære komplikationer hos personer med type 2-diabetes og manifest aterosklerose. Specialistgruppen hæfter sig ligeledes ved en konsistent reduktion i udvikling af klinisk relevante nyrerelaterede hændelser samt hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, uanset eventuel manifest aterosklerotisk sygdom. Den øgede forekomst af amputationer set i CANVAS-studierne af canagliflozin giver anledning til øget opmærksomhed på situationer med øget amputationsrisiko, fx diabetiske fodsår og svær arteriel insufficiens. Årsagen til den øgede risiko for amputationer set for canagliflozin i CANVAS-studierne er uafklaret, men specialistgruppen hæfter sig særligt ved den ikke blev genfundet i CREDENCE-studiet. I henhold til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), kan det ikke med sikkerhed udelukkes, at der er tale om en klasseeffekt i forhold til risiko for amputationer. Specialistgruppen har vurderet, at der på baggrund af den foreliggende evidens ikke er grundlag for at differentiere mellem dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin i forhold til amputationsrisiko.

Specialistgruppen vurderer, at tillæg af canagliflozin, dapagliflozin eller empagliflozin til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling er mere gavnlig end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Specialistgruppen lægger vægt på, at der for ertugliflozin til dato ikke er publiceret data fra det gennemførte kardiovaskulære outcome studier i et peer reviewed tidsskrift, hvorfor dette ikke bør være førstevalg blandt de vurderede SGLT-2 hæmmere.

Rekommandationer: Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT-2) hæmmere		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)	
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)	
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ertugliflozin	15 mg dagligt (5-15 mg)	Bør ikke være førstevalg grundet manglende publiceret data for kardiovaskulære outcomes i peer reviewed tidsskrift eller lignende.

## Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Dulaglutid	1,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid ( <i>ugentligt</i> )	2 mg subkutan 1 gang ugentligt
Exenatid ( <i>dagligt</i> )	10 µg subkutan 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	1,2 mg subkutan 1 gang dagligt (1,2-1,8 mg)
Lixisenatid	20 µg subkutan 1 gang dagligt (10-20 µg)
Semaglutid (subkutan adm.)	0,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,5-1,0 mg)
Semaglutid (oral adm.)	14 mg oralt dagligt (7-14 mg)

### Virkningsmekanisme

GLP-1 receptoragonisterne virker ved at stimulere insulinproduktionen, hæmme glukagonfrigivelsen, hæmme appetit samt forsinke ventrikeltømmningen (sidstnævnte primært for de korttidsvirkende præparater exenatid dagligt og lixisenatid).

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

Sammenlignet med placebo medfører behandling med de vurderede GLP-1 receptoragonister i de doser, som er anført i skemaet ovenfor, en statistisk signifikant og klinisk relevant reduktion af HbA1c, jf. tabel 1 nedenfor.<sup>(37)</sup>

Ved indirekte sammenligning mellem de forskellige GLP-1 receptoragonister i de vurderede doser ses af tabellen, at lixisenatid medfører en statistisk signifikant ringere reduktion i HbA1c sammenlignet med de øvrige vurderede GLP-1 receptoragonister. Herudover medfører semaglutid (inj.) en større reduktion sammenlignet med exenatid dagligt, lixisenatid og liraglutid. For oral semaglutid findes en større reduktion sammenlignet med exenatid (dagligt og ugentligt) samt liraglutid. For dulaglutid findes en større reduktion sammenlignet med exenatid dagligt. For de øvrige sammenligninger ses ikke statistisk signifikante forskelle, jf. tabel 1<sup>(37)</sup>.

**Tabel 1.** Forskelle i effekt på HbA<sub>1c</sub> mellem Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister efter 26 uger  
 resultater fra en netværksmetaanalyse<sup>(37)</sup>

Behandling A	Behandling B									
	Dulaglutid 1,5 mg ugentligt	Exenatid 10 µg 2 gange dagligt	Exenatid 2 mg ugentligt	Liraglutid 1,2 mg dagligt	Liraglutid 1,8 mg dagligt*	Lixisenatid 20 µg dagligt	Placebo	Semaglutid 0,5 mg ugentligt	Semaglutid 1,0 mg ugentligt*	Oral semaglutid 14 mg
Dulaglutid 1,5 mg ugentligt										
Exenatid 10 µg 2 gange dagligt	0,26 (0,01; 0,50)									
Exenatid 2 mg ugentligt	0,03 (-0,18; 0,25)	-0,22 (-0,47; 0,02)								
Liraglutid 1,2 mg dagligt	0,18 (-0,06; 0,41)	-0,08 (-0,34; 0,18)	0,15 (-0,09; 0,37)							
Liraglutid 1,8 mg dagligt*	-0,06 (-0,24; 0,12)	-0,32 (-0,51; -0,11)	-0,09 (-0,26; 0,08)	-0,24 (-0,42; -0,05)						
Lixisenatid 20 µg dagligt	0,49 (0,29; 0,70)	0,23 (0,04; 0,43)	0,46 (0,25; 0,66)	0,31 (0,09; 0,54)	0,55 (0,39; 0,71)					
Placebo	1,02 (0,84; 1,19)	0,76 (0,57; 0,95)	0,98 (0,79; 1,17)	0,84 (0,63; 1,05)	1,08 (0,93; 1,22)	0,52 (0,38; 0,67)				
Semaglutid 0,5 mg ugentligt	-0,17 (-0,37; 0,04)	-0,43 (-0,69; -0,16)	-0,20 (-0,41; 0,004)	-0,35 (-0,59; -0,10)	-0,11 (-0,31; 0,09)	-0,66 (-0,88; -0,44)	-1,18 (-1,39; -0,98)			
Semaglutid 1,0 mg ugentligt*	-0,42 (-0,61; -0,22)	-0,68 (-0,93; -0,42)	-0,45 (-0,64; -0,27)	-0,60 (-0,83; -0,36)	-0,36 (-0,54; -0,17)	-0,91 (-1,12; -0,70)	-1,43 (-1,63; -1,24)	-0,25 (-0,41; -0,09)		
Oral semaglutid 14 mg	-0,21 (-0,45; 0,04)	-0,47 (-0,73; -0,19)	-0,24 (-0,48; -0,003)	-0,39 (-0,63; -0,13)	-0,15 (-0,35; 0,06)	-0,70 (-0,93; -0,46)	-1,22 (-1,43; -1,01)	-0,04 (-0,29; 0,22)	0,21 (-0,03; 0,46)	

Gråskraverede celler indikerer en statistisk signifikant større reduktion med behandling A sammenlignet med behandling B. Rødskraverede celler indikerer en statistisk signifikant ringere reduktion med behandling A sammenlignet med behandling B.

\*mulig dosisøgning i forhold til vurderet dosis i henhold til anførte dosisinterval.

Det ses af tabellen, at det for semaglutid (inj.) og liraglutid er muligt at øge effekten på HbA<sub>1c</sub> ved at øge dosis til højeste dosis inden for sædvanligt dosisinterval<sup>(37)</sup>.

### Hypoglykæmi

En netværksmetaanalyse finder på baggrund af 51 studier, at GLP-1 receptoragonister øger risikoen for hypoglykæmi samlet set (RR 1,28 (95% KI 1,16;1,41)). For "major" (dvs. alvorlig/assistancekrævende) hypoglykæmi findes på baggrund af 23 studier ikke en øget risiko (RR 0,92 (95% KI 0,85;1,00))<sup>(15)</sup>.

### Risiko for behandlingsophør

Behandling med GLP-1 receptorantagonister til injektion medfører en statistisk signifikant øget risiko for behandlingsophør pga. bivirkninger (RR 1,69 (95% KI 1,49;1,92))<sup>(15)</sup>.

For de enkelte GLP-1 receptoragonister i de anførte doser vs. placebo findes følgende statistisk signifikante sandsynlighedsestimater (ORs) for bivirkningsrelateret behandlingsophør: Dulaglutid: 2,78 (95% KI 1,18;6,25), exenatid dagligt: 3,45 (95% KI 2,04;5,88) og lixisenatid: 2,27 (95% KI 1,52;3,57); estimater for exenatid ugentligt, liraglutid og semaglutid (inj.) er ikke statistisk signifikante. Ved indirekte sammenligning af de enkelte GLP-1 receptoragonister findes, at der for exenatid ugentligt er en mindre sandsynlighed for bivirkningsrelateret behandlingsophør sammenlignet med exenatid administreret dagligt (OR 0,40 (95% KI 0,21;0,76)). For de øvrige sammenligninger findes ikke statistisk signifikante forskelle<sup>(38)</sup>.

For oral semaglutid, som ikke er medtaget i ovenstående netværksmetaanalyse, findes i tre placebokontrollerede fase 3 studier følgende frekvenser for bivirkningsrelateret behandlingsophør (semaglutid 14 mg vs. placebo): 7% vs. 5% (PIONEER 1), 18% vs. 12% (PIONEER 5) samt 15% vs. 10% (PIONEER 6)<sup>(39-41)</sup>.

Ophør med behandling samlet set (dvs. ikke kun relateret til bivirkninger) kunne ikke belyses ud fra den inkluderede litteratur.

#### *Vægt*

Behandling med GLP-1 receptoragonister medfører sammenlignet med placebo et statistisk signifikant vægttab. I en modelbaseret metaanalyse findes for de vurderede lægemidler i de anførte doser vs. placebo efter 26 ugers behandling følgende estimater (alfabetisk rækkefølge): Dulaglutid: -1,10 kg (95% KI -1,35;-0,85); exenatid dagligt: -1,23 kg (95% KI -1,43;-1,03); exenatid ugentligt: -1,08 kg (95% KI -1,33;-0,84); liraglutid: -0,97 kg (95% KI -1,13;-0,82); lixisenatid: -0,72 kg (95% KI -0,95;-0,50); semaglutid (inj.) -2,06 kg (95% KI -2,41;-1,73)<sup>(4)</sup>. For oral semaglutid findes ligeledes efter 26 ugers behandling et statistisk signifikant vægttab på -3,47 kg (95% KI -4,28;-2,70) sammenlignet med placebo<sup>(37)</sup>.

Ved indirekte sammenligning af de enkelte GLP-1 receptoragonister findes statistisk signifikante men ikke, jf. defineret grænse på 5 kg, klinisk relevante forskelle for lixisenatid vs. exenatid dagligt (+1,03 kg (95% KI 0,30;1,73)) og lixisenatid vs. liraglutid (+1,29 kg (95% KI 0,43;2,14)). Behandling med semaglutid (inj.) medfører statistisk signifikante vægttab sammenlignet med dulaglutid (-1,38 kg (95% KI -2,12;-0,64)), exenatid ugentligt (-1,15 kg (95% KI -1,88;-0,43)) og lixisenatid (-1,86 kg (95% KI -2,69;-1,03)). Behandling med oral semaglutid medfører statistisk signifikante vægttab sammenlignet med de øvrige vurderede GLP-1 receptoragonister fra -2,62 kg (95% KI -3,55;-1,74) vs. lixisenatid til -1,33 kg (95% KI -2,25;-0,48) vs. liraglutid). Undtaget herfra er semaglutid (inj.), hvor forskellen mellem hhv. tablet og injektion-formuleringen ikke er statistisk signifikant<sup>(37)</sup>.

Som anført ovenfor for HbA1c bemærkes, at det for semaglutid (inj.) og liraglutid er muligt at øge dosis i forhold til doserne anført ovenfor (inden for de angivne dosisintervaller), hvilket synes at øge den vægtreducerende effekt. For semaglutid (inj.) 1,0 vs. 0,5 mg findes en statistisk signifikant forskel på -1,40 kg (95% KI -2,00;-0,81); for liraglutid 1,8 vs. 1,2 mg er forskellen ikke statistisk signifikant (-0,23 kg (95% KI -0,89;0,40))<sup>(37)</sup>.

#### *Gastrointestinale bivirkninger*

Behandling med GLP-1 receptoragonister kan medføre gastrointestinale bivirkninger særligt i form af kvalme og opkast. Af relevante EPARs fremgår, at disse bivirkninger typisk er af let-moderat sværhedsgrad og for de flestes vedkommende aftagende efter de første cirka fire ugers behandling. Det fremgår samtidig at kvalme og opkastning er blandt de bivirkninger, som hyppigst fører til tidligt behandlingsophør.

Den ovenfor refererede netværksmetaanalyse finder sammenlignet med placebo en statistisk signifikant øget risiko for gastrointestinale bivirkninger efter 26 ugers behandling for dulaglutid, exenatid dagligt, exenatid ugentligt, liraglutid, lixisenatid og oral semaglutid. Ved indirekte sammenligning af de vurderede GLP-1 receptoragonister findes ingen statistisk signifikante forskelle<sup>(37)</sup>.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Der er til dato publiceret en række kardiovaskulære/-renale outcome studier (CVOTs) med GLP-1 receptoragonister. Således foreligger for de vurderede lægemidler CVOTs for dulaglutid (REWIND, 2019), exenatid (depot, dvs. til ugentlig administration; EXSCEL, 2017), liraglutid (LEADER, 2016), lixisenatid (ELIXA 2015), semaglutid (inj.) (SUSTAIN-6) og oral semaglutid (PIONEER-6). Øvrige CVOTs er

igangværende, herunder SOUL-studiet vedr. oral semaglutid. Der er ikke gennemført et CVOT for exenatid til daglig administration<sup>(42)</sup>.

Ovennævnte CVOTs inkluderer alle personer med type 2-diabetes med manifest aterosklerotisk, kardiovaskulær sygdom eller risikofaktorer herfor samt eventuelt nefropati. Alle CVOTs har *major adverse cardiovascular events* (MACE) som outcome. Dette sammensatte outcome inkluderer ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal iskæmisk apopleksi samt kardiovaskulær mortalitet (for ELIXA-studiet, som inkluderede patienter med nyligt akut koronarsyndrom, desuden indlæggelse pga. ustabil angina). Øvrige outcomes omfatter førnævnte dele af det sammensatte outcome vurderet som individuelle outcomes, indlæggelse pga. hjertesvigt, samlet mortalitet samt et eller flere renale outcomes.

En metaanalyse af publicerede CVOTs finder, at behandling med GLP-1 receptoragonister sammenlignet med placebo medfører en statistisk signifikant reduceret risiko for MACE (HR 0,88 (95% KI 0,82;0,94), NNT 75 (50;151))<sup>(42)</sup>.

Det er vigtigt at bemærke, at risikoreduktionen i forhold til MACE samlet set kun er dokumenteret og fundet statistisk signifikant for patienter med manifest aterosklerose (HR 0,86 (95% KI 0,79;0,94)). For patienter med multiple risikofaktorer men altså ikke manifest aterosklerotisk sygdom findes ikke en statistisk signifikant risikoreduktion (HR 0,95 (95% KI 0,83;1,08))<sup>(42)</sup>. I henhold til tilgængelige CVOTs findes for de enkelte GLP-1 receptoragonister, at disse sammenlignet med placebo ikke øger risikoen for MACE (dulaglutid: HR 0,88 (95% KI 0,79;0,99); exenatid ugentligt: HR 0,91 (95% KI 0,83;1,00); liraglutid: HR 0,87 (95% KI 0,78;0,97); lixisenatid: HR 1,02 (95% KI 0,89;1,17); semaglutid (inj.): HR 0,74 (95% KI 0,58;0,95), oral semaglutid: HR 0,79 (95% KI 0,57;1,11))<sup>(42)</sup>.

Hvad angår mortalitet reducerer behandling med GLP-1-receptoragonister sammenlignet med placebo den kardiovaskulære såvel som den samlede mortalitet (HR hhv. 0,88 (95% KI 0,81;0,96) og 0,88 (95% KI 0,83;0,95))<sup>(42)</sup>.

For de enkelte GLP-1-receptoragonister sammenlignet med placebo findes iht. tilgængelige CVOTs følgende risikoestimer for hhv. kardiovaskulær og samlet mortalitet: Dulaglutid: HR<sub>cv-mort</sub> 0,91 (95% KI 0,78;1,06), HR<sub>tot-mort</sub> 0,90 (95% KI 0,80;1,01); exenatid ugentligt: HR<sub>cv-mort</sub> 0,88 (95% KI 0,76;1,02), HR<sub>tot-mort</sub> 0,86 (95% KI 0,77;0,97); liraglutid: HR<sub>cv-mort</sub> 0,78 (95% KI 0,66;0,93), HR<sub>tot-mort</sub> 0,85 (95% KI 0,74;0,97); lixisenatid: HR<sub>cv-mort</sub> 0,98 (95% KI 0,78;1,22), HR<sub>tot-mort</sub> 0,94 (95% KI 0,78;1,13); semaglutid (inj.): HR<sub>cv-mort</sub> 0,98 (95% KI 0,65;1,48), HR<sub>tot-mort</sub> 1,05 (95% KI 0,74;1,50), oral semaglutid: HR<sub>cv-mort</sub> 0,49 (95% KI 0,27;0,92), HR<sub>tot-mort</sub> 0,51 (95% KI 0,31;0,84)). Hvad angår kardiovaskulær mortalitet findes en statistisk signifikant reduktion for liraglutid og oral semaglutid; for samlet mortalitet gør dette sig gældende for liraglutid, exenatid ugentligt samt oral semaglutid<sup>(42)</sup>.

For de samlede studiepopulationer, dvs. uden skelen til evt. aterosklerotisk sygdom, synes risikoen for indlæggelseskrævende hjertesvigt statistisk signifikant reduceret (HR 0,91 (95% KI 0,83-0,99)). For de enkelte GLP-1 receptoragonister findes ikke statistisk signifikante risikoreduktioner<sup>(42)</sup>.

Der er ikke identificeret netværksmetaanalyser, som indirekte sammenligner alle de vurderede GLP-1 receptoragonister mht. ovennævnte kardiovaskulære outcomes. Dog bemærkes, at der i en netværksanalyse, hvor dulaglutid, exenatid, liraglutid og lixisenatid indirekte sammenlignes mht. MACE og samlet mortalitet, ikke findes nogen statistisk signifikante forskelle<sup>(43)</sup>.

Hvad angår nyresygdom har det forrige refererede review et bredt sammensat outcome bestående af udvikling af makroalbuminuri, udvikling af nyresygdom (min. 40% reduktion af eGFR eller fordobling af serum-kreatinin), progression til terminal nyresygdom eller død pga. nyresygdom. Sammenlignet med placebo medfører behandling med GLP-1 receptoragonister en statistisk signifikant reduceret risiko på 17%

for dette (HR 0,83 (95% KI 0,78;0,89)). Reduktionen synes primært drevet af færre tilfælde af (forværring af) makroalbuminuri. I analyser, hvor denne parameter ikke indgår, genfindes en risikoreduktion trods estimatet ikke var statistisk signifikant (HR 0,87 (95% KI 0,73;1,03)<sup>(42)</sup>). I en metaanalyse, hvor bl.a. fald i eGFR på baggrund af 14 inkluderede studier analyseres som separat outcome, findes, at behandling med GLP-1 receptoragonister sammenlignet med placebo medfører en statistisk signifikant men ikke klinisk relevant forværring af eGFR (MD -0,97 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% KI -1,84;-0,11)) (oral semaglutid ej medtaget)<sup>(44)</sup>.

Af øvrige væsentlige senkomplikationer bemærkes, at der i CVOT for semaglutid (inj.), SUSTAIN-6, blev observeret en overhyppighed af diabetisk retinopatikomplikationer<sup>i</sup> (semaglutid: 3,0% vs. placebo: 1,8%; HR 1,76 (95% KI 1,11;2,78)). Retinopatikomplikationer forekom primært hos patienter, der havde retinopati allerede ved studieinklusion (84%). Blandt patienter, som ikke havde retinopati ved inklusion, var der få tilfælde af retinopati og ingen forskel mellem grupperne (5 vs. 4 tilfælde). Forekomsten af retinopatikomplikationer var hyppigere ved længere diabetesvarighed, insulinbehandling samt høj HbA1c ved baseline. Patienter, som oplevede retinopatikomplikationer, havde et signifikant større fald i HbA1c inden for de første 16 uger sammenlignet med de patienter, der ikke oplevede komplikationer. En mulig forklaring på retinopatikomplikationerne er således, at de udløses af et kraftigt og hurtigt fald i HbA1c (en sammenhæng, som også er observeret hos patienter med type 1-diabetes, som er i intensiveret insulinbehandling). For semaglutid (inj.) fandt man dog også en øget risiko for retinopatikomplikationer blandt patienter, som kun havde en lille reduktion i HbA1c (<0,5%-point). Andre udløsende årsager kan således ikke udelukkes.

Ovenstående fund har givet anledning til et igangværende randomiseret, placebokontrolleret studie af semaglutid (inj.) vs. placebo mht. risikoen for diabetiske retinopatikomplikationer; studiet (NCT03811561). Resultaterne for semaglutid (inj.) i SUSTAIN-6 har medført at patienter med proliferativ retinopati eller behandlingskrævende maculopati var ekskluderet fra CVOT for oral semaglutid (PIONEER-6)<sup>(45)</sup>. I PIONEER-6, hvor retinopati var af særlig interesse og vurderet ved fastlagte øjenundersøgelser blev der fundet numerisk flere tilfælde i oral semaglutid gruppen (7,1%) i forhold til placebo gruppen (6,3%)<sup>(45)</sup>. I CVOT for dulaglutid (REWIND) samt CVOT for liraglutid (LEADER) blev der ligeledes observeret numerisk flere tilfælde af retinopati (dulaglutid 1,9% vs. placebo 1,5%; liraglutid 2,3% vs. 2,0%)<sup>(46,47)</sup>. For ugentlig exenatid var der numerisk færre tilfælde (exenatid 2,9%; placebo 3,2%)<sup>(48)</sup>.

### **Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler**

Ingen absolutte kontraindikationer.

For alle GLP-1 receptoragonister bør udvises forsigtighed ved anamnese med eller mistanke om pankreatitis. Til patienter med kendt diabetisk retinopati, særligt proliferativ, og ringe glykæmisk kontrol bør der udvises forsigtighed ved brug af en GLP-1 receptoragonist. Særligt til patienter hvor behandlingen kan give anledning til et kraftigt og hurtigt fald i HbA1c.

### **Interaktioner**

Ingen relevante farmakokinetiske interaktioner.

Samtidig behandling med GLP-1 receptoragonister og DPP-4 hæmmere frarådes, da den additive effekt formodes at være beskeden grundet overlappende virkningsmekanismer.

---

<sup>i</sup> Glaslegeme-blødning, vitrektomi, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-injektion, laserbehandling eller diabetes-relateret blindhed.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Specialistgruppen vurderer, at nogle patienter vil have præferencer for behandling med GLP-1 receptoragonister, som administreres ugentligt fremfor én eller to gange dagligt. Ligeledes vil nogle patienter have en præference for præparater, der administreret oralt frem for subkutan. For oral semaglutid gælder dog, at tabletten skal indtages på tom mave og minimum 30 minutter inden indtag af mad, drikke (ud over vand) eller øvrig medicin for ikke at mindske absorption og dermed effekt. Nogle patienter vil tillægge dette forhold negativ værdi.

Specialistgruppen vurderer, at mange patienter vil tillægge den vægtreducerende effekt positiv værdi.

## Sammenfatning og rekommandationer

Behandling med GLP-1 receptoragonister medfører i tillæg til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling en klinisk relevant sænkning af HbA1c. For de enkelte GLP-1 receptoragonister har lixisenatid og exenatid dagligt en mindre effekt på HbA1c end de øvrige GLP-1 receptoragonister. For liraglutid og semaglutid (inj.) er det muligt at øge dosis i forhold til den vurderede dosis og dermed øge effekten. Behandling med GLP-1 receptoragonister virker vægtreducerende; denne effekt synes i henhold til specialistgruppens vurdering at persistere så længe der behandles med GLP-1 receptoragonisten. Gennemsnitlige vægttab kan ikke betegnes som kliniske relevante, jf. defineret grænse på 5 kg, men en del patienter vil dog opnå et klinisk relevant vægttab. Specialistgruppen vurderer således også, at mange patienter vil tillægge opnåede vægttab positiv værdi.

Behandling indebærer en risiko for gastrointestinale bivirkninger, og for gruppen samlet set findes en øget risiko for bivirkningsrelateret behandlingsophør. Der synes ikke at være en øget risiko for alvorlig hypoglykæmi. For semaglutid (inj.) er der observeret en overhyppighed af diabetiske retinopati komplikationer, som dog primært synes at forekomme hos patienter med eksisterende retinopati. For liraglutid, oral semaglutid og dulaglutid er der observeret en mulig øget risiko hvorimod der for ugentlig exenatid er set en mulig lavere risiko. Det er specialistgruppens vurdering at der ikke er grundlag for at differentiere mellem vurderede GLP-1 receptoragonister med hensyn til risiko for retinopati. Specialistgruppen anbefaler dog at der generelt bør udvises forsigtighed til patienter med kendt diabetisk retinopati (særligt proliferativ) og ringe glykæmisk kontrol, hvor behandlingen kan give anledning til et kraftigt og hurtigt fald i HbA1c.

Specialistgruppen hæfter sig ved, at der samlet er solid dokumentation for, at behandling med GLP-1 receptoragonister medfører en klinisk relevant reduktion af kardiovaskulære komplikationer hos personer med type 2-diabetes og manifest aterosklerose. Specialistgruppen hæfter sig ligeledes ved en konsistent reduktion i udvikling af klinisk relevante nyrerelaterede hændelser.

Specialistgruppen vurderer på baggrund af ovenstående samt fundne kardiovaskulære/-renale effekter, at tillæg af dulaglutid, liraglutid, semaglutid (inj. og oral) eller exenatid *ugentligt* til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling, hvor en DPP-4 hæmmer ikke indgår, er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Lixisenatid bør trods en neutral kardiovaskulær effekt ikke være førstevalg, da denne GLP-1 receptoragonist har en mindre effekt på HbA1c sammenlignet med de førnævnte. Det sammen gælder for exenatid *dagligt*, som også synes at have en mindre gunstig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige GLP-1 receptoragonister. Dertil kommer, at det skal administreres to gange dagligt. Hvad angår convenience bemærker specialistgruppen, at nogle patienter vil foretrække behandling med en GLP-1 receptoragonist,



som administreres ugentligt frem for dagligt og andre vil foretrække tabletbehandling frem for subkutan injektion.

Rekommandationer: Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister		
Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Dulaglutid	1,5 mg ugentligt (0,75-1,5 mg)	
Exenatid <i>ugentligt</i>	2 mg 1 gang ugentligt	
Liraglutid	1,2 mg 1 gang dagligt (1,2-1,8 mg)	
Semaglutid (subkutan adm.)	0,5 mg ugentligt (0,5-1 mg)	
Semaglutid (oral adm.)	14 mg dagligt (7-14 mg)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Exenatid <i>dagligt</i>	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)	Bør ikke være førstevalg grundet mindre effekt på HbA1c samt mindre gunstig bivirkningsprofil.
Lixisenatid	20 µg 1 gang dagligt (10-20 µg)	Bør, trods neutral kardiovaskulær effekt, ikke være førstevalg grundet mindre effekt på HbA1c.

## Basal insulinier

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Dosis (relativ bioækvivalens)
Insulin degludec 100 IE (analog)	Individuel (1,05)
Insulin degludec 200 IE (analog)	Individuel (1,05)
Insulin detemir (analog)	Individuel (0,8)
Insulin glargin 100 IE (analog)	Individuel (1,0)
Insulin glargin 300 IE (analog)	Individuel (0,9)
Isophaninsulin (humant)	Individuel (1,0)

### Virkningsmekanisme

Insulin øger glukoseoptagelsen i muskler, lever og fedtvæv samt hæmmer leverens glukoseproduktion (glykogenolyse og glukoneogenese). Insulinpræparaterne adskiller sig primært fra hinanden ved forskelle i virkningsvarighed, og ved om insulinet er enten en kopi af det menneskelige insulin (human insulin) eller har en anden kemisk struktur (insulin-analog).

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Kliniske studier med insulin er generelt designet ud fra et treat-to-target princip, hvorfor der ikke er anført eller sammenlignet HbA1c-reduktioner mellem de forskellige basal insulinier.

Det er specialistgruppens vurdering, at man med samtlige basal insulinier kan opnå en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og der ikke er kliniske relevante forskel mellem dem.

### *Hypoglykæmi*

For outcommet hypoglykæmi skelnes overordnet mellem alvorlig (dvs. assistencekrævende) hypoglykæmi, natlig hypoglykæmi samt hypoglykæmi samlet set. I en netværksmetaanalyse bemærkes, at definitioner af alvorlig hypoglykæmi generelt er enslydende på tværs af studier. Natlig hypoglykæmi er i studier defineret som hypoglykæmi forekommende enten mellem midnat og kl. 6, alternativt mellem sengetid og opvågning. I de tilfælde, hvor hypoglykæmi er verificeret med plasmaglukosemålinger, er anvendte grænseværdier varierende<sup>(49)</sup>. I denne forbindelse gøres opmærksom på, at man tidligere har opereret med en grænseværdi på 3,9 mmol/L; i dag er der generelt konsensus om at definere klinisk betydende hypoglykæmi som plasmaglukose under 3,0 mmol/L<sup>(52)</sup>.

Med ovenstående in mente viser netværksmetaanalysen, at der i forhold til *alvorlig* hypoglykæmi ikke er betydende forskelle mellem de vurderede insulinanaloger (glargin 100, glargin 300, degludec 100, degludec 200 og detemir). For *natlig* hypoglykæmi findes en statistisk signifikant lavere sandsynlighed for degludec 100, degludec 200 og glargin 300 sammenlignet med detemir og glargin 100 (degludec 100 vs. detemir: OR 0,67 [95% KI 0,54;0,85]; degludec 100 vs. glargin 100: OR 0,70 [95% KI 0,59;0,82]; degludec 200 vs. detemir: OR 0,64 [95% KI 0,42;0,99]; degludec 200 vs. glargin 100: OR 0,66 [95% KI 0,44;0,99]; detemir vs. glargin 300: OR 1,39 [95% KI 1,12;1,71]; glargin 100 vs. glargin 300: OR 1,34 [95% KI 1,17;1,54])<sup>(49)</sup>.

Ved sammenligninger af isophaninsulin og insulinanaloger finder et systematisk review med metaanalyse, at detemir medfører færre natlige hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med isophaninsulin (rate ratios 0,48 (95% KI 0,42;0,55)). Hvad angår alvorlig hypoglykæmi findes rate ratios på hhv. 0,56 (95% KI 0,35;0,91) for glargin 100 vs. isophaninsulin og 0,13 (95% KI 0,02;0,91) for detemir vs. isophaninsulin<sup>(53)</sup>. Øvrige sammenligninger mellem isophaninsulin og insulinanaloger er ikke identificeret i den inkluderede litteratur.

### *Vægt*

I netværksmetaanalysen refereret ovenfor findes, at detemir medfører en mindre vægtstigning sammenlignet med de øvrige vurderede basal insulin (vs. glargin 100: MD -1,38 kg (95% KI -1,74;-1,01); vs. glargin 300: MD -0,68 kg (95% KI -1,22;-0,14); vs. degludec 100: MD -1,43 kg (95% KI -0,96;-1,90), vs. degludec 200: MD -1,61 (95% -0,85;-2,37)). Behandling med glargin 300 synes desuden at medføre mindre vægtstigninger sammenlignet med degludec 100 (MD -0,75 kg (95% KI -1,24;-0,26), degludec 200 (MD -0,93 kg (95% KI (-1,70;-0,16)) og glargin 100 (MD -0,70 kg (95% KI -1,08;-0,31))<sup>(49)</sup>. Det bemærkes, at der er tale om statistisk signifikante men ikke klinisk relevante forskelle. Detemir giver en statistisk signifikant men ikke klinisk relevant mindre vægtstigning sammenlignet med isophaninsulin (-0,96 kg (95% KI -1,73;-0,58))<sup>(53)</sup>.

Det kardiovaskulære outcome studie ORIGIN, som inkluderede personer med kardiovaskulære risikofaktorer samt enten nedsat glukosetolerance, forhøjet fastblodsukker eller manifest diabetes, sammenlignede glargin 100 med standardbehandling. I dette studie oplevede patienterne behandlet med glargin 100 en vægtøgning på 1,6 kg (95% KI -2,0;5,5); patienterne i standardbehandling tabte 0,5 kg (95% KI -4,3;3,2)<sup>(54)</sup>. UKPDS-33-studiet inkluderede personer med nydiagnosticeret type 2-diabetes og forhøjet fastblodsukker, som blev randomiseret til behandling med insulin, et sulfonylurinstof eller diætbehandling (samt evt. metformin ved overvægt). I dette studie tog insulinbehandlede patienter gennemsnitligt 4 kg på sammenlignet med dem, som modtog standardbehandling<sup>(8)</sup>.

Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin medfører en vægtøgning, men at der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.

### *Risiko for behandlingsophør*

En metaanalyse, som sammenligner detemir, degludec og glargin 100/300, finder, at behandling med insulin detemir er forbundet med en højere risiko for bivirkningsrelateret behandlingsophør sammenlignet med glargin 100 (RR 2,1 (95% KI 1,4;3,3)). For degludec vs. glargin 100 findes ikke nogen statistisk signifikant

forskel; det samme gør sig gældende for glargin 300 vs. glargin 100<sup>(55)</sup>. Øvrige sammenligninger, både mht. bivirkningsrelateret behandlingsophør samt behandlingsophør samlet set, er ikke identificeret i den inkluderede litteratur.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review henviser til de to CVOTs ORIGIN og DEVOTE<sup>(7)</sup>. ORIGIN-studiet omtalt ovenfor fandt en neutral kardiovaskulær effekt af glargin 100<sup>(54)</sup>. I DEVOTE-studiet blev personer med type 2-diabetes i behandling med minimum et antidiabetikum samt enten kardiovaskulær/-renal sygdom eller risikofaktorer herfor randomiseret til behandling med enten degludec 100 eller glargin 100. I forhold til det primære outcome fandtes en sammenlignelig kardiovaskulær effekt<sup>(56)</sup>. Reviewet henviser også til UKPDS-33-studiet, som finder, at insulin (isophaninsulin eller ultralente insulin) ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med konventionel behandling (primært diætbehandling)<sup>(8)</sup>.

#### **Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler**

Behandlingsintensivering og/eller hurtig forbedring af den glykæmiske kontrol kan forværre diabetisk retinopati.

Visse patienter har en øget risiko for hypoglykæmi. Det gælder fx ved langvarig diabetes, tidligere hypoglykæmi-episoder samt komorbiditet i form af fx nyre- eller hjertesygdom.

#### **Interaktioner**

Ingen relevante farmakokinetiske interaktioner.

Samtidig behandling med sulfonylurinstoffer samt pioglitazon bør som hovedregel undgås. En række lægemidler, fx betablokkere, samt alkohol kan desuden påvirke den blodsukkerreducerende effekt af insulin og/eller maskere symptomer på hypoglykæmi.

#### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Specialistgruppen vurderer, at mange patienter tillægger den vægtøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi stor betydning. Det bør derfor indgå i overvejelserne i forhold til iværksættelse af behandling med insulin.

#### **Sammenfatning og rekommandationer**

Behandling med basal insulin er medfører en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men medfører vægtøgning og øger risikoen for hypoglykæmi. Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for alvorlig hypoglykæmi er klinisk relevant højere for isophaninsulin i forhold til øvrige basal insulin. Risikoen for natlig hypoglykæmi ved stram glykæmisk kontrol til risikopatienter synes lavere for degludec 100/200 og glargin 300 sammenlignet med isophaninsulin, detemir og glargin 100. Specialistgruppen er imidlertid usikker på, om denne forskel indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes.

Specialistgruppen vurderer, at tillæg af glargin 100, glargin 300 eller degludec 100/200 til eksisterende glukosesænkende farmakologisk behandling, hvor repaglinid eller et sulfonylurinstof ikke indgår, er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med basalinsulinskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Specialistgruppen har lagt vægt på en højere risiko for alvorlig hypoglykæmi for isophaninsulin samt at der for detemir ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier, hvorfor disse to ikke bør være førstevalg. Til trods for at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier for glargin 300, har specialistgruppen i anbefalingen af glargin 300 lagt vægt på, at der for glargin 100 er vist en neutral kardiovaskulær effekt.

<b>Rekommandationer: Basal insulin</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Dosis (relativ bioækvivalens)</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Insulin degludec 100 IE	Individuel (1,05)	
Insulin degludec 200 IE	Individuel (1,05)	
Insulin glargin 100 IE	Individuel (1,0)	
Insulin glargin 300 IE	Individuel (0,9)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Insulin detemir	Individuel (0,8)	Bør ikke være førstevalg grundet manglende data for kardiovaskulære outcomes
Isophaninsulin	Individuel (1,0)	Bør ikke være førstevalg grundet øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med de rekommanderede basal insulin

## Relevante danske behandlingsvejledninger

[Type 2 diabetes - opfølgning og behandling \(2019\). Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

[Farmakologisk behandling af type 2-diabetes \(2018 revision\). Dansk Endokrinologisk Selskab \(DES\) og Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

[Insulinbehandling \(2018\). Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

## Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
30. august 2017	Høringsversion 1.0	3 ugers offentlig høring
5. oktober 2017	Version 1.0	Tilrettet ud fra indkommende høringssvar.
5. februar 2019	Version 1.1	Lægemedelgruppen Glitazoner (pioglitazon) er fjernet fra listen da det i henhold til den nye behandlingsvejledning fra DES/DSAM betegnes som specialistbehandling (den tidligere evidens gennemgang kan findes under bilag 3). Tolbutamid er fjernet fra listen da det ikke markedsføres i Danmark mere. Semaglutid er indplaceret i GLP-1 receptoragonistklassen. Ertugliflozin er indplaceret i SGLT-2 klassen. Anbefalingerne for dapagliflozin og linagliptin er ændret grundet publicering af randomiserede kardiovaskulære outcome-studier. Jens Peter Kroustrup, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning, er udtrådt af Specialistgruppen. Berit Lilienthal Heitmann er ny udpegning fra Dansk Selskab for Adipositasforskning. Thomas Drivsholm, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin er udtrådt af Specialistgruppen. Jette Kolding Kristensen er ny udpegning fra Dansk Selskab for Almen Medicin. Der er ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.
8. juni 2020	Høringsversion 2.0	Der er gennemført en systematisk litteraturgennemgang, og alle afsnit er revideret i henhold hertil. For de inkluderede lægemiddelgrupper er følgende større ændringer foretaget: <b>Biguanider (metformin):</b> Der er inddraget relevant litteratur iht. den opdaterede søgning. <b>β-cellestimulerende midler:</b> Der er inddraget relevant litteratur iht. den opdaterede søgning, herunder et publiceret kardiovaskulær endepunktsstudie (CVOT). På denne baggrund er især afsnittet vedr. senkomplikationer og mortalitet revideret, og rekommandationen er ændret for glimepirid så det nu rekommanderes på lige fod med gliclazid. <b>DPP-4 hæmmere:</b> Der er inddraget relevant litteratur iht. den opdaterede søgning, herunder publicerede CVOTs og ny netværksmetaanalyse. På denne baggrund er især afsnittet vedr. senkomplikationer og mortalitet revideret, og rekommandationen er ændret for saxagliptin så det nu rekommanderes. Der er ikke grundlag for at differentiere mellem de rekommanderede DPP-4 hæmmere i forhold til risiko for hjertesvigt. <b>SGLT-2 hæmmere:</b> Knoglefrakturer og diabetisk ketoacidose er inddraget som outcome. Der er inddraget relevant litteratur iht. den opdaterede søgning, herunder publicerede CVOTs. På denne baggrund er især afsnittet vedr. senkomplikationer og mortalitet revideret. Der er ikke længere grundlag for at differentiere mellem

		<p>de tre rekommanderede SGLT-2 hæmmere i forhold til patienter med hjertesygdom.</p> <p><b>GLP-1 receptoragonister:</b> Vurderet dosis for semaglutid (inj.) er ændret fra 1 mg ugentligt til 0,5 mg ugentligt og for liraglutid fra 1,8 mg dagligt til 1,2 mg dagligt. Dette i henhold til specialistgruppens vurdering af, at disse doser er de vedligeholdelsesdoser, som hovedparten af patienterne bør behandles med.</p> <p>Der er inddraget relevant litteratur iht. den opdaterede søgning, herunder publicerede CVOTs. På denne baggrund er især afsnittet vedr. senkomplikationer og mortalitet revideret, og rekommandationen er ændret for dulaglutid så det nu rekommanderes. Oral semaglutid er tilføjet lægemiddelgruppen, og relevant evidens er inddraget. På denne baggrund er lægemidlet rekommanderet. Der er ikke længere grundlag for at differentiere mellem de rekommanderede GLP-1 receptoragonister i forhold til patienter med hjertesygdom.</p> <p><b>Basal insulin:</b> Der er inddraget relevant litteratur iht. den opdaterede søgning. Ækvieffektive doser er anført for samtlige basal insulin. Rekommandation for isophaninsulin er ændret grundet klinisk relevant større risiko for hypoglykæmi sammenlignet med rekommanderede basal insulin.</p> <p>I tillæg til ovenstående er der desuden foretaget revision af samtlige afsnit vedr. interaktioner, kontraindikationer og forsigtighedsregler, samt patientværdier og -præferencer.</p> <p>Berit Lilienthal Heitmann, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning, er udtrådt af specialistgruppen; ny udpegning fra Dansk Selskab for Adipositasforskning afventes. Dansk Cardiologisk Selskab har udpeget Ida Gustafsson.</p>
28. september 2020	Version 2.0	Tilrettet ud fra indkommende høringsvar.

## Specialistgruppe

- Janne Unkerskov, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Michael Einar Røder, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Mikkel Bring Christensen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Ole Snorgaard, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Sten Lund, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Jette Kolding Kristensen, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Ida Gustafsson, udpeget af Dansk Cardiologisk Selskab

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

## Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

## Referencer

- (1) Anonymous . Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Opdateret: 2017. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
- (2) Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(3):313-324.
- (3) Grenet G, Ribault S, Nguyen GB, Glais F, Metge A, Linet T, et al. GLUcose COntrol Safety & Efficacy in type 2 Diabetes, a systematic review and NETwork meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(6):e0217701.
- (4) Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1213-1223.
- (5) Mearns ES., Sobieraj DM., White CM., Saulsberry WJ., Kohn CG., Doleh Y., et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS one* 2015;10(4):e0125879.
- (6) Andersen SE., Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1291-1302.
- (7) Thompson PL., Davis TM. Cardiovascular Effects of Glucose-Lowering Therapies for Type 2 Diabetes: New Drugs in Perspective. *Clin Ther* 2016.
- (8) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-853.
- (9) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-2572.
- (10) Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371(15):1392-1406.
- (11) Simpson SH., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim AS., Featherstone TR. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015;3(1):43-51.
- (12) Azimova K., San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *The Ochsner journal* 2014;14(4):616-32.
- (13) Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019.



- (14) Craddy P., Palin HJ., Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2014;5(1):1-41.
- (15) Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;319(15):1580-1591.
- (16) Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):112-019-0916-z.
- (17) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018.
- (18) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-1326.
- (19) Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130(18):1579-1588.
- (20) Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385(9982):2067-2076.
- (21) McNeill AM, Davies G, Kruger E, Kowal S, Reason T, Ejzykowicz F, et al. Ertugliflozin Compared to Other Anti-hyperglycemic Agents as Monotherapy and Add-on Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2019;10(2):473-491.
- (22) Shi FH, Li H, Shen L, Zhang Z, Jiang YH, Hu YM, et al. Appraisal of Non-Cardiovascular Safety for Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol* 2019;10:1066.
- (23) Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2019;41(2):322-334.e11.
- (24) Anonymous . The VERTIS CV Trial. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Opdateret: 2020. Link: <https://www.adventhealthresearchinstitute.com/sites/default/files/2020-06/The%20VERTIS%20CV%20Trial%20Slide%20Deck.pdf>.
- (25) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-39.

- (26) Amanda S, Butcher R. **Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]**. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019.
- (27) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
- (28) Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(11):845-854.
- (29) Dorsey-Trevino EG, Gonzalez-Gonzalez JG, Alvarez-Villalobos N, Gonzalez-Nava V, Contreras-Garza BM, Diaz Gonzalez-Colmenero A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2020;43(3):289-304.
- (30) Piperidou A, Sarafidis P, Boutou A, Thomopoulos C, Loutradis C, Alexandrou ME, et al. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019;37(7):1334-1343.
- (31) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306.
- (32) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017.
- (33) Anonymous . FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). . Link: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf>.
- (34) Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41(1):e4-e5.
- (35) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018.
- (36) Anonymous . NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. Opdateret: 2019. Link: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4#dm2nyre>.
- (37) Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A. Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2019;10(6):2183-2199.
- (38) Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A, Glah D, Vrazic H. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Anti-Diabetic Drugs. *Diabetes Ther* 2018;9(3):1149-1167.

- (39) Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, S rriig R, Treppendahl MB, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(3):442-451.
- (40) Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, 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(9):1724-1732.
- (41) Mosenson O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, 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;7(7):515-527.
- (42) Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(10):776-785.
- (43) Zhuang XD, He X, Yang DY, Guo Y, He JG, Xiao HP, et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):79-018-0722-z.
- (44) Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Liakos A, Mainou M, Bekiari E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(1):188-193.
- (45) Anonymous . Assessment report Rybelsus. Opdateret: 2020. Link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- (46) Anonymous . Assessment report. Trulicity. International non-proprietary name: dulaglutide. Opdateret: 2019. Link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0040-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0040-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
- (47) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-322.
- (48) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017.
- (49) Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, Katsoula A, Athanasiadou E, Kitsios K, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;169(3):165-174.
- (50) Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlajnic A, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(2):e009421-2015-009421.
- (51) Anonymous . Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes.

. Opdateret: 2013. Link: [https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\\_Diabetes\\_RecsReport\\_2nd\\_3rd-line\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf).

(52) Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med* 2016;33(4):478-487.

(53) Anonymous . Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92. Volume 2, Issue 1 . Opdateret: 2008. Link: [https://cadth.ca/media/compus/reports/compus\\_Long-Acting-Insulin-Analogs-Report\\_Clinical-Outcomes.pdf](https://cadth.ca/media/compus/reports/compus_Long-Acting-Insulin-Analogs-Report_Clinical-Outcomes.pdf).

(54) ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-328.

(55) Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018.

(56) Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017.

## Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

### Biguanider

1) Er metformin rekommanderet til behandling af patienter med type 2-diabetes?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000 mg)

#### Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald total	Længste followup	

### $\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

2) Er  $\beta$ -cellestimulerende midler rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Gliclazid	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid	3 mg dagligt (1-4 mg)
Glipizid	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16 mg)

#### Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald totalt	Længste followup	

### Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere

- 3) Er DPP-4 hæmmere rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Alogliptin	25 mg dagligt
Linagliptin	5 mg dagligt
Saxagliptin	5 mg dagligt
Sitagliptin	100 mg dagligt
Vildagliptin	100 mg dagligt

#### Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald total	Længste followup	

### Natrium-glukose co-transportor 2 (SGLT-2) hæmmere

- 4) Er SGLT-2-hæmmere rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)
Ertugliflozin	15 mg (5-15 mg)

#### Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Geital infektion	Længste followup	
Knoglefrakturer	Længste followup	
Diabetisk ketoacidose	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

## Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptagoner

- 5) Er GLP-1 receptagoner rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

### Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Dulaglutid	1,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid ( <i>ugentligt</i> )	2 mg subkutan 1 gang ugentligt
Exenatid ( <i>dagligt</i> )	10 µg subkutan 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	1,2 mg subkutan 1 gang dagligt (1,2-1,8 mg)
Lixisenatid	20 µg subkutan 1 gang dagligt (10-20 µg)
Semaglutid (subkutan adm.)	0,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,5-1,0 mg)
Semaglutid (oral adm.)	14 mg oralt dagligt (7-14 mg)

### Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Gastrointestinale bivirkninger	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

## Basal insulin

- 6) Er basal insuliner rekommanderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

### Interventioner:

Lægemiddel	Dosis (relativ bioækvivalens)
Insulin degludec 100 IE (analog)*	Individuel (1,05)
Insulin degludec 200 IE (analog)*	Individuel (1,05)
Insulin detemir (analog)	Individuel (0,8)
Insulin glargin 100 IE (analog)	Individuel (1,0)
Insulin glargin 300 IE (analog)**	Individuel (0,9)
Isophaninsulin (humant)	Individuel (1,0)

\*Det er vanskeligt præcist at fastsætte bioækvivalens mellem insulin glargin 100 og insulin degludec. Med baggrund i SWITCH 2 studiet, (BEGIN-studieprogrammet) og DEVOTE studiet har specialistgruppen vurderet at der skal gives mellem 0% og 10% færre enheder insulin degludec end insulin glargin 100. Det svarer til en relativ bioækvivalens i intervallet 1,0 (1/1) og 1,1 (1 IE/0,9 IE) med en middelværdi på 1,056 - pragmatisk sat til 1,05.

\*\*I henhold til EMA, anbefales det at give 10-18% flere enheder insulin glargin 300 end insulin glargin 100. Dette vil give en relative bioækvivalens i intervallet 0,847 (1/1,18) og 0,909 (1 IE/1,1 IE) med en middelværdi på 0,877 (1/1,14) – pragmatisk sat til 0,9.

### Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
HbA1c	3 md, 6 md, 12 md	0,5%
Hypoglykæmi	Længste followup	
Frafald grundet bivirkninger	Længste followup	
Vægt	12 md., 24 md	5%/5kg
Senkomplikationer og mortalitet	Mindst 24 md	
Frafald total	Længste followup	

## Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Ved udarbejdelse af version 1.0: Af nationale og internationale guidelines blev "Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Opdateret: 2017" samt "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d)" udvalgt til besvarelsen af de fokuserede spørgsmål. Eftersom guidelinene ikke kunne besvare samtlige fokuserede spørgsmål tilstrækkeligt blev der søgt efter dels Cochrane reviews samt andre typer systematiske review.

Søgestrategi anvendt i Pubmed: (Metformin\*[Title/Abstract] OR repaglinid\*[Title/Abstract] OR meglitinid\*[Title/Abstract] OR Pioglitazon\*[Title/Abstract] OR Thiazolidinedione\*[Title/Abstract] OR Glitazone\*[Title/Abstract] OR sulfonylureas\*[title] OR "dipeptidyl peptidase"[Title] OR DPP\*[Title] OR "Sodium glucose cotransporter"[Title] OR SGLT\*[Title] OR "Glucagon\*like peptide"[Title] OR GLP\*[Title] OR isophane\*[Title/Abstract] OR degludec\*[Title/Abstract] OR detemir\*[Title/Abstract] OR NPH[Title/Abstract] OR "Neutral Protamine Hagedorn" [Title/Abstract]) AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search\*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy\*[Title/Abstract] OR metaanaly\*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline\*[Title/Abstract]) AND (diabetes[Title/Abstract]) AND (english[Language]) AND ("2011/01/01"[Date - Publication] : "2017/05/23"[Date - Publication])

Af de 1.223 referencer, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning, blev 133 udvalgt til fuldttekst læsning, hvorfra 18 systematiske review blev udvalgt til besvarelse af de fokuseret spørgsmål. Yderligere 23 referencer blev inddraget som resultat af konkrete henvisninger i de 18 udvalgte systematiske review. Desuden er 2 referencer til henholdsvis EMAs og FDA's gennemgang af canagliflozin og amputationer inddraget.

Ved udarbejdelse af version 1.1: IRF's præparatanmeldelser af ertugliflozin og semaglutid.

Ved udarbejdelse af version 2.0: Søgestrategi anvendt i Pubmed: (Metformin\*[Title/Abstract] OR repaglinid\*[Title/Abstract] OR meglitinid\*[Title/Abstract] OR sulfonylureas\*[title] OR "dipeptidyl peptidase"[Title] OR DPP\*[Title] OR "Sodium glucose cotransporter"[Title] OR SGLT\*[Title] OR "Glucagon\*like peptide"[Title] OR GLP\*[Title] OR isophane\*[Title/Abstract] OR degludec\*[Title/Abstract] OR detemir\*[Title/Abstract] OR NPH[Title/Abstract] OR "Neutral Protamine Hagedorn"[Title/Abstract] OR "basal insulin"[Title/Abstract]) AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search\*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy\*[Title/Abstract] OR metaanaly\*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline\*[Title/Abstract]) AND (diabetes[Title/Abstract]) AND (english[Language]) AND ("2017/05/23"[Date - Publication]: "2019/12/06"[Date - Publication]).

Af de 1.237 referencer, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning, blev 59 udvalgt til fuldttekst læsning. Heraf blev 26 systematiske reviews udvalgt til besvarelse af de fokuserede spørgsmål. Desuden er relevante EPARs inddraget. For oral semaglutid er relevante.



## Bilag 3: Oversigt over anvendte forkortelser

95% KI: 95% konfidensinterval

ACE-hæmmer: Angiotensin Converting Enzyme hæmmer

BMI: Body mass index

CVOT: Cardiovascular outcome trial

DPP-4 hæmmer: Dipeptidylpeptidase-4 hæmmer

eGFR: Estimeret glomerulær filtrationsrate

GLP-1 receptagonist: Glukagon-lignende-peptid 1 receptagonist

HbA1c: Glykosyleret hæmoglobin (“langtidsblodsukker”)

HR: Hazard ratio IRF: Indsatser for Rationel Farmakoterapi

MACE: Major adverse cardiovascular event

MD: Mean difference

NASH: Non-alkoholisk steatohepatitis

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NNH: Number needed to harm

NNT: Number needed to treat

NRL: den Nationale Rekommandationsliste

NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds ratio

RCT: Randomiseret kontrolleret studie

RR: Relativ risiko

SGLT-2 hæmmer: Natrium-glukose co-transporter 2 hæmmer

SU-stof: Sulfonylurinstof