

# Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	9. december 2020
Ikrafttrædelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	98508
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020

## Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	5
3.1	Type 2-diabetes .....	5
3.2	Behandling af type 2-diabetes .....	5
3.3	Lægemidlerne .....	8
3.3.1	Sammenligninger inden for de enkelte lægemiddelklasser .....	9
3.3.2	Sammenligninger mellem lægemiddelklasser .....	9
4	Kliniske spørgsmål .....	10
4.1	Er der klinisk relevante forskelle mellem lægemiddelstoffer inden for samme klasse?.....	10
4.1.1	Er der klinisk relevante forskelle mellem GLP1-receptoragonisterne?.....	10
4.1.2	Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?.....	11
4.1.3	Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne? .....	13
4.2	Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau? .....	14
4.3	Valg af effektmål.....	15
5	Andre overvejelser.....	22
6	Øvrige forhold .....	22
6.1	Mulighed for anvendelse af sundhedsøkonomisk analyse.....	23
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	23
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	23
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	23
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	23
8	Kvalitetsvurdering .....	24
9	Databehandling og analyse .....	24
10	Referencer.....	24
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	28
12	Versionslog.....	29
13	Bilag 1.....	30

## 1 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CVD:	<i>Cardiovascular disease</i> (kardiovaskulær sygdom)
DPP-4:	Dipeptidylpeptidase-4
DES:	Dansk Endokrinologisk Selskab
DSAM:	Dansk Selskab for Almen Medicin
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
Gns.:	Gennemsnit
GLP-1:	Glukagon-lignende-peptid-1
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HbA1c:	Hæmoglobin A 1 c (mål for gennemsnitligt blodsukker de sidste 3 måneder)
IRF:	Indsatser for rationel farmakoterapi (under Sundhedsstyrelsen)
MACE:	<i>Major adverse cardiovascular event</i>
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
RRR:	Relativ risikoreduktion
SGLT-2:	Natrium-glukose co-transporter 2
SU:	Sulfonylurinstoffer

## 2 Formål

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at give evidensbaserede anbefalinger for udvalgte problemstillinger vedrørende farmakologisk blodsukkersænkende behandling af type 2-diabetes hos patienter over 18 år, som behandles i hospitalsregi eller i almen praksis. Herunder en praksisnær anbefaling for lægemiddelvalg.

Medicinrådets behandlingsvejledning er således et supplement til de eksisterende danske behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningen vil adressere valg af lægemiddel efter metformin:

- Valg inden for samme 'klasse' i de tilfælde hvor der mangler konsensus om, hvorvidt lægemidlerne kan ligestilles. Specifikt GLP1-receptoragonister, SGLT-2-hæmmerne og insulinanalogerne (herunder biosimilære præparater).
- Valg mellem 'klasser' af antidiabetika (SU-stoffer, GLP1-receptoragonister, DPP4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere).

Behandlingsvejledningen vil adressere valg mellem lægemidlerne til relevante subgrupper af patienter. De kliniske spørgsmål vil tage afsæt i de eksisterende danske anbefalinger fra de lægefaglige selskaber; Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) samt Sundhedsstyrelsens Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF).

De kliniske spørgsmål vil have fokus på de problemstillinger, hvor der er behov for at afklare, om der er klinisk betydende forskelle i effekt og sikkerhed af lægemidlerne og/eller behov for mere konsensus imellem de eksisterende anbefalinger.

Hvis fagudvalget finder, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem to eller flere lægemidler hos en given patientpopulation, vil lægemidlerne blive betragtet som klinisk ligestillede, hvorpå Medicinrådet normalt vil udgive en lægemiddelrekommandation, hvor det lægemiddel, som er billigst for sygehusene, bliver 1. valg.

Da stort set hele forbruget af diabetesmedicin anvendes uden for sygehusene, vil Medicinrådet her som udgangspunkt anbefale regionerne at anvende det/de billigste præparater baseret på de aktuelt gældende priser i primærsektoren.

Ved identifikation af klinisk betydende forskelle i hændelsesraterne for et eller flere kliniske effekt- eller sikkerhedsmål vil den kliniske gennemgang blive suppleret med en økonomisk beregning af lægemiddelomkostningerne for at undgå én hændelse ved at behandle med ét lægemiddel frem for et andet.

Rådet vil ved udarbejdelse af de endelige anbefalinger afveje disse lægemiddelomkostninger overfor effektforskellen.

## 3 Baggrund

### 3.1 Type 2-diabetes

Type 2-diabetes udgør ca. 90 % af alle nydiagnosticerede patienter med diabetes. Sygdommen er karakteriseret ved insulinresistens og varierende grader af betacelle-svigt og skyldes både genetisk disponering samt miljøfaktorer som overvægt, fysisk inaktivitet, lav fødselsvægt mv.

Incidensen er stigende med alder. De sjældnere former som monogenetisk diabetes, sekundær diabetes og prednisolon-induceret diabetes skal behandles iht. årsagen til diabetes og indgår derfor ikke i denne vejledning.

Pr. 1. januar 2019 var ca. 280.000 personer i Danmark diagnosticeret med diabetes, hvoraf 252.000 havde type 2-diabetes. Heraf var mindst 225.000 i behandling med et eller flere antidiabetika.

De fleste patienter behandles i almen praksis. Mere komplicerede patienter henvises til ambulante behandling i regi af sygehus/diabetescenter.

### 3.2 Behandling af type 2-diabetes

Målet med behandlingen af type 2-diabetes er at opnå symptomfrihed samt at nedsætte risikoen for senkomplikationer og tidlig død. Herunder kardiovaskulær sygdom, nyresygdom og øjensygdom. Behandlingen er både non-farmakologisk (livsstilsintervention mv.) og farmakologisk.

Den farmakologiske behandling omfatter blodsukkersænkende, lipidsænkende, blodtryksænkende og evt. antitrombotisk behandling. Type 2-diabetes har ofte et progredierende forløb med tiltagende svigtende betacellefunktion, og livsstilsændringer er for mange svære at fastholde livslangt.

En dansk opgørelse viser, at en tredjedel af alle med type 2-diabetes var dysregulerede per 1. januar 2017 (HbA1c  $\geq$  58 mmol/mol) [1].

Derfor vil man typisk opleve, at patienterne over tid har et tiltagende behov for polyfarmaci. Det er derfor ikke ualmindeligt, at patienter tager 4-6 lægemidler for deres diabetes alene. Heraf 1-3 blodsukkersænkende lægemidler.

I et dansk studie fra 2017 var godt halvdelen i behandling med kun ét antidiabetikum, ca. 23 % med to antidiabetika og 6,2 % med 3 antidiabetika [2]. I studiet fra almen praksis var ca. 20 % af patienterne i behandling med insulin. I en hospitalspopulation, som rummer de mest komplicerede patienter, er tallet væsentligt højere (73 %).

Behandlingsmålet for den blodsukkersænkende behandling tilrettelægges individuelt med afvejning af fordele og ulemper (herunder især risiko for hypoglykæmi), ift. om det primære formål er at forebygge komplikationer og/eller opnå symptomfrihed. Vejledende behandlingsmål jf. [3] ses i Tabel 3.1.

HbA1c	Population
< 48 mmol/mol	Kan tilstræbes de første år efter diagnosen, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi. Dette anses for at være vigtigt for forebyggelsen af komplikationer på lang sigt.
< 53 mmol/mol	Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes overfor risikoen for mikrovaskulære komplikationer.
< 58 mmol/mol	Hos patienter med svingende glukose, tendens til hypoglykæmi, lang varighed af diabetes og makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom eller apopleksi, frarådes aggressiv medikamentel behandling af hyperglykæmien med flere lægemidler.
58-75 mmol/mol	Hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed, kan et HbA1c på 58-75 mmol/mol være acceptabelt.

**Tabel 3.1: Vejledende mål for HbA1c [3]**

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) [3] og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) [4] har udgivet behandlingsvejledninger for behandling af type 2-diabetes. Herudover har Sundhedsstyrelsens Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) udgivet en national rekommandationsliste [5], og de fem regioner har hver deres basisliste for lægemiddelvalg.

Der er konsensus om, at alle patienter begynder med metformin, med mindre patienten ikke tåler dette, eller der er kontraindikation herfor. Hvis patienten ikke når behandlingsmålet med metformin, tillægges et af de øvrige antidiabetika (Tabel 3.2). Der er dog ikke enslydende klare anbefalinger for, hvilket lægemiddel der er det mest hensigtsmæssige 2. valg.

I de seneste to årtier er der kommet en lang række nye antidiabetika på markedet, som har medført en markant stigning i omkostningerne, da forbruget er flyttet fra ældre og billigere til de nye og dyrere præparater. I 2019 blev der omsat antidiabetika inkl. insuliner for ca. 1,4 mia. kr. Heraf udgjorde antidiabetika ekskl. insuliner ca. 0,9 mia. kr.

Samtidig er der derfor også kommet mere fokus på rationel farmakoterapi. IRF's nationale rekommandationsliste tager stilling til, hvilke lægemidler der ud fra faglige kriterier kan ligestilles inden for de enkelte klasser. På baggrund af IRF's liste og de danske behandlingsvejledninger udarbejder hver region en basisliste over, hvilke lægemidler der anbefales som 2. valg (efter metformin), når man også tager hensyn til priserne. Herudover pågår der i Medicintilskudsnavnet i øjeblikket en revurdering af tilskudsstatus for terapiområdet. I første omgang for insulinpræparaterne.

I Tabel 3.2 ses en oversigt over anbefalingerne af antidiabetika fra de forskellige kilder pr. 31.08.2020<sup>1</sup>. For yderligere detaljer henvises til de enkelte kilder. Terapiområdet er i det hele taget præget af stor omskiftelighed pga. mange nye studier og nye lægemidler. Det er derfor vigtigt, at anbefalingerne bliver opdateret løbende. Der henvises til Tabel 3.3 for et samlet overblik over de markedsførte antidiabetika.

<sup>1</sup> IRF's opdaterede liste for 2020 forventes publiceret medio september.

DSAM	DES	IRF	Region H	Region SJ	Region Syd	Region M	Region N
Nov 2019	2019	2020	5.9.2019	11.7.2019	6.8.2020	27.4.2019	17.2.2020
<b>1.valg</b>							
Metformin	Metformin	Metformin	Metformin	Metformin	Metformin	Metformin	Metformin
<b>2.valgspræparater: Alle vejledninger</b>							
<b>Sulfonylurinstoffer</b>							
Som klasse	Gliclazid Glimepirid	Gliclazid Glimepirid	Gliclazid	Gliclazid	Ikke oplyst	Gliclazid Glimepirid	Gliclazid Glimepirid
<b>DPP-4-hæmmere</b>							
Som klasse	Som klasse	Alogliptin Linagliptin Saxagliptin Sitagliptin	Alogliptin  Sitagliptin	Alogliptin	Ikke oplyst	Alogliptin	Alogliptin  Sitagliptin
<b>SGLT-2-hæmmere</b>							
Empagliflozin <sup>1</sup>	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	Empagliflozin	Som klasse	Empagliflozin <sup>4</sup>	Canagliflozin <sup>4</sup> Empagliflozin <sup>4</sup>
<b>Glitazoner</b>							
-	Pioglitazon	-	-	-	-	-	-
<b>2. eller 3. valgspræparater (3. valg i Region H)</b>							
<b>GLP-1-receptoragonister</b>							
Liraglutid <sup>1</sup>	Dulaglutid  Liraglutid Semaglutid	Dulaglutid Exenatid ugl. Liraglutid Semaglutid	Dulaglutid  Liraglutid	Liraglutid <sup>1</sup> Semaglutid <sup>2</sup>	Som klasse <sup>3</sup>	Dulaglutid  Liraglutid	Dulaglutid  Liraglutid
<b>2. 3. eller 4. valgspræparater (4. valg i Region H)</b>							
<b>Insulin</b>							
	Analoger fremhæves, men andre kan bruges	Insulin glargin  Insulin degludec	Insulin glargin (Semglee)  Human (Insulatard) NPH insulin (Humulin)	Insulin glargin (Semglee)  Human (Insulatard) NPH insulin (Humulin)	Insulin glargin (Semglee)	Insulin glargin (Semglee)  Human (Insulatard)	Insulin glargin (Semglee)  Human (Insulatard)

**Tabel 3.2. Oversigt over danske anbefalinger for blodsukkersænkende behandling ved type 2-diabetes**

<sup>1</sup> Anbefales til patienter med hjertekarsygdom fremfor andre lægemidler inden for samme klasse. <sup>2</sup> Anbefales kun til patienter uden hjertekarsygdom og uden retinopati.

<sup>3</sup> Primært til overvægtige patienter, som ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med de tilskudsberettigede antidiabetika.

<sup>4</sup> Foretrakkes til patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens (eller risiko herfor) og patienter med diabetisk nefropati med eGFR >45 (makroalbuminuri) samt overvejes ved eGFR 30-45.



### 3.3 Lægemidlerne

I Tabel 3.3 nedenfor ses en oversigt over de i Danmark markedsførte antidiabetika til behandling af type 2-diabetes.

De nævnte lægemidler inden for hver klasse (ATC-gruppe) har samme virkningsmekanisme, ensartet effekt og bivirkningsprofil, men der kan i nogle tilfælde være forskelle i sikkerhed eller praktiske forhold.

De nævnte klasser (SU-stoffer, DPP-4-hæmmere mv.) har forskellige virkningsmekanismer, og der kan derfor være større eller mindre forskelle mellem klasserne i effekt og bivirkningsprofiler samt andre forhold såsom kardiovaskulær sikkerhed, påvirkning af vægt og nyrefunktion, risiko for hypoglykæmi eller praktiske forhold.

Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Kombination med metformin / kombination med andre (A10BD)
<b>Metformin</b>			
<b>Sulfonylurinstoffer (SU-stoffer) (A10BB)</b>			
Glibenclamid	Hexaglucon	Oral	-
Gliclazid	Diamicon Uno*	Oral	-
Glipizid	Minodiab	Oral	-
Glimepirid	Amaryl*	Oral	-
<b>A10BX</b>			
Repaglinid	Novonorm*	Oral	-
<b>DPP-4-hæmmere (A10BH)</b>			
Alogliptin	Vipidia	Oral	Vipdomet
Linagliptin	Trajenta	Oral	Jentaducto <b>Glyxambi</b> (empagliflozin)
Saxagliptin	Onglyza	Oral	Komboglyze <b>Qtern</b> (dapagliflozin)
Sitagliptin	Januvia, Xelevia	Oral	Janumet, Velmetia <b>Steglujan</b> (ertugliflozin)
Vildagliptin	Galvus, Jaira	Oral	Eucreas, Icandra, Zomarist
<b>SGLT-2-hæmmere (A10BK)</b>			
Canagliflozin	Invokana	Oral	Vokanamet
Dapagliflozin	Forxiga	Oral	Xigduo <b>Qtern</b> (saxagliptin)
Empagliflozin	Jardiance	Oral	Synjardy <b>Glyxambi</b> (linagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro	Oral	Segluromet <b>Steglujan</b> (sitagliptin)
<b>GLP-1-receptoragonister (GLP-1) (A10BJ)</b>			
Dulaglutid	Trulicity	Injektion (ugentlig)	-
Exenatid	Byetta Bydureon	Injektion (daglig)	-
		Injektion (ugentlig)	
Liraglutid	Victoza	Injektion (daglig)	-
Lixisenatid	Lyxumia	Injektion (daglig)	-
Semaglutid	Ozempic Rybelsus	Injektion (ugentlig)	-
		Oral (daglig)	
<b>Glitazoner</b>			
Pioglitazon	Actos*	Oral	-

<b>Basalinsuliner</b>			
Insulin human	Humulin NPH Insulatard	Injektion	-
Insulin degludec	Tresiba	Injektion	Xultophy (liraglutid)
Insulin detemir	Levemir	injektion	-
Insulin glargin	Abasaglar Lantus Semglee Toujeo	Injektion	Suliqua (lixisenatid)

**Tabel 3.3. Oversigt over markedsførte antidiabetika i Danmark per 19. november 2020.** \*Flere generika.

### 3.3.1 Sammenligninger inden for de enkelte lægemiddelklasser

Lægemidler inden for hver af klasserne af GLP-1-receptoragonister, SGLT-2-hæmmere og basalinsuliner vil blive sammenlignet indbyrdes (se Tabel 3.3).

SU-stofferne vil ikke blive sammenlignet indbyrdes, da der er konsensus i fagudvalget om, at der er forskel i de enkelte SU-stoffers sikkerhedsprofil [5,6]. Derfor vil kun gliclazid og glimepirid indgå i den efterfølgende sammenligning på 'klasseniveau'.

DPP4-hæmmere vil ikke blive sammenlignet indbyrdes, da der er konsensus i fagudvalget om at følge IRF's vurdering fra august 2020, hvor den endelige udgave vil danne grundlag for Medicinrådets anbefaling [5].

### 3.3.2 Sammenligninger mellem lægemiddelklasser

Lægemiddelklasserne SU, DPP-4-hæmmere, GLP-1-receptoragonister og SGLT-2-hæmmere (se Tabel 3.3) vil blive sammenlignet på klasseniveau under forudsætning af, at sammenligningen mellem lægemidlerne inden for samme klasse ikke resulterer i klinisk relevante forskelle. I modsat fald vil der for de enkelte effektmål blive taget højde herfor ved sammenligningen mellem lægemiddelklasserne.

SU-præparaterne glipizid og glibenclamid anbefales ikke af IRF. Glipizid pga. klinisk relevant større risiko for hypoglykæmi og glibenclamid pga. potentielt større risiko for mortalitet [5]. Især glibenclamid er ofte anvendt som komparator i studier af nye lægemidler. Fagudvalget vil derfor tage højde for og evt. helt se bort fra de studier, hvor glipizid og glibenclamid har indgået.

DPP-4-hæmmeren vildagliptin anbefales ikke af IRF, da der endnu ikke er kardiovaskulære endepunktsstudier [5]. Vildagliptin vil derfor ikke indgå i vurderingen af kardiovaskulær sikkerhed, da der er usikkerhed om eventuel klasseeffekt for dette effektmål. For de øvrige effektmål vil alle fem DPP4-hæmmere indgå i sammenligning på 'klasseniveau'.

Pioglitazon og repaglinid vil ikke indgå i vurderingen, da de ikke er anbefalet i de danske behandlingsvejledninger eller IRF's nationale rekommandationsliste. Forbruget af de to lægemidler er forsvindende lille.

Basalinsuliner vil ikke indgå i sammenligningen mellem lægemiddelklasserne, da der er konsensus blandt nationale (national behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab) samt internationale (vejledning fra amerikanske/europæiske (ADA/EASD) fælles guidelines) behandlingsvejledninger om, at insulin først anvendes til patienter med type 2-diabetes, når de øvrige behandlingsmuligheder er utilstrækkelige. Anvendes insulin ved diabetesdebut og svær hyperglykæmi, anbefales gradvis overgang til anden peroral behandling [3,7].

## 4 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål, som bliver afdækket i denne behandlingsvejledning, er baseret på PICO, dvs. Patientgruppen (herunder valgte subpopulationer), Interventionerne (lægemidlerne), alternativet til interventionerne (Komparatorer) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (Outcomes). Der fremgår samlede oversigter over alle subpopulationer og effektmål for de kliniske spørgsmål i Bilag 1.

Rationelt valg af lægemiddel afhænger af en lang række af karakteristika hos den enkelte diabetespatient. Herunder patientens tidligere behandlingshistorik, da det er afgørende, hvilke lægemidler patienten tidligere har prøvet. Hensyntagen til de mange mulige forskellige behandlingshistorikker kan munde ud i en række komplicerede behandlingsalgoritmer baseret på et tyndt evidensgrundlag. De kliniske spørgsmål tager derfor udgangspunkt i patienten, der er i behandling med metformin, hvilket i praksis også er den patientgruppe, som lægemidlerne primært er undersøgt i.

### 4.1 Er der klinisk relevante forskelle mellem lægemiddelstoffer inden for samme klasse?

#### 4.1.1 Er der klinisk relevante forskelle mellem GLP1-receptoragonisterne?

##### *Population*

Patienter med type 2-diabetes. Herunder følgende subpopulationer:

- Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer
- Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom
- Patienter med svær overvægt (BMI > 30)
- Ældre (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år).

Fagudvalget definerer 'meget høj risiko' for hjertekarsygdom, som patienter med diabetes, som derudover har kendte risikofaktorer f.eks. rygning, mikro/makroalbuminuri og/eller familiær disposition. Kliniske studier definerer populationen lidt forskelligt, og fagudvalget vil i analysen redegøre for, hvilke risikofaktorer som benyttes.

Denne og de øvrige subgrupper er her valgt, da GLP-1-receptoragonister kan medføre et vægttab og har positiv effekt på kardiovaskulære endepunkter. Hos ældre skrøbelige patienter kan et vægttab og andre beskrevne bivirkninger f.eks. diarré og andre gastrointestinale gener udgøre en særlig risiko for patienten. Derfor er det relevant at undersøge, om der er forskelle i effekt og bivirkninger hos denne gruppe.

IRF fandt i deres opdaterede gennemgang ikke evidens for forskelle mellem GLP-1-receptoragonisterne for patienter med erkendt hjertekarsygdom eller nyresygdom. Derfor vil fagudvalget ikke selvstændigt gennemgå evidensen for de to subpopulationer men basere anbefalingen IRF's gennemgang.

##### *Interventioner*

Dulaglutid (ugentlig injektion)

Exanatid (daglig injektion x 2)

Exanatid (ugentlig injektion)

Liraglutid (daglig injektion)

Lixisenatid (daglig injektion)

Semaglutid (ugentlig injektion)

Semaglutid (oral)  
Komparatorer

Indbyrdes sammenligninger af lægemidlerne nævnt under interventioner.

Effektmål

Se Tabel 4.1.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	Kritisk	Andel patienter, der dør	1 %-point (NNT = 100) ved 5 års behandling (NNT=500 ved 1 år) 0,2 per 100 patientår	[8][9][10]
Kardiovaskulære hændelser (MACE)	Kritisk	Andel patienter, der får en kardiovaskulær hændelse jf. 3P-MACE	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	[8][9]
Hjerteinsufficiens (indlæggelse)	Kritisk	Andel patienter med indlæggelse pga. hjerteinsufficiens	2 %-point (NNT = 67) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	[11]. [12] [13]
Nyresygdom	Kritisk	Andel patienter, der får persisterende makroalbuminuri, og/eller eGFR < 45 eller behov for dialyse	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Vægtreduktion	Vigtig	Procentvis vægtreduktion eller kg i gns. per patient	5 % eller min. 5 kg ved 2 års behandling	[14,15]
HbA1c	Vigtig	Forskel i mmol/mol	5 mmol/mol efter 2 år	[16,17]
Bivirkningsrelateret behandlingsophør	Vigtig	Andel patienter, der ophører behandlingen grundet bivirkninger	10 %-point (NNT = 10) ved 1 års behandling 10 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Sygdomsspecifikt måleredskab, f.eks., ADDQoL eller DHP eller valideret generisk måleredskab, såsom EQ-5D eller SF-36	0,5 SMD eller 0,05 (skala 0-1) / 5 point (skala 0-100) ved 1 års behandling	[18–20]

**Tabel 4.1. Liste over effektmål for sammenligning på klasseniveau.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. Kritiske effektmål er de effektmål, som fagudvalget mener, er afgørende for at anbefale nogle lægemidler frem for andre. Vigtige effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, ikke vejer lige så tungt som de kritiske i den samlede vurdering af resultaterne.

Fagudvalget vil, udover ovenstående effektmål, inddrage praktiske forhold i form af brugervenlighed (se afsnit 5 'Andre overvejelser').

#### 4.1.2 Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?

##### Population

Patienter med type 2-diabetes. Herunder følgende subpopulationer:

- Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer
- Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom (jf. definition afsnit 4.1.1)
- Patienter med svær overvægt (BMI > 30)
- Ældre (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år).

Subgrupperne er her valgt, da SGLT-2-hæmmerne kan medføre vægttab og have en positiv effekt på kardiovaskulære endepunkter. Hos ældre skrøbelige patienter kan dehydrering, nyrepåvirkning og bivirkningen euglykæmisk ketoacidose udgøre en særlig risiko. Derfor er det relevant at undersøge, om der er forskelle i effekt og bivirkninger hos denne gruppe

IRF fandt i deres opdaterede gennemgang ikke evidens for forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne for patienter med erkendt hjertekarsygdom eller nyresygdom. Derfor vil fagudvalget ikke selvstændigt gennemgå evidensen for de to subpopulationer, men basere anbefalingen på IRF's gennemgang.

#### Interventioner

Canagliflozin  
Dapagliflozin  
Empagliflozin  
Ertugliflozin

#### Komparatorer

Indbyrdes sammenligninger af lægemidlerne nævnt under interventioner.

#### Effektmål

Se Tabel 4.2.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	Kritisk	Andel patienter, der dør	1 %-point (NNT = 100) ved 5 års behandling (NNT= 500 ved 1 år)0,2 per 100 patientår	[8][9][10]
Kardiovaskulære hændelser (MACE)	Kritisk	Andel patienter, der får en kardiovaskulær hændelse jf. 3P-MACE	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år)0,4 per 100 patientår	[8][9]
Hjerteinsufficiens (indlæggelse)	Kritisk	Andel patienter med indlæggelse pga. hjerteinsufficiens	2 %-point (NNT = 67) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år)0,4 per 100 patientår	[11]. [12] [13]
Nyresygdom	Kritisk	Andel patienter, der får persisterende makroalbuminuri, og/eller eGFR < 45 eller behov for dialyse	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Vægtreduktion	Vigtig	Procentvis vægtreduktion eller kg i gns. per patient	5 % eller min. 5 kg ved 2 års behandling	[14,15]
HbA1c	Vigtig	Forskel i mmol/mol	5 mmol/mol efter 2 år	[16,17]
Bivirkningsrelateret behandlingsophør	Vigtig	Andel patienter, der ophører behandlingen grundet bivirkninger	10 %-point (NNT = 10) ved 1 års behandling 10 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Sygdomsspecifikt måleredskab, f.eks., ADDQoL eller DHP eller valideret generisk måleredskab, såsom EQ-5D eller SF-36	0,5 SMD eller 0,05 (skala 0-1) / 5 point (skala 0-100) ved 1 års behandling	[18–20]

**Tabel 4.2. Liste over effektmål for sammenligning på klasseniveau.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. Kritiske effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, er afgørende for at anbefale nogle lægemidler frem for andre. Vigtige effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, ikke vejer lige så tungt som de kritiske i den samlede vurdering af resultaterne.

#### 4.1.3 Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?

IRF's opdaterede liste (høringsversion juni 2020) anbefaler nu kun insulinanalogerne insulin degludec og insulin glargin. Human insulin anbefales kun i særlige tilfælde grundet større risiko for hypoglykæmi og insulin detemir kun i særlige tilfælde pga. manglende data for kardiovaskulære effektmål.

Samtidig har Medicintilskudsnevnet påtænkt at fjerne tilskuddet til alle andre langtidsvirkende insulinanaloger end det biosimilære insulin glargin præparat Semglee. Beslutningen har været i høring, og Medicintilskudsnevnet arbejder nu aktuelt på en indstilling.

#### *Population*

Patienter med type 2-diabetes. Herunder følgende subpopulationer:

- Patienter med svær overvægt (BMI > 30)
- Ældre (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år)
- Patienter, som har oplevet mindst ét tilfælde af konfirmeret hypoglykæmi (blodsukker < 3 mmol/L eller assistancekrævende) inden for det sidste år
- Patienter med insulinresistens og deraf behov for høje insulindoser (> 1 IE/kg/døgn).

Subgrupperne med svær overvægt og ældre er valgt, da disse oftere vil opleve uhensigtsmæssige bivirkninger ved at være i insulinbehandling. De ældre grundet øget risiko for hypoglykæmi, og de overvægtige grundet et ofte højt dosisbehov, som giver risiko for vægtøgning og hypoglykæmi. Klinisk forventes insulinerne primært at adskille sig ved deres risiko for hypoglykæmi. Herudover kan praktiske forhold såsom doseringshyppighed og styrke/injektionsvolumen være af betydning for den individuelle patient.

#### *Intervention*

Insulin human – NPH

Insulin degludec

Insulin detemir

Insulin glargin

#### *Komparatorer*

Indbyrdes sammenligninger af lægemidlerne nævnt under interventioner.

#### *Effektmål*

Se Tabel 4.3.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der dør	1 %-point (NNT = 100) ved 5 års behandling (NNT=500 ved 1 år) 0,2 per 100 patientår	[8][9][10]
Kardiovaskulære hændelser (MACE)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der får en kardiovaskulær hændelse jf. 3P-MACE	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	[8][9]
Hjerteinsufficiens (indlæggelse)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter med indlæggelse pga. hjerteinsufficiens	2 %-point (NNT = 67) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	[11]. [12] [13]
Nyresygdom	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der får persisterende makroalbuminuri,	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling	Klinisk faglig vurdering

		og/eller eGFR < 45 eller behov for dialyse	(NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	
Bivirkningsrelateret behandlingsophør	<i>Vigtig</i>	Andel patienter, der ophører behandlingen grundet bivirkninger	10 %-point (NNT = 10) ved 1 års behandling 10 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Sygdomsspecifikt måleredskab, f.eks., ADDQoL eller DHP eller valideret generisk måleredskab, såsom EQ-5D eller SF-36	0,5 SMD eller 0,05 (skala 0-1) / 5 point (skala 0-100) ved 1 års behandling	[18–20]
Svær hypoglykæmi	<i>Kritisk</i>	Antal patienter med svær hypoglykæmi (behov for assistance)	1 %-point (NNT = 100) ved 1 års behandling 1 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering

**Tabel 4.3. Liste over effektmål for sammenligning på klasseniveau.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. Kritiske effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, er afgørende for at anbefale nogle lægemidler frem for andre. Vigtige effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, ikke vejer lige så tungt som de kritiske i den samlede vurdering af resultaterne.

Fagudvalget vil, udover ovenstående effektmål, inddrage praktiske forhold i form af adhærens og brugervenlighed hos patienter, som grundet insulinresistens har behov for meget høje insulindoser.

## 4.2 Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau?

### *Population*

Patienter med type 2-diabetes. Herunder vil fagudvalget, i det omfang det er muligt ud fra den foreliggende evidens, formulere anbefalinger for følgende subpopulationer:

- Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer
- Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom (jf. definition i afsnit 4.1.1)
- Patienter med svær overvægt (BMI > 30)
- Ældre (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år)
- Patienter med nedsat nyrefunktion defineret som persisterende makroalbuminuri, og/eller eGFR < 45 eller dialyse?
- Patienter med erkendt hjertekarsygdom.

For gruppen Ældre (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år) vil fagudvalget supplere vurderingen med overvejelser om seponering.

### *Interventioner*

Følgende lægemiddelklasser anvendt som tillæg til metformin (2. valg) eller som tillæg til metformin og evt. ét yderligere antidiabetikum, som ikke er insulin (3. valg). Fagudvalget vil herunder forholde sig til klinisk relevante forskelle mellem to-stof- og tre-stofbehandling.

- SGLT2-hæmmere
- GLP1-receptoragonister
- DDP4-hæmmere
- SU-stoffer.

### *Komparatorer*

De lægemidler, som er relevante repræsentanter for 'klassen'. Her vil der for vurdering af de enkelte effektmål blive taget hensyn til resultaterne for de klinisk spørgsmål i afsnit 4.1.



## Effektmål

Se Tabel 4.4.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der dør	1 %-point (NNT = 100) ved 5 års behandling (NNT=500 ved 1 år) 0,2 per 100 patientår	[8][9][10]
Kardiovaskulære hændelser (MACE)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der får en kardiovaskulær hændelse jf. 3P-MACE	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	[8][9]
Hjerteinsufficiens (indlæggelse)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter med indlæggelse pga. hjerteinsufficiens	2 %-point (NNT = 67) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	[11]. [12] [13]
Nyresygdom	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der får persisterende makroalbuminuri, og/eller eGFR < 45 eller behov for dialyse	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT=250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Vægtreduktion	<i>Vigtig</i>	Procentvis vægtreduktion eller kg i gns. per patient	5 % eller min. 5 kg ved 2 års behandling	[14,15]
HbA1c	<i>Vigtig</i>	Forskel i mmol/mol	5 mmol/mol efter 2 år	[16,17]
Bivirkningsrelateret behandlingsophør	<i>Vigtig</i>	Andel patienter, der ophører behandlingen grundet bivirkninger	10 %-point (NNT = 10) ved 1 års behandling 10 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Sygdomsspecifikt måleredskab, f.eks., ADDQoL eller DHP eller valideret generisk måleredskab, såsom EQ-5D eller SF-36	0,5 SMD eller 0,05 (skala 0-1) / 5 point (skala 0-100) ved 1 års behandling	[18–20]
Svær hypoglykæmi	<i>Kritisk</i>	Antal patienter med svær hypoglykæmi (behov for assistance)	1 %-point (NNT = 100) ved 1 års behandling 1 per 100 patientår	Klinisk faglig vurdering

**Tabel 4.4. Liste over effektmål for sammenligning på klasseniveau.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. Kritiske effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, er afgørende for at anbefale nogle lægemidler frem for andre. Vigtige effektmål er de effektmål, som, fagudvalget mener, ikke vejer lige så tungt som de kritiske i den samlede vurdering af resultaterne.

## 4.3 Valg af effektmål

Medicinrådets vurderinger er baseret på både relative og absolutte forskelle mellem lægemidlerne. De relative estimater (f.eks. hazard ratio, HR eller relativ risiko/risikoratio, RR) og konfidensintervaller anvendes til at vurdere, om der er en sikker statistisk forskel mellem lægemidlerne (statistisk signifikans). Hvis dette er opfyldt, anvendes de absolutte estimater (f.eks. absolut risikoreduktion, ARR eller *number needed to treat*, NNT) til at vurdere, om forskellen også har klinisk relevans. Som grundlag for denne vurdering definerer fagudvalget absolutte mindste kliniske relevante forskelle.



## *Mortalitet*

Målet med behandlingen af type 2-diabetes er at opnå symptomfrihed samt at reducere risikoen for senkomplikationer, herunder nedbringelse af overdødelighed uanset årsag. Fagudvalget har derfor vurderet mortalitet som et kritisk effektmål for alle kliniske spørgsmål.

Den aldersspecifikke mortalitetsrate i den danske type 2-diabetespopulation stiger med alderen. Ved en alder på 65 år, der typisk svarer til gennemsnitsalderen i de kliniske studier, er mortalitetsraten omkring 2 per 100 patientår. For personer i alderen 50 til 75 år afkortede type 2-diabetes i 2017 den gennemsnitlige levetid med hhv. 6-2 år, idet antal tabte leveår er omvendt proportionale med alder [1].

Udover alder varierer mortaliteten i diabetespopulationerne ud fra risikofaktorer for hjertekarsygdom mv. I de store kardiovaskulære outcome (CVOTs)-studier varierer risiko for mortalitet fra 2,8-12 % efter 1,5- 5,4 års gennemsnitlig opfølgning med en median årlig risiko på 2,5 % (range 1,6-4,3 %) [21].

I f.eks. LEADER-studiet af liraglutid hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko (> 80 % med erkendt hjertekarsygdom) og en gennemsnitlig alder på 64 år var hændelsesraten for død uanset årsag ved 36 måneders opfølgning 8,2 % i liraglutidgruppen mod 9,6 % i placebogruppen (forskel 1,4 %) svarende til 2,1 og 2,5 per 100 patientår (forskel 0,4) [22].

I PIONEER 6-studiet hos tilsvarende patienter med en gennemsnitsalder på ca. 66 år var hændelsesraten for død uanset årsag 1,4 % for semaglutid mod 2,8 % for placebo (forskel 1,4 %) ved 15,9 måneders opfølgning svarende til 1,1 og 2,2 per 100 patientår (forskel 1,1) [23].

Patienter med type 2-diabetes behandles ofte mange år udover den typiske opfølgningstid i studierne og med en forventning om, at længere behandlingstid medfører en større effekt på sigt. Hvad enten effekten opgøres som NNT eller 'den tid hændelsen udskydes', er det derfor afgørende at angive den tidshorisont, som effekten er målt over.

I diskussionen af, hvor stor den mindste klinisk relevante forskel i mortalitet skal være, er det relevant at se på andre former for forebyggende medicin som f.eks. lipid- og blodtrykssænkende behandling, hvor effekten har medført en ændring af behandlingspraksis.

### Blodtrykssænkende behandling

To store studier (LIFE og ASCOT-BPLA) [8][9], som sammenlignede effekten af nyere vs. etableret blodtrykssænkende behandling hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, har påvirket den nu generelle konsensus om, at AT-2-blokkere og calciumantagonister hører til blandt førstevalgspræparaterne i hypertensionsbehandlingen. Baggrunden herfor var et fund af absolutte effektforskelle på ca. 1 % ved behandling i 5 år. Derfor anser vi forskelle af den samme størrelsesorden for relevante at tage i betragtning i forhold til vurdering af forskelle mellem behandlingerne i en diabetesretningslinje.

### Statinbehandling og tid til udskudt mortalitet

Forebyggende behandling med statiner anses som en af de vigtigste behandlinger iht. at reducere risikoen for mortalitet og kardiovaskulære hændelser ved både type 2-diabetespatienter og andre patienter med erkendt hjertekarsygdom eller i høj risiko herfor.

I en metaanalyse [10] af 16 studier med gennemsnitlig 5 års opfølgningstid var effekten af primær profylakse (to studier) opgjort til hhv. 0,3-0,4 hændelser per 100 patientår. I seks studier af sekundær profylakse varierede effekten fra 0-0,7 hændelser per 100 patientår. Herunder var effekten i det hyppigt citerede 4S-studie 0,6 hændelser per 100 patientår (HR 0,70). I det skelsættende HPS-studie, som inkluderer både primær og sekundær profylakse, var hændelsesraten 0,4 per 100 patientår (HR 0,87).

På baggrund af hændelsesraterne og opfølgningstiderne i studierne har metaanalysen beregnet det vertikale effektmål 'tid til udskydelse af død' til gennemsnitlig 10,2 (4,1-16,3) dage ved primær profylakse og 17,6 (6,0-28,8) dage ved sekundær profylakse. Som konkret eksempel er effekten i HPS beregnet til 15,9 dage ved 5 års behandling.

- Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i mortalitet mellem lægemidlerne er 1 %-point (NNT = 100) ved en opfølgningstid på 5 år (svarende 0,2 per 100 patientår),
- Der vil i sammenligningen blive justeret for forskelle i studierne opfølgningstid.

#### *Kardiovaskulære hændelser (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)*

Tidligere antidiabetika har efter markedsføringen vist sig at medføre en øget risiko for kardiovaskulære hændelser. Fagudvalget vurderer derfor dette som et kritisk effektmål for alle kliniske spørgsmål. Inden for lægemiddelgrupperne er det usikkert, hvorvidt der er tale om en klasseeffekt, og fagudvalget lægger derfor vægt på, at der for det enkelte lægemiddel foreligger kardiovaskulære endepunktsstudier, som viser, at lægemidlet ikke øger risikoen for kardiovaskulære hændelser.

MACE er et komposit effektmål, som hyppigt anvendes i kardiovaskulære endepunktsstudier af antidiabetika. De findes i to udgaver: 3P-MACE inkluderer alle dødsfald som følge af kardiovaskulære hændelser (herunder dødsfald med ukendt årsag) samt myokardieinfarkter og slagtilfælde uden dødelig udgang.

I nogle tilfælde tilføjes yderligere hospitalisering grundet ustabil angina pectoris ('4P-MACE') [24]. Dette resulterer i et større antal hændelser og dermed øget statistisk styrke men introducerer også større diagnostisk usikkerhed samt reduceret prognostisk relevans ift. 3P-MACE. Fagudvalget vil derfor anvende 3P-MACE, der også hyppigst er det primære effektmål i nyere kardiovaskulære endepunktsstudier.

I f.eks. SUSTAIN-6-studiet af semaglutid hos patienter med type 2-diabetes og forhøjet kardiovaskulær risiko havde 6,6 % af patienterne i semaglutidgruppen en hændelse i forhold til 3P-MACE mod 8,9 % i placebogruppen ved 2,1 års opfølgning (ARR 2,3 %) [25].

I LEADER-studiet hos tilsvarende patienter var raten for 3P-MACE-hændelser 13 % for liraglutidgruppen mod 14,9 % for placebogruppen efter 3,8 år [22].

I diskussionen af størrelsen af den mindste klinisk relevante forskel er det igen relevant at sammenholde med forebyggende lipid- og blodtrykssænkende behandling.

I de to tidligere nævnte studier (LIFE og ASCOT-BPLA) [8][9] af blodtrykssænkende behandling hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer resulterede 5 års behandling med nyere blodtryksmedicin i en ARR på hhv. 1,5 og 2 %.

- Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for 3P-MACE er 2 %-point (NNT = 50) ved en opfølgningstid på 5 år svarende 0,4 per 100 patientår).
- Der vil i sammenligningen blive justeret for forskelle i studierne opfølgningstid.

#### *Hjerteinsufficiens*

Patienter med type 2-diabetes har øget risiko for udvikling af hjerteinsufficiens, som disponerer for både yderligere kardiovaskulære komplikationer og død. Hjerteinsufficiens indgår ikke i 3P-MACE [24]. Fagudvalget vurderer derfor indlæggelse pga. hjerteinsufficiens som et selvstændigt og kritisk effektmål.

Når fagudvalget alene medtager indlægningskrævende hjerteinsufficiens, skyldes dette dels, at det sikrer en vis sværhedsgrad og objektivitet, samt at det i kardiovaskulære endepunktsstudier typisk opgøres på denne måde.

Ved kendt hjerteinsufficiens med nedsat ejection fraction medfører behandling med SGLT-2-hæmmere en absolut risikoreduktion for indlæggelse for hjertesvigt på 3-5 events per 100 patientår [11]. En effekt der i en netværksmetaanalyse var på højde med effekten af sacubitril-valsartan [12] hos patienter med symptomatisk hjertesvigt trods sufficient behandling med renin-angiotension-blokade.

Ved kendt kardiovaskulær sygdom er risikoreduktionen for indlæggelse for hjertesvigt ca. 0,4 events per 100 patientår eller 2 % på 5 år. Hos patienter uden kardiovaskulær sygdom, er risikoreduktionen signifikant men absolut mindre, ca. 0,16 per 100 patientår eller 0,8 % på 5 år [13].

- Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 %-point (NNT = 50) ved en opfølgningstid på 5 år svarende 0,4 tilfælde per 100 patientår.
- Der vil i sammenligningen blive justeret for forskelle i studiernes opfølgningstid.

### *Nyresygdom*

Patienter med type 2-diabetes har øget risiko for at udvikle nyresygdom. Diabetisk nefropati er en af de hyppigste årsager til dialysekrævende nyresvigt. Diabetisk nefropati, og særligt progression til dialysekrævende nyresvigt, er forbundet med reduceret helbredsrelateret livskvalitet [26,27] samt øget dødelighed [28]. Risikoen for udvikling af nyresygdom kan reduceres væsentligt, hvis blodsukkerniveauet er velkontrolleret.

Der er i perioden 2006-17 i Danmark observeret en stigende prævalens for kronisk nyresvigt (CKD) [1]. Dette til trods for, at incidensen af de fleste akutte og kroniske diabeteskomplikationer har været faldende. Det parallelle fald i dødelighed har betydet, at prævalensen af visse komplikationer har været stigende, fordi personer med diabetes lever længere med komplikationer.

Samtidig betyder den store stigning i prævalensen af type 2-diabetes, at et meget stort antal personer lever med kroniske komplikationer. Fagudvalget vurderer derfor, at udvikling af nyresygdom er et kritisk effektmål.

Mange nyere kardiovaskulære endepunktsstudier inkluderer kronisk nyresygdom som enten primært eller sekundært endemål. Risikoen ser ud til at være korreleret med ændringer i eGFR (estimeret glomerulær filtrationsrate) samt graden af albuminuri [29].

Generelt gør studierne, ligesom for de kardiovaskulære endepunktsstudier, brug af kombinerede endepunkter (udvikling af makroalbuminuri, fald i eGFR > 50 %, progression til dialysekrævende nyresygdom eller død af nyremæssig årsag, da det resulterer i et større antal hændelser og dermed øget statistisk styrke. Ulempen er, at man kombinerer mindre alvorlige hændelser som makroalbuminuri, som er hyppige, med mere alvorlige hændelser som dialysekrævende nyresygdom og død. Både tilstedeværelse af albuminuri og fald i eGFR har dog vist sig at være korreleret til udvikling af kronisk nyresygdom [30].

Fagudvalget definerer på baggrund af studierne effektmålet nyresygdom som et kombineret endemål bestående af udvikling af persisterende makroalbuminuri, og/eller eGFR < 45 eller behov for dialyse.

En metaanalyse af syv randomiserede studier (56.004 patienter) med GLP-1-receptoragonister (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, REWIND) fandt et signifikant fald i det kombinerede endepunkt (udvikling af makroalbuminuri, fordobling i serumkreatinin eller fald i eGFR på > 40 %, terminalt nyresvigt

eller nyrerelateret død) på 1,6 %-point (NNT = 62) for at undgå et tilfælde i løbet af en gennemsnitlig opfølgningstid på 3,2 år, hvilket groft omregnet svarer til 0,5 tilfælde per 100 patientår. Resultatet blev primært drevet af en reduktion i urin-albumin udskillelsen [31].

En metaanalyse af fire randomiserede studier (33.156 patienter) med SGLT2-hæmmere (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE) fandt et signifikant fald i det samme kombinerede endepunkt på 1,5 %-point (NNT = 67) for at undgå et tilfælde af det nævnte endepunkt i løbet af en gennemsnitlig opfølgningstid på 3,1 år, hvilket groft omregnet svarer 0,5 tilfælde per 100 patientår. [32].

- Fagudvalget vurderer, at en forskel på 2 % (NNT=50) mellem lægemidlerne i andelen af patienter, som når det kombinerede effektmål, udvikling af persisterende makroalbuminuri, og/eller eGFR < 45 eller behov for dialyse ved en opfølgningstid på 5 år svarende 0,4 tilfælde per 100 patientår, er klinisk relevant.
- Der vil i sammenligningen blive justeret for forskelle i studierne opfølgningstid.

### *Vægtreduktion*

Der ses en væsentlig overrepræsentation af overvægt og fedme blandt patienter med type 2-diabetes. Overvægt udgør en afgørende prædisponerende faktor for udvikling af sygdommen, og vægtreduktion anses derfor i sig selv som et vigtigt klinisk effektmål.

Hos mange patienter kan et vægttab medføre bedre blodsukkerregulering samt sænke blodtryk og kolesteroltal. Overvægt hos patienter med type 2-diabetes er associeret med øget risiko for en række alvorlige komplikationer [33]. Derfor tilstræbes et vægttab via livstilsændringer og/eller farmakologisk behandling ofte som et led i behandlingen.

Der er væsentlige forskelle inden for og særligt imellem de undersøgte klasser af antidiabetika mht. deres effekt på vægttab. GLP-1-receptoragonisterne og SGLT-2-hæmmerne medfører en gennemsnitlig vægtreduktion på 2-4 kg. DPP-4 hæmmerne er vægtneutrale. SU-præparaterne medfører ofte en mindre vægtøgning. Insulinerne, som oftest først anvendes senere i behandlingsforløbet, medfører som udgangspunkt vægtstigning, og vægtreduktion er derfor ikke et relevant effektmål ved sammenligningen imellem insulinerne alene.

I LEADER-studiet tabte patienterne i liraglutidgruppen sig gennemsnitligt 2,6 kg mere end patienterne i placebogruppen ved 36 måneders opfølgning [22]. Forskellen i vægtreduktion var manifesteret efter ca. 12 uger og forblev konstant derefter. I PIONEER 1 sås tilsvarende vægttab for semaglutid 14 mg overfor placebo ved 26 ugers opfølgning, mens der i PIONEER 6 sås et vægttab på 3,4 kg ved 69 ugers opfølgning [23,34].

- Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig forskel i vægtændring på mindst 5 % eller minimum 5 kg mellem lægemidlerne er klinisk relevant ved en opfølgningstid på 2 år.
- Vægttab sker typisk hurtigt i begyndelsen af behandlingen, og udfordringen er at sikre et varigt vægttab. I sammenligningen vil der derfor blive taget højde for forskelle i studierne opfølgningstid.

### *HbA1c*

HbA1c er et robust proxymål for patientens gennemsnitlige plasmaglukoseværdi over en periode på ca. 2-3 måneder. Forhøjet HbA1c er associeret med både symptomer og særligt mikrovaskulære senkomplikationer til diabetes og benyttes derfor til monitorering af den blodsukkersænkende behandling [35,36]. Fagudvalget

vurderer derfor HbA1c som et vigtigt effektmål. Ved insulinbehandling titreres dosis individuelt iht. den målte blodsukkerværdi, og effektmålet vil derfor ikke indgå i sammenligningen mellem de enkelte insulin.

HbA1c bliver i international litteratur og er førhen i Danmark blevet oplyst som en procentsats, men oplyses i Danmark nu i mmol/mol.

- Fagudvalget vurderer, at 5 mmol/mol mellem lægemidlerne ved en opfølgningsperiode på 2 år er den mindste klinisk relevante forskel.
- Effektmålet kan variere over tid, og der vil derfor som udgangspunkt ikke blive justeret for forskelle i opfølgningsperiode mellem studierne.

### *Hypoglykæmi*

Hypoglykæmi (lavt blodsukker) er oftest en bivirkning ved insulinbehandling men kan også forekomme ved behandling med andre antidiabetika, særligt insulinerne, repaglinid og SU-præparaterne. Der skelnes imellem biokemisk målt hypoglykæmi (blodsukker under 3 mmol/L) [16,17] og alvorlig hypoglykæmi, hvor patienten har behov for assistance. I dagtiden vil patienten ofte mærke symptomerne på lavt blodsukker ('føling', der inkluderer uro, øget svedtendens, hurtig puls, hjertebanken og sultfølelse) og selv korrigerer blodsukkerniveauet ved indtag af hurtigt absorberbare kulhydrater.

Hvis patienten har nedsatte følings symptomer (f.eks. under søvn), og derfor ikke selv får korrigeret blodsukkerniveauet, kan der opstå alvorlig hypoglykæmi med bevidstløshed, kramper eller lammelser, og der vil ofte være behov for akut sygehusindlæggelse.

Risikoen for alvorlig hypoglykæmi har også psykiske konsekvenser, idet mange patienter er bange for at opleve et nyt tilfælde, hvilket potentielt kan påvirke deres livskvalitet negativt. Derfor vurderer fagudvalget, at hypoglykæmi er et kritisk effektmål.

Den årlige incidens af alvorlig indlægningskrævende hypoglykæmi under behandling med SU-præparater er i Region Hovedstaden estimeret til 0,48 %. Forekomsten af alvorlig hypoglykæmi i studierne er oftest lavere, da der er tæt monitoring af blodsukkeret.

I CAROLINA-studiet, hvor SU-stoffet glimepirid blev sammenlignet med DPP-4-hæmmeren linagliptin hos personer med høj kardiovaskulær risiko, var forekomsten af svær hypoglykæmi hhv. 2,2 % vs. 0,3 % (1,9 %) ved 5,9 års behandling, hvilket omregnet svarede til en forskel på ca. 0,3 %-point ved 1 års behandling [37].

Der er dog studier med nyere insulinanaloger, hvor forekomsten af svær hypoglykæmi er langt hyppigere, fordi der forgår en meget aggressiv titrering. I DEVOTE-studiet, hvor patienter med høj kardiovaskulær risiko (og deraf høj risiko for hypoglykæmi grundet komorbiditet) randomiseret til insulin glargin eller degludec og titreret til et fastblodsukker på 4-5 mmol/L, forekom svær hypoglykæmi hos henholdsvis 6,6 % vs. 4,9 % af patienterne ved en median opfølgningsperiode på 1,9 år, hvilket omregnet svarer til en absolut forskel på ca. 0,9 % ved 1 års behandling [38].

I ORIGIN-studiet medførte additiv behandling med insulin glargin oveni standardbehandling med metformin eller SU-stoffer (dog kom 11 % på insulin i løbet af studiet) mindst et tilfælde af svær hypoglykæmi hos 5,7 % vs. 2,1 % af patienterne ved 6,2 års opfølgningsperiode (3,6 %), hvilket omregnet svarer til en absolut forskel på ca. 0,6 % ved 1 års behandling [39].

Ofte anvendes det kombinerede effektmål konfirmeret hypoglykæmi defineret med lavt blodsukker (måling < ca. 3 mmol/L eller alvorlig hypoglykæmi. Fordelen ved det kombinerede effektmål er større statistisk

styrke. Ulempen er, at det kombinerer alvorlige hændelser og ikke-alvorlige hændelser i form af asymptomatisk hypoglykæmi.

I fem studier varierede dette effektmål fra 1,2-11,1 % for insulin degludec og fra 1,4-13,6 % for insulin glargin (forskel i absolut risiko 0,2-2,5 %) [40].

I studier af de nyere insulinanaloger anvender man også effektmålet 'natlig hypoglykæmi' som udtryk for en mere alvorlig grad af hypoglykæmi. Natlig hypoglykæmi indgår i forvejen i det samlede mål. Fagudvalget vurderer, at det ikke skal indgå som et selvstændigt effektmål.

- Fagudvalget vurderer, at en forskel på 1 %-point mellem lægemidlerne i antal patienter, som oplever mindst en episode af svær hypoglykæmi ved en opfølgningstid på 1 år, er klinisk relevant.
- Sandsynligheden for en hændelse vil som udgangspunkt øges i takt med behandlingstiden. Der vil derfor blive justeret for forskelle i opfølgningstid mellem studierne.

### *Bivirkningsrelaterede behandlingsophør*

Den blodsukkersænkende behandling virker både forebyggende og symptomatisk. For mange patienter er der tale om en årelang behandling for en sygdom, som de ikke mærker effekten af i dagligdagen. Det kan udfordre patientens adhærens til behandlingen og dermed nedsætte den forebyggende effekt mod senkomplikationer. Dette gælder særligt, hvis patienten er genereret af bivirkninger.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør er et udtryk for, hvornår en bivirkning er enten så alvorlig eller generende for patienten, at patienten eller lægen – i samråd med patienten – vælger at ophøre med behandlingen. Fagudvalget vurderer derfor, at bivirkningsrelateret behandlingsophør er et relevant og vigtigt effektmål.

Målets svaghed er, at der kan være forskelle mellem studierne på, hvordan man har vurderet kausaliteten af de hændelser, som udløser behandlingsophøret. Disse er ikke nødvendigvis forårsaget af det undersøgte lægemiddel.

I f.eks. LEADER-studiet ophørte 9,5 % af patienterne i liraglutidgruppen permanent behandlingen grundet uønskede hændelser mod 7,3 % af patienterne i placebogruppen ved 3,8 års opfølgning [22].

I de placebokontrollerede PIONEER-studier ses følgende frekvenser for permanent bivirkningsrelateret behandlingsophør for hhv. semaglutid 14 mg og placebo: 7,4 % vs. 2,2 % (PIONEER 1; 26 ugers opfølgning), 15 % vs. 5 % (PIONEER 5; 26 ugers opfølgning), 11,6 % vs. 6,5 % (PIONEER 6; 15,9 måneders opfølgning) [23,34,42].

- Fagudvalget vurderer, at en forskel i andelen af patienter, der ophører behandlingen grundet bivirkninger på 10 %-point (NNT = 10) ved 1 års opfølgningstid, udgør den mindste klinisk relevante forskel.
- Bivirkninger optræder oftere i begyndelsen af behandlingen, og der vil derfor ikke blive justeret for forskelle i opfølgningstid mellem studierne.

### *Livskvalitet*

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Der findes en lang række sygdomsspecifikke og generiske spørgeskemaer til at måle helbredsrelateret livskvalitet.



Fordelen ved sygdomsspecifikke værktøjer er, at de, modsat generiske redskaber, er designet til at evaluere livskvalitet specifikt i kontekst af patienter med diabetes. F.eks. kan der være spørgsmål, der adresserer bekymring for hypoglykæmiske episoder eller gener forbundet med kendte diabetes-komplikationer. Ulemperne er, at der oftest er anvendt forskellige redskaber på tværs af studier, og evidensen for redskabernes validitet er som regel mindre omfattende end for de hyppigt anvendte generiske redskaber (SF-36 og EQ-5D).

De sygdomsspecifikke redskaber anvender forskellige skalaer (f.eks. Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life: Skala fra -9 til 9. Diabetes Health Profile: Skala fra 0 til 100 [43]). En klinisk relevant forskel bliver derfor i stedet defineret som en standardized mean difference (SMD, Cohen's *d*). En tærskelværdi på 0,5 SMD anses ofte som den nedre grænse for en moderat effektstørrelse men kan i praksis dække over varierende absolutte effektstørrelser [20]. For livskvalitet har en standardafvigelse på 0,5 på samme skala historisk vist sig at have næsten universel relevans som '*minimally important difference*' på tværs af adskillige sygdomme [44].

Såfremt der ikke findes tilstrækkelige data opgjort med sygdomsspecifikke redskaber, vil fagudvalget tage afsæt i generiske værktøjer såsom EQ-5D eller SF-36. I begge tilfælde kan resultaterne konverteres til en 0-100-skala og 0,05-0,10/5-10-point betragtes hyppigt som en tærskelværdi for en lille men klinisk relevant ændring af helbredsrelateret livskvalitet, herunder i relation til type 2-diabetes [18,19]. Da der er tale om kronisk behandling af en sygdom, som en stor del af patienterne ikke mærker symptomer på i hverdagen, vurderer fagvalget, at selv en lille ændring i livskvalitet, som følge af en lægemiddelbehandling, er klinisk relevant.

- Fagudvalget prioriterer validerede sygdomsspecifikke redskaber for måling af livskvalitet over generiske redskaber.
- Fagudvalget vurderer, at en SMD (Cohen's *d*) på 0,5 mellem lægemidlerne efter 1 års opfølgning, målt på et sygdomsspecifikt redskab, er klinisk relevant
- Fagudvalget vurderer, at en forskel på 0,05/5-point mellem lægemidlerne efter 1 år, målt på et generisk redskab, er klinisk relevant.
- Der vil ikke blive taget højde for evt. forskel i opfølgningstid.

## 5 Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer (f.eks. oral vs. injektion, daglig vs. ugentlig behandling), monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget.

Risikoen for hypoglykæmi kan for insulin-præparaterne reduceres betragteligt ved korrekt dosis og adhærens. Derfor inddrages overvejelser vedr. brugervenlighed og adhærens i udarbejdelsen af anbefalinger for insulinanalogerne.

## 6 Øvrige forhold

Fagudvalget vil herunder forholde sig til valg af lægemiddel hos patienter, der i forvejen er i behandling med ét eller flere antidiabetika, og hvor klinikerne har vurderet, at der er behov for skifte til et andet lægemiddel

eller tillægge endnu ét til behandlingen. For gruppen Ældre (> 75 år) og/eller langvarig diabetes (> 20 år) vil fagudvalget supplere vurderingen med overvejelser om seponering.

## 6.1 Mulighed for anvendelse af sundhedsøkonomisk analyse

Ved identifikation af klinisk betydende forskelle for f.eks. 1-2 effekt- eller sikkerhedsmål mellem to eller flere lægemidler inden for samme klasse, som medfører, at disse ikke kan klinisk ligestilles, er der mulighed for, at den kliniske gennemgang kan suppleres af en sundhedsøkonomisk beregning. Formålet med denne vil være at belyse lægemiddelomkostninger forbundet med f.eks. at undgå én given hændelse ved behandling med ét lægemiddel frem for et andet. Analysen vil fokusere på de parametre, der er udslagsgivende for, at et eller flere lægemidler ikke kan ligestilles klinisk. Såfremt Medicinrådet på baggrund af behandlingsvejledningen ønsker en mere omfangsrig sundhedsøkonomisk analyse, vil der blive udgivet en metodebeskrivelse, som specificerer analysens omfang og metodik.

## 7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede systematiske kliniske retningslinjer, der til fulde belyser de kliniske spørgsmål. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter systematiske oversigtsartikler (dvs. metaanalyser/systematisk gennemgang af randomiserede studier) og randomiserede studier gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne: Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter.

### 7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.



To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

## 8 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR-2. Den samlede evidens kvalitet af randomiserede studier vurderes vha. GRADE.

## 9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemåde begrundes.

## 10 Referencer

1. Diabetes demography, cardiometabolic risk factors, and acute-and chronic diabetes complications in a nationwide diabetes registry in Denmark. 2020.
2. Rungby J, Schou M, Warrer P, Ytte L, Andersen GS. Prevalence of cardiovascular disease and evaluation of standard of care in type 2 diabetes: a nationwide study in primary care. *Cardiovasc Endocrinol* [internet]. 2017;6(4):145–51. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276653>
3. Dansk endokrinologisk selskab. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes [internet]. NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. Tilgængelig fra: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>
4. DSAM. Type 2-diabetes-opfølgning og behandling - Dansk Selskab for Almen Medicin [internet]. [citeret 23. august 2020]. Tilgængelig fra: [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk)
5. IRF. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes (høringsversion) - Den Nationale Rekommandationsliste [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://prodstoragehoeringspo.blob.core.windows.net/776357a2-19b9-4546-8e38-105b041d2250/NRL\\_diabetes\\_baggrundsnotat\\_høringsversion\\_09062020.pdf](https://prodstoragehoeringspo.blob.core.windows.net/776357a2-19b9-4546-8e38-105b041d2250/NRL_diabetes_baggrundsnotat_høringsversion_09062020.pdf)
6. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2016;82(5):1291–302. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27426428>
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of

- hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [internet]. 2018;61(12):2461–98. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288571>
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* [internet]. 2002;359(9311):995–1003. Tilgængelig fra: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
  9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-). *Lancet* (London, England). 2005;366(9489):895–906.
  10. Hansen MR, Hróbjartsson A, Pottegård A, Damkier P, Larsen KS, Madsen KG, et al. Postponement of Death by Statin Use: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Gen Intern Med*. 2019;34(8):1607–14.
  11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Ferreira JP, Pocock S, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2020;
  12. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C, et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc drugs Ther*. 2020;
  13. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;
  14. NICE. Obesity: identification, assessment and management | Guidance and guidelines | NICE. National Institute of Clinical Excellence Guideline. 2014.
  15. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;
  16. Ratner RE. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:S250–3.
  17. Heller SR, Buse JB, Ratner R, Seaquist E, Bardtrum L, Hansen CT, et al. Redefining hypoglycemia in clinical trials: Validation of definitions recently adopted by the American Diabetes Association/European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(2):398–404.
  18. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: A critical review. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014.
  19. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Health* [internet]. 2018;21(9):1090–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224114>
  20. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd editio. Bd. 111, The British Journal of Psychiatry. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1-579 sider.
  21. Sørensen AM, Christensen MB. Cardiovascular effects of antidiabetic drugs. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(9):547–59.
  22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide

- and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER). *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(4):311–22. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>
23. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (PIONEER 6). *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.
  24. Marx N, McGuire DK, Perkovic V, Woerle HJ, Broedl UC, Von Eynatten M, et al. Composite primary end points in cardiovascular outcomes trials involving type 2 diabetes patients: Should unstable angina be included in the primary end point? *Diabetes Care*. 2017;40(9):1144–51.
  25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-6). *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
  26. Zimbudzi E, Lo C, Ranasinha S, Gallagher M, Fulcher G, Kerr PG, et al. Predictors of health-related quality of life in patients with co-morbid diabetes and chronic kidney disease. *PLoS One*. 2016;11(12):1–12.
  27. Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes* [internet]. 2017;8(4):120. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5394731>
  28. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [internet]. 2017;238:151–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341375>
  29. Dunkler D, Gao P, Lee SF, Heinze G, Clase CM, Tobe S, et al. Risk Prediction for Early CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* [internet]. 2015;10(8):1371–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175542>
  30. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* [internet]. 2020;75(1):84–104. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31473020>
  31. Kristensen SL, Rørth 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* [internet]. 2019;7(10):776–85. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31422062>
  32. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* [internet]. 2020;10(1):1–10. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31743918>
  33. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J*. 2015;
  34. 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* [internet]. 2019;42(9):1724–32. Tilgængelig fra: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc19-0749>
  35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinologist* [internet]. 1999;9(2):149. Tilgængelig fra:

<http://journals.lww.com/00019616-199903000-00016>

36. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [internet]. 1993;329(14):977–86. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>
37. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimpiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155–66.
38. 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;377(8):723–32.
39. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
40. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;
41. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2018.
42. Mosenzon 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;
43. Nair R, Kachan P. Outcome tools for diabetes-specific quality of life. *Can Fam Physician*. 2017;63(6):e310-315.
44. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care*. 2003;41(5):582–92.

## 11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende type 2-diabetes

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Katrine Bagge Hansen, formand Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Berit Marie Linde Overlæge	Region Nordjylland
Esben Søndergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Kurt Højlund Forskningsleder, overlæge, professor	Region Syddanmark
Allan Kofoed-Enevoldsen Specialeansvarlig overlæge	Region Sjælland
Ole Snorgaard Overlæge	Region Hovedstaden
Mikkel Bring Christensen Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jette Kolding Kristensen Praktiserende læge og professor	Dansk Selskab for Almen Medicin
Gitte Krogh Madsen Praktiserende læge	Dansk Selskab for Almen Medicin
Katja Toft Regional lægemiddelkonsulent, cand.pharm.	Regional Lægemiddelkonsulent
Lise Bakkestrøm Rosenbæk Regional lægemiddelkonsulent, cand.pharm.	Regional Lægemiddelkonsulent
Troels Krarup Hansen Centerdirektør, klinisk professor	Inviteret af formanden
Tove Brix Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Per Slot Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

Sekretariatets arbejdsgruppe:  
Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig)  
Hjalte Holm Andersen (projektdeltager)  
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)  
Madina Saidj (teamleder)

## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 13 Bilag 1

Oversigt over hvilke effektmål (Tabel 13.1) samt subpopulationer (Tabel 13.2) som undersøges for hvert klinisk spørgsmål.

Effektmål	Inden for lægemiddelklassen			Mellem lægemiddelklasserne* (Spg. 4)
	GLP-1-receptoragonister (Spg. 1)	SGLT-2-hæmmere (Spg. 2)	Basal-insuliner (Spg. 3)	
Mortalitet	+	+	+	+
3P-MACE	+	+	+	+
Hjerteinsufficiens	+	+	+	+
Nyresygdom	+	+	+	+
Vægtreduktion	+	+	÷	+
HbA1c	+	+	÷	+
Livskvalitet	+	+	+	+
Ophør grundet bivirkninger	+	+	+	+
Hypoglykæmi	÷	÷	+	+

Tabel 13.1. Undersøgte effektmål for hvert af de fire kliniske spørgsmål. Symboler: + undersøges, ÷ undersøges ikke.

\*Fraset insulinerne. CVD: kardiovaskulær sygdom.

Subgrupper	Inden for lægemiddelklassen			Mellem lægemiddelklasserne* (Spg. 4)
	GLP-1-receptoragonister (Spg. 1)	SGLT-2-hæmmere (Spg. 2)	Basal-insuliner (Spg. 3)	
ITT-population	+	+	+	+
Patienter uden komorbiditeter med lav CVD-risiko	+	+	÷	+
Patienter med høj CVD-risiko (uden erkendt sygdom)	+	+	÷	+
Patienter med erkendt CVD	÷	÷	÷	+
Patienter med nyresygdom	÷	÷	÷	+
Svært overvægtige patienter (BMI > 30)	+	+	+	+
Ældre patienter (> 75 år) og/eller med lang sygdomsvarighed (> 20 år)	+	+	+	+
Patienter med mindst én tidligere episode af alvorlig hypoglykæmi	÷	÷	+	÷
Patienter med svær insulinresistens (> 1 IE pr. kg kropsvægt)	÷	÷	+	÷

Tabel 13.2. Subgrupper for hvert af de fire kliniske spørgsmål. Symboler: + undersøges, ÷ undersøges ikke.

\* Fraset insulinerne. CVD: kardiovaskulær sygdom.