

## **Oversigt over høringsvar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes**

AstraZeneca	side 1-10
Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)	side 11-12
Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)	side 13-14
Danske Fysioterapeuter	side 15
Diabetesforeningen	side 16
Lægemiddelstyrelsen	side 17-84
Læger uden Sponsor	side 85-89
MSD	side 90
Novo Nordisk A/S	side 91-160
Region Hovedstaden	side 161
Region Midtjylland	side 162-163
Region Nordjylland	side 164
Region Sjælland,	side 165
SANOFI GENZYME	side 166-169
Dansk Endokrinologisk Selskab	side 170-171

Den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk behandling af Type-2 diabetes

AstraZenecas høringssvar til Sundhedsstyrelsen

Att:

Specialekonsulent Simon Tarp

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

Mail: [sita@sst.dk](mailto:sita@sst.dk)

## Sammenfatning

AstraZeneca vil gerne takke IRF for muligheden for at kommentere på det meget gennearbejdede udkast til baggrundsnotat for NRL: farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

AstraZeneca vil også gerne anerkende det store arbejde som IRF og gruppen af eksterne specialister har lagt i udkastet til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af type 2-diabetes for den Nationale Rekommandationsliste(NRL)

Det er et meget gennearbejdet materiale, der indeholder de væsentligste elementer omkring den farmakologiske behandling af type 2-diabetes

Med udgangspunkt i, at de nye anbefalinger skal give lægen i almen praksis et opdateret grundlag ved farmakologisk behandling af mennesker med type 2-diabetes, herunder at anbefalingerne kan støtte lægen i at vælge de lægemidler, der giver mest gavn for patienterne, vil AstraZeneca gerne gøre opmærksom på følgende:

Der er med CVD REAL Nordic studiet, kommet ny viden(*Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Published Online August 3, 2017) om den gunstige effekt set med 2 ud af 3 SGLT-2 hæmmere på kardiovaskulær død og hjertesvigt, reelt er en klasseeffekt.

CVD REAL Nordic viste signifikant nedsat risiko for kardiovaskulær død, større utilsigtede kardiovaskulære hændelser og indlæggelse for hjertesvigt for alle SGLT-2 hæmmere versus øvrige antidiabetika.

Styrken af resultaterne opgjort ved hazard ratio (HR) er konsistente med resultaterne fra de 2 kardiovaskulære outcome studier: EMPA REG-OUTCOME & CANVAS, og bekræfter dermed disse resultater.

Uagtet, at der i arbejdet med at opdatere den Nationale Rekommandationsliste, for farmakologisk behandling af type 2-diabetes, er lagt vægt på de kardiovaskulære outcome-studier mener AstraZenca at CVD REAL Nordic bidrager med ny viden, der i særdeleshed er relevant for behandlingen af patienter med type 2-diabetes der behandles i almen praksis.

Dette skyldes følgende:

- CVD REAL Nordic inkluderede alle patienter med type 2-diabetes, der startede glukosesænkende behandling, efter introduktion (2012) af den første SGLT-2 hæmmer (dapagliflozin) og frem til udgangen af 2015. i Norge, Danmark og Sverige
- Resultaterne fra CVD-REAL Nordic er vist på den reelle population der var i glucosesænkende behandling i årene 2012-2015, hvoraf 25 % havde manifest kardiovaskulær sygdom ved baseline. Da langt hovedparten af patienter med type 2-diabetes behandles i almen praksis, må de 25 % også antages, at være et ret præcist tal for andelen af patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom, behandlet i almen praksis, hvilket også bekræftes af andre opgørelser (ref. 8)
- At til sammenligning havde 99% af de patienter der indgik i EMPA REG OUCOME og 65,6% i CANVAS studierne manifest hjertekar sygdom ved baseline.
- At der ingen forskel i risikoreduktionen for kardiovaskulær død, var for de 25 % med manifest kardiovaskulær sygdom ved baseline, sammenlignet med de patienter uden kardiovaskulær sygdom (HR 0.60 [0.42–0.85] vs 0.55 [0.34–0.90])

- Den observationelle analyse i CVD REAL Nordic baserer sig på individuelle patient data fra lægemiddelstatistikregisteret, dødsårsagsregisteret og de nationale patientregistre i Danmark, Sverige og Norge. Specifiteten og validiteten af kardiovaskulære diagnoser i danske registre, herunder hjertesvigt er undersøgt i uvildige studier og fundet høj og anvendelig til forskning (ref 5,6,7)

Astrazeneca mener at der på baggrund af ovenstående, er belæg for at revurdere, hvorvidt dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin alle skal rekommanderes ens og uden forbehold.

Med venlig hilsen  
AstraZeneca A/S  
AstraZeneca Nordic-Baltic

Karin Humle - Medical advisor Diabetes

Mikkel Rostholm - Price & Reimbursement Manager

AstraZeneca bifalder hensigten med, at de nye anbefalinger skal give læger i almen praksis et opdateret grundlag ved farmakologisk behandling af mennesker med type 2-diabetes, herunder at anbefalingerne kan støtte lægen i at vælge de lægemidler, der giver mest gavn for patienterne.

AstraZeneca noterer sig, at metoden for rekommandationerne i NRL bygger på en systematisk litteratursøgning, med gennemgang af evidensen for lægemidlernes effekt og bivirkninger og hvor evidensgrundlaget udvælges for hvert fokuseret spørgsmål.

Herunder at systematiske reviews med metaanalyser prioriteres hvor to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen sammenlignes frem for metaanalyser med fx placebo som sammenligning og at kvaliteten af evidensen indgår i vurderingen af rekommandationerne ligesom specialistgruppens kliniske erfaringer.

### **Ifølge Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag**

Har den systematiske litteratursøgning resulteret i 1223 referencer.

AstraZeneca har dags dato: 13.09.2017 anvendt præcis den samme søgestrategi i Pubmed som IRF og finder derved 1358 referencer. Og hvis disse sorteres efter publikations dato, fremkommer bl.a. publikation nr. 16: "Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)" Publiceret i Circulation. 2017 Jul 18;136(3):249-259.

Dette kunne antyde at denne publikation ikke har indgået i gennemgangen af evidensen for lægemidlernes effekt og bivirkninger, på det tidspunkt hvor IRF og gruppen af eksterne specialister har afsluttet deres litteratursøgning

Det kan også skyldes, at der i udarbejdelsen af anbefalingerne er lagt vægt på, om der for det enkelte lægemiddel er udført såkaldte kardiovaskulære outcome-studier og at resultaterne fra disse er publiceret.

Uanset årsagen, ønsker AstraZeneca i det følgende afsnit at argumentere for den kliniske relevans af CVD REAL studiet.

### **Bekræftelse af resultater fra de 2 CV outcome(CVOT) trials: EMPA-REG OUTCOME & CANVAS for alle 3 SGLT-2 hæmmere.**

Baggrunden for at udføre CVD REAL var for at undersøge, om den viste effekt på kardiovaskulære risiko reduktion med empagliflozin, repræsenterer en SGLT-2 klasse effekt.

Og om denne effekt kunne overføres fra en selekteret patientgruppe med etableret kardiovaskulær(CV) sygdom til en større population med type 2-diabetes fra klinisk praksis med en bredere CV risiko profil

CVD REAL observational cohort study er det første comparative-effectiveness real world evidence(RWE) studie, der har undersøgt risiko for mortalitet og indlæggelse for hjertesvigt hos Type 2-diabetes patienter initialt behandlet med en SGLT-2 hæmmer versus øvrige antidiabetika.

Studiet inkluderede de lande med kliniske databaser, med et rimeligt antal patienter initieret på en SGLT-2 hæmmer og relevant information om patient karakteristika.

For at mindske en mulig kilde til bias, valgte man at matche patienter initieret med SGLT-2 hæmmer og patienter i behandling med andre antidiabetika i forholdet 1:1 efter en multi variabel propensity score. Dette resulterede i 154.223 matchede patienter fra de 6 deltagende lande: USA, UK, Tyskland, Danmark, Sverige og Norge. (309056 patienter evalueret i alt)

Død (All-cause death) og det sammensatte endepunkt for indlæggelse for hjertesvigt & død (HHF/all-cause death) blev evalueret i alle lande, undtagen Tyskland, hvor disse data ikke er tilgængelige. Risiko for indlæggelse pga. hjertesvigt(HHF) blev evalueret for alle lande.

### **Resultater CVD REAL for alle 3 SGLT-2 hæmmere.**

Ud af de 154.223 matchede patienter i behandling med en SGLT-2 hæmmer stod canagliflozin, dapagliflozin, og empagliflozin for henholdsvis 53%, 42%, og 5% af den totale behandlingstid.

Der var 961 registrerede indlæggelser for hjertesvigt hen over opfølgingsperioden på 190164 person-år (incidence rate, 0.51/100 person-år).

Ud af 215622 patienter i USA, Norge, Danmark, Sverige og UK, døde 1334 (incidence rate, 0.87/100 person-år), og der fandtes 1983 tilfælde af hjertesvigt eller død (incidence rate, 1.38/100 person-år).

Behandling med en SGLT-2 hæmmer versus anden antidiabetisk behandling var associeret med lavere rater af:

- Hjertesvigt: hazard ratio, 0.61; 95% confidence interval, 0.51–0.73;  $P < 0.001$
- Død: (hazard ratio, 0.49; 95% confidence interval, 0.41-0.57;  $P < 0.001$
- Hjertesvigt eller død: hazard ratio, 0,54; 95% confidence interval, 0,48-0.60;  $P < 0.001$  (ref. 1)

### **CVD REAL Nordic**

Med udgangspunkt i de veludbyggede registre vi har i Norden, er der ligeledes udført en selvstændig analyse af de nordiske lande: CVD REAL Nordic.

CVD REAL Nordic studiet blev publiceret d. 3 august i *Lancet Diabetes Endocrinol 2017* og valgt som editors choice. (ref. 2)

**Metode:** I CVD REAL Nordic analysen indgik ligeledes alle patienter med type 2-diabetes med en recept på et antidiabetika i perioden 2012- 2015 med opfølgning frem til dec. 2015.

Den observationelle analyse baserer sig på individuelle patientdata fra lægemiddelstatistikregisteret, dødsårsagsregisteret og de nationale patient registre i Danmark, Sverige og Norge.

Hver patient i behandling med en SGLT-2 hæmmer blev matchet med 3 brugere af andre antidiabetika ved hjælp propensity scores. Hazard ratios (HRs) blev beregnet pr. land og vægtede gennemsnit udregnet.

## Resultater CVD REAL Nordic:

Matchede patientgrupper med SGLT2 hæmmere (n=22 830) og andre antidiabetika (n=68 490) var balanceret ved baseline med en gennemsnitlig opfølgningstid på 0·9 (SD 4·1) år (80 669 patient-år). Gennemsnitsalder var 61 (12·0) år; 40% (36 362 of 91 320) var kvinder og prævalensen af kardiovaskulær sygdom var 25%(22 686 of 91 320). 94% af den totale behandlingstid med en SGLT2 hæmmer var med dapagliflozin, 5% med empagliflozin og 1% med canagliflozin.

Sammenlignet med andre antidiabetika, var behandling med en SGLT-2 hæmmer associeret med nedsat risiko for:

- Kardiovaskulær død (Cardiovascular mortality) HR 0·53 [95% CI 0·40–0·71]
- Større utilsigtede kardiovaskulære hændelser (Major adverse cardiovascular events) HR 0·78 [0·69–0·87]),
- Indlæggelse for hjertesvigt (Hospital events for heart failure) HR 0·70 [0·61–0·81];
- $p < 0·0001$  for alle endepunkter

Der var ikke forskel i risikoreduktion for kardiovaskulær død for de 25 % med manifest kardiovaskulær sygdom ved baseline, sammenlignet med de patienter uden kardiovaskulær sygdom (HR 0·60 [0·42–0·85] vs 0·55 [0·34–0·90]).

I forhold til utilsigtede kardiovaskulære hændelser fandtes en mindre forskel for de patienter med manifest kardiovaskulær sygdom ved baseline HR: 0·70 (0·59–0·83) versus gruppen uden kardiovaskulær sygdom HR: 0·90 (0·76–1·07).

Der fandtes ikke nogen signifikant forskel mellem SGLT-2 gruppen og andre antidiabetika, for non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or atrial fibrillation.

Sammenlignet med gruppen af øvrige antidiabetika var behandling med SGLT2 hæmmere associeret med en nedsat risiko for svær hypoglykæmi (HR 0·76 [0·65–0·90];  $p = 0·001$ ). (Ref 2)

Resultaterne fra EMPA REG OUTCOME og CANVAS studierne er konsistente med resultaterne fra CVD REAL & CVD REAL NORDIC. Og CVD REAL har på den måde været med til at bekræfte resultaterne fra selekterede patientgrupper, til klinisk praksis.

HR	EMPA REG <sup>3</sup>	CANVAS <sup>4</sup>	CVD REAL Nordic <sup>2</sup>
			Skandinaviske data
Death of any cause	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	NA
Death from cardiovascular causes	0,62 (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	NA
Cardiovascular mortality	NA	NA	0,53 (0,40–0,71)

## Validiteten af CVD REAL Nordic

Validiteten af data i CVD REAL Nordic, bestyrkes, af at flere studier har undersøgt validiteten af kardiovaskulære diagnoser i danske registre. Således konkluderes der i Sundbøll J et al. - Positive predictive value of cardiovascular diagnoses in the Danish National Patient Registry: a validation study: "The validity of cardiovascular diagnoses in the DNPR is overall high and sufficient for use in research since 2010". (ref. 5)

Der er også undersøgelser der specifikt har kigget på validiteten & specificiteten af diagnosticering for hjertesvigt i danske registre, og de kommer frem til samme konklusion. (ref: 6,7)

## CVD REAL Nordic resultater – relevans for almen praksis.

CVD REAL Nordic inkluderede alle patienter med type 2-diabetes, som var startet på en antidiabetisk behandling, fra introduktionen af den første SGLT-2 hæmmer i 2012 (dapagliflozin) indtil den 31. dec 2015.

Langt hovedparten af patienter med type 2-diabetes behandlede i almen praksis.

Dermed må det antages at de 25% af patienterne der havde manifest kardiovaskulær sygdom ved baseline i CVD REAL Nordic også er et ret præcist billede af andelen af type-2 patienter med kardiovaskulær sygdom i almen praksis generelt.

Dette bestyrkes af en observations opgørelse fra the diabetes Collaborative Registry(DCR), hvor man fandt, at ud af 979.175 patienter i DCR registeret, havde 16,1% både Type 2-diabetes (HbA1c 7-10%) og kardiovaskulær sygdom på tværs af sektorer(ref8)

Til sammenligning havde 99% af patienterne der indgik i EMPA REG OUTCOME og 65,6 % i CANVAS studierne manifest hjertekarsygdom ved baseline.

## Dapagliflozin og effekt på nyrefunktionen

Selvom der endnu ikke foreligger langtidsdata der kan kortlægge dapagliflozins effekt på nyrefunktionen, synes det relevant er gøre opmærksom på de publicerede studier om emnet på op til 102 ugers varighed.

Donald Kohan et al har i en metaanalyse med 12 randomiserede kliniske studier, med en varighed på 12-102 uger og i alt 4545 patienter med type 2- diabetes med normal eller lettere nedsat nyrefunktion konkluderet:

*"In patients with normal or mildly impaired renal function, dapagliflozin is not associated with increased risk of acute renal toxicity or deterioration of renal function". (ref9)*

Heerspink et al har i en post hoc analyse af poolede data fra 2 kliniske phase III studier, undersøgt hvorvidt dapagliflozin reducere albuminuri hos patienter med type 2-diabetes og hypertension behandlet med renin-angiotensin blokkere.

Analysen inkluderede kun patienter med mikroalbuminuri eller makroalbuminuri ved baseline.

**Results:** Patients were randomized to receive dapagliflozin 10 mg (n=167) or placebo (n=189).

Dapagliflozin resulted in greater 12-week reductions in albuminuria compared with placebo: -33.2% [95% confidence interval (CI) -45.4, -18.2]. The reduction in albuminuria was also present after adjusting for age, sex and changes in HbA1c, SBP, body weight and eGFR: -23.5% (95% CI -37.6, -6.3). There was a decrease in eGFR with dapagliflozin versus placebo that was readily reversed 1 week after last dose. No serious renal-related adverse events were observed in any group. (ref. 10).



## **Klinisk erfaring, senkomplikationer og basisbehandling**

Ifølge seneste kvartalsrapport opgjort juni 2017 fra lægemiddelstatistik registeret; esundhed.dk, kan man se at 11.827 patienter har indløst en recept på dapagliflozin, 607 patienter har indløst en recept på canagliflozin og 9375 patienter har indløst en recept på empagliflozin. Dette opgjort siden produkterne kom på markedet. (Ref 11) Indenfor SGLT-2 hæmmere klassen, er der således størst klinisk erfaring med dapagliflozin og mindst klinisk erfaring med canagliflozin.

I udkastet til baggrundsnotatet NRL, under Rekommandationer – skema side 3: Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2) -hæmmere, er empagliflozin & canagliflozin begge rekommanderet, hvorimod dapagliflozin er rekommanderet i særlige tilfælde, med kommentaren; ” kan anvendes i særlige tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med empagliflozin og canagliflozin”

Den Nationale Rekommandationsliste er afsæt for de regionale basislister, der viser regionernes lokale anbefalinger om førstevalg af lægemidler i primærsektoren til behandling af den ukomplicerede patient. (ref 12)

Udkast til rekommandation af empagliflozin og canagliflozin er begrundet med, at der for disse stoffer, er publiceret kardiiovaskulære outcome-studier. Som fremhævet tidligere havde henholdsvis 99% og 65,6% af de inkluderede patienter en manifest kardiiovaskulær sygdom ved baseline. Dette i kontrast til, at der skønsmæssigt er mellem 16 & 25 % med type 2-diabetes med kardiiovaskulær sygdom der behandles i almen praksis.

På den baggrund, kan man stille spørgsmåls tegn ved om der er evidensgrundlag for rekommandere, hvad der i sidste kan blive basisbehandling i primær sektor.

Det er selvfølgelig et spørgsmål om principper for ekstrapolering af data.

AstraZeneca noterer sig samtidigt, at den statistisk signifikant højere incidensrate af amputationer der er bemærket med canagliflozin i Canvas studierne ikke har haft indflydelse på udkast til rekommandation af canagliflozin

Med udgangspunkt i, at de nye anbefalinger skal give lægen i almen praksis et opdateret grundlag ved farmakologisk behandling af mennesker med type 2-diabetes, herunder at anbefalingerne kan støtte lægen i at vælge de lægemidler, der giver mest gavn for patienterne.

Her mener AstraZeneca, at CVD REAL Nordic præcis er det opdaterede grundlag, der dels bekræfter resultaterne fra de kardiiovaskulære outcome-studier, og samtidig viser signifikant nedsat risiko for kardiiovaskulær død, større utilsigtede kardiiovaskulære hændelser og indlæggelse for hjertesvigt versus øvrige antidiabetika. Dette vist for hele SGLT-2 hæmmer klassen på hele populationen behandlet i almen praksis i årene 2012-2015.

Uagtet at der lagt vægt på de kardiiovaskulære outcome-studier i arbejdet med at opdatere den Nationale Rekommandationsliste, for farmakologisk behandling af type 2-diabetes, mener AstraZeneca at der er belæg for at revurdere udkast til rekommandation af SGLT-2 hæmmer klassen. Således at både dapagliflozin, empagliflozin og canagliflozin rekommanderes ligeligt og uden forbehold.

## **AZ Kommentar til rekommendation af Dipeptidylpepdase 4 (DPP-4) - hæmmere**

I udkast til rekommandation af DPP-4 klassen, er saxagliptin rekommanderet i særlige tilfælde, med kommentaren, at det ikke bør anvendes til patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme, grundet øget risiko for hjertesvigt og at det kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede. De rekommanderede er sitagliptin og alogliptin.

IRF fremhæver et af de sekundære effektmål fra SAVOR-TIMI 53, hvor saxagliptin viste en signifikant øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt for patienter med etableret hjertekarsygdom eller multiple risikofaktorer.

Dette var et overraskende fund, ikke mindst set i lyset af, at alle primære effekt og sikkerheds mål, samt de øvrige sekundære effekt og sikkerhedsmål blev nået.

*" The primary efficacy and safety end point was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke. The secondary efficacy end point included the primary composite end point plus hospitalization for heart failure, coronary revascularization, or unstable angina.*

Efterfølgende er der udført et stort retrospektiv observations studie: " Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: Der tager udgangspunkt i det uventede fund i SAVOR-TIMI53 studiet.

**Målet:** med studiet var at undersøge sammenhængen mellem indlæggelse for hjertesvigt(HHF) og behandling med DPP-4 hæmmere versus SU's og behandling med saxagliptin versus sitagliptin, hos patienter med type 2-diabetes og både med og uden kardiovaskulær sygdom ved baseline.

Sammenligningen af saxagliptin og sitagliptin var baseret på 112.888 patienter initieret behandling mellem 1 august 2010 og 30. august 2013 og matched efter en 1:1 propensity score. Follow-up perioden var af variable længde, fra index dato til første beskrevne event eller til studie slut dato: 30 august 2013.

### **Resultat:**

saxagliptin vs sitagliptin:

- HR 0.95 (95% CI 0,70–1,28), P = 0,712 for patienter med baseline CVD
- HR 0.99 (95% CI 0,56–1.75), P = 0,972 for patienter uden baseline CVD

### **Konklusion fra studiet:**

*In patients with type 2 diabetes, there was no association between HHF, or other selected cardiovascular outcomes, and treatment with a DPP-4i relative to SU or treatment with saxagliptin relative to sitagliptin" (ref13)*

AstraZeneca vil opfordre til at ovenstående resultater fra Fu et al indgår i den videre drøftelse af rekommandation af DPP-4 hæmmer klassen.

## Referenceliste:

Ref 1: Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group\*. *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259.

Ref 2: *Birkeland K, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HI, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nyström T, Eriksson JW, Bodegård J, Norhammar A, Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Published Online August 3, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30258-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30258-9)

Ref 3: *Zinmann et al N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 November 26, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Ref 4: *Neal et al CANVAS N Engl J Med* 2017; 377:644-657 August 17, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

Ref 5: Sundbøll J, Adelborg K, Munch T, Toft Sørensen H, et al. <sup>1</sup> Positive predictive value of cardiovascular diagnoses in the Danish National Patient Registry: a validation study. *BMJ Open* 2016; 6: e012832.

Ref 6: Ingelsson E, Arnlöv J, Sundström J, Lind L. The validity of a diagnosis of heart failure in a hospital discharge register. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 787–91.

Ref 7: Kümler T T, Gislason GH, Kirk V, et al. Accuracy of a heart failure diagnosis in administrative registers. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 658–60.

Ref 8: S.V. Arnold<sup>1</sup>, S.E. Inzucchi, T.M. Maddox, F. Tang, D.K. McGuire, S.N. Mehta, A. Goyal, L.S. Sperling, D. Einhorn, N.D. Wong, M. Kosiborod Defining the potential “real-world” impact of the EMPA-REG OUTCOME trial on improving cardiovascular outcomes: observations from the Diabetes Collaborative Registry (DCR) EASD abstract 2016

Ref 9: Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol*. 2016 Jun;29(3):391-400. doi: 10.1007/s40620-016-0261-1. Epub 2016 Feb 19.

Ref 10: Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jun;18(6):590-7. doi: 10.1111/dom.12654.

Ref 11: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/LSR/Sider/MEDNEW.aspx>

Ref 12: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/opslag-og-vaerktoejer/medicin/basislisten/>

Ref 13: Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, Tsai K, Cappell K, Fowler R, Riehle E, Cole AL, Kalsekar I, Sheehan J Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):726-34. doi: 10.2337/dc15-0764. Epub 2016 Jan 6.

IRF, Sundhedsstyrelsen

18-09-2017

### DSAM's høringssvar til udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste (NRL)

DSAM takker for muligheden for at kommentere på ovennævnte udkast.

‐Den Nationale Rekommandationsliste Farmakologisk behandling af Type 2-diabetes‐ består af en systematisk gennemgang af forventet affekt, bivirkninger, samt forventede patientværdier og præferencer, der giver et fint overblik over de forskellige pr paratgrupper.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne, hvilket betyder, at  t rekommanderet lægemiddel i  n lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med  t rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Det betyder, at denne rekommandationsliste ikke kan stå alene, men kan ses som baggrundsinformation for den nationale behandlingsvejledning for type 2 diabetes.

For Metformin står anført:

#### *Hypoglykæmi*

Det kan ikke udelukkes, at metformin øger risikoen for hypoglykæmi (hazard ratio 0 [0,95 til 2,33])<sup>1</sup>.

Ved gennemsyn af reference 1 (Type 2 diabetes in adults: Management. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Updated 2017.) kan disse tal ikke umiddelbart genfindes, og den oprindelige kilde er ikke tydelig angivet.

I opsummeringen står at: *‐Trods der ikke kunne udelukkes en øget risiko for hypoglykæmi, har specialistgruppen vurderet, at resultatet ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemg ede litteratur, været muligt at belyse risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering, at metformin ikke øger risikoen for alvorlig hypoglykæmi‐.*

Stockholmsgade 55, st.  
2100 København  

T: 7070 7431  
dsam@dsam.dk  
www.dsam.dk

At metformin skulle være forbundet med øget risiko for hypoglykæmi strider mod gængs klinisk erfaring og litteraturen (Referencer: Diabete Metab. 1979 Sep;5(3):233-45. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. / Clin Ther. 2003 Dec;25(12):2991-3026. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy./ Diabetes Obes Metab. 2009 May;11 Suppl 2:3-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.01031.x. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us?).

Det kan ydermere have betydelige konsekvenser for patienter i forhold til kørekort ol. Det bør præciseres, hvorvidt specialistgruppen vurderer, om der er tale om klinisk betydnende hypoglykæmi og ikke bare alvorlig hypoglykæmi.

Hvis der reelt er tale om sænkning af blodsukkerniveau til niveau, der - i ét studie eller flere - er defineret som hypoglykæmi, men ikke er nærmere defineret (reference: Clin Epidemiol. 2017 May 23;9:291-296. doi: 10.2147/CLEP.S129268. eCollection 2017. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes), bør det overvejes om denne information reelt bør inkluderes, eller om det blot bidrager til utryghed blandt patienterne og potentiel usikkerhed blandt behandlerne.

Med venlig hilsen



Anders Beich

Formand, Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmsgade 55, st.  
2100 København Ø

T: 7070 7431  
dsam@dsam.dk  
www.dsam.dk

**Fra:** [Troels Bergmann](#)  
**Til:** [Simon Tarp](#); [Sundhedsstyrelsen IRF](#)  
**Emne:** SV: HØRING: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk behandling af type 2-diabetes  
**Dato:** 8. september 2017 14:37:32

---

Kære IRF og Simon Tarp,  
DSKF har følgende kommentar:

Rapporteret øget amputationsfrekvens i studie med SGLT-2 hæmmeren canagliflozin bør nok undersøges yderligere mht. om der er tale om klasseeffekt og om sammenlignelige patientgrupper indgik i fx empagliflozin studie, som ikke primært undersøgte denne senkomplikation. Derfor er det vel for spinkelt et grundlag for at nævne fundet for canagliflozin i rekommandationsskemaet p.2-3.

Man kunne for at undgå forveksling overveje en anden titel (a la "antidiabetika" eller "midler med glukosenedsættende effekt", selvom der er effekt på andre endepunkter end glukose-relaterede). DES og DSAM udgiver rapport med samme titel (senest 2014), der dog også omhandler anden farmakologisk behandling (fx lipider, blodtryk) og livsstilsintervention.  
<http://endocrinology.dk/PDF/FarmakologiskbehandlingDM2rev2014.pdf>

mvh Troels

Troels K Bergmann,  
DSKF Formand  
Overlæge, Klinisk Lektor, PhD  
J B Winsløws Vej 19, 5000 Odense C.  
61704711

---

**Fra:** Simon Tarp [mailto:[sita@SST.DK](mailto:sita@SST.DK)]  
**Sendt:** 30. august 2017 14:37  
**Til:** DEP Sundheds- og Ældreministeriet; Lægemiddelstyrelsen DKMA; [regioner@regioner.dk](mailto:regioner@regioner.dk); [dsam@dsam.dk](mailto:dsam@dsam.dk); [esbens@dadlnet.dk](mailto:esbens@dadlnet.dk); [troels.krarup.hansen@clin.au.dk](mailto:troels.krarup.hansen@clin.au.dk); [bestyrelsen@dskf.org](mailto:bestyrelsen@dskf.org); [dsaf@dsaf.dk](mailto:dsaf@dsaf.dk); [lvs@dadl.dk](mailto:lvs@dadl.dk); [info@diabetes.dk](mailto:info@diabetes.dk); [info@danskepatienter.dk](mailto:info@danskepatienter.dk); [info@lif.dk](mailto:info@lif.dk); [info@igldk.dk](mailto:info@igldk.dk)  
**Emne:** HØRING: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Til høringsparter

Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen sender hermed udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) i høring. Se venligst vedhæftede høringsbrev og høringsliste.

Høringsversionen kan tilgås fra [Høringsportalen](#).

Baggrundsnotatet er i høring frem til den 20. september 2017.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle hørings svar indsendt elektronisk til [irf@sst.dk](mailto:irf@sst.dk)

Venlig hilsen Simon Tarp

---

**Simon Tarp**

Specialkonsulent

Farmaceut, Ph.d.

Tlf. 93 59 01 60

[sita@sst.dk](mailto:sita@sst.dk)

Sundhedsstyrelsen

IRF

Evidens, Uddannelse og Beredskab

T +45 72 22 74 00

[sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk)

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



**SUNDHEDSSTYRELSEN**



## Høring af anbefalinger for farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Danske Fysioterapeuter har med interesse læst høringsudkastet til nye anbefalinger for farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

Foreningens høringskommentarer relaterer sig overordnet til fraværet af fokus på fysisk aktivitet som behandling af Type 2-diabetes og dennes indvirkning på den farmakologiske behandling.

Vi ved, at fysisk aktivitet og kostvejledning udført under insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes kan nedsætte, eller helt fjerne behovet for insulinbehandling. Danske Fysioterapeuter ser det derfor som et vigtigt budskab, at fysisk aktivitet og kostvejledning som sideløbende behandling til farmakologisk behandling, indskrives i denne anbefaling.

Fysisk aktivitet kan sidestilles med den farmakologiske insulinbehandling i behandlingen af type 2-diabetes, og må på grund af sin direkte påvirkning på insulinmængden også beskrives i denne anbefaling, f.eks. som en interaktion med insulinpræparatet. Danske Fysioterapeuter mener derfor, at det bør fremhæves, at de ansvarlige sundhedspersoner har et ansvar for at tale om fysisk aktivitet og motion med alle patienter med diabetes.

Danske Fysioterapeuter står naturligvis til rådighed for uddybning af vores høringssvar.

Med venlig hilsen

Sille Frydendal  
Faglig chef

Dato:  
18-09-2017

Email:  
sf@fysio.dk

Tlf. direkte:  
3341 4659





Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Evidens, uddannelse og beredskab  
*Sendt til irf@sst.dk*

**Høringssvar: Den Nationale Rekommandationsliste –  
baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes**

Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen har den 30. august 2017 sendt udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) i høring.

Diabetesforeningen takker for muligheden for at kommentere Rekommandationslisten og anerkender Sundhedsstyrelsen for det store arbejde.

Diabetesforeningen har indhentet input fra foreningens permanente råd, der består af nogle af landets fremmeste eksperter på diabetesområdet. Med udgangspunkt i disse input efterspørger vi en mere fuldstændig vejledning til de alment praktiserende lægers behandling af patienter med type 2-diabetes, i stedet for et ensidigt fokus på farmakologisk behandling.

Rekommandationslisten for farmakologisk behandling er et af flere overlappende initiativer på området. Senere på efteråret suppleres rekommandationslisten med en generel vejledning for behandling af type 2-diabetes, der udarbejdes af Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Praksis. Diabetesbehandling er meget mere end farmakologisk behandling, og rekommandationslisten for farmakologisk behandling af type 2-diabetes kan ikke stå alene, men bør i stedet ses som baggrundsinformation for den nationale behandlingsvejledning for type 2 diabetes. Derfor forslår Diabetesforeningen at samle de mange gode initiativer, så de praktiserende læger kan finde alle informationer om behandling af type 2-diabetes i én samlet vejledning.

Diabetesforeningen har ingen yderligere kommentarer til rekommandationslistens faglige indhold – dette overlader vi trygt til de faglige selskaber.

Med venlig hilsen

Henrik Nedergaard  
Adm. direktør

**Odense:**  
Rytterkasernen 1  
5000 Odense C

**København:**  
Toldbodgade 33, 1.  
1253 København K

Telefon 66 12 90 06  
Fax 65 91 49 08  
info@diabetes.dk  
www.diabetes.dk

CVRnr. DK-35 23 15 28



## Den Nationale Rekommandationsliste

# Farmakologisk behandling af Type 2-diabetes [høringsversion]

## Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatsen for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt [Rådgivende Udvalg](#). NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Dette baggrundsnotat i den NRL vedrører farmakologisk 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, hvilket 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 den NRL. Rekommanderet 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 den NRL version 1.0 som kan tilgås [her](#).

Det er specialistgruppens vurdering, at start af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt, bør omfatte basal insulin og der er derfor ikke udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulin typer. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater, for hvilke der henvises til rekommandationerne for enkeltstofferne. Baggrundsnotatet omfatter syv forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- **Biguanider (metformin)**
- **β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)**
- **Glitazoner (pioglitazon)**
- **Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere**
- **Natrium-glukose ko-transportør 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. I de tilfælde hvor der er forskelle mellem lægemidler inden for en lægemiddelgruppe i forhold til kontraindikationer, vil disse være anført i tabellen over rekommandationer. For kontraindikationer relevant for hele lægemiddelgruppen vil de kun være anført i afsnittet ”kontraindikationer”.

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 antidiabetisk behandling). Der henvises til behandlingsvejledninger i forhold til den optimale kombination af antidiabetiske lægemidler, dog er uhensigtsmæssige kombinationer af antidiabetiske lægemidler anført under de enkelte lægemiddelgrupperes interaktionsafsnit.

## Oversigt over kommentarerne til Baggrundsnotat type 2 diabetes NRL - høringsversion (29082017)

---

Denne side indeholder ingen kommentarer

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 HbA1c %. For omregning til forskel i mmol/mol fra forskel i HbA1c % kan de præsenterede HbA1c % estimater ganges med 11. Fx svarer en forskel på -0,91% til en forskel på -10 mmol/mol.

Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne lagt vægt på, om der for det enkelte lægemiddel er udført såkaldte kardiovaskulære outcome-studier samt resultaterne af disse. 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.

Generelt 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.

## Rekommandationer

### Biguanider

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000)	1

### β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt 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 hypoglykæmi i forhold til de rekommanderet sulfonylurinstoffer. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnet.
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16)	Videns- og erfaringsgrundlaget er begrænset i forhold til rekommanderet. Kan med fordel anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Tolbutamid	1500 mg dagligt (1000-1500)	Øget mortalitet i forhold til rekommanderede.
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15)	Øget mortalitet i forhold til rekommanderede.

### Glitazoner

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Pioglitazon	45 mg dagligt (15-45)	Grundet øget risiko for frakturer bør pioglitazon kun anvendes til patienter med lav risiko for frakturer.

## Side: 2

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:14:23

Ifølge produktresumeerne er den maximale anbefalede dosis 3000 mg dgl. Jeg er helt enig i, at der er (meget) begrænset terapeutisk gevinst på de sidste 1000 mg (dvs. fra 2000 -> 3000 mg), men det officielle mulige dosisinterval er 500-3000 mg dgl.

Nummer: 2      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 23:11:48

I følge prouktresumeerne er anbefalet dosis 15-30 mg x1 dgl.

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

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Sitagliptin	100 mg dagligt	
Alogliptin	25 mg dagligt	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Vildagliptin	100 mg dagligt	Grundet manglende data i forhold til risiko for hjertesvigt bør vildagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Saxagliptin	5 mg dagligt	Bør ikke anvendes til patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme grundet øget risiko for hjertesvigt. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Linagliptin	5 mg dagligt	Grundet manglende data i forhold til risiko for hjertesvigt bør linagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.

### Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)	
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)	Kan anvendes i tilfælde hvor de rekommanderede ikke er egnede grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med empagliflozin og canagliflozin.

Denne side indeholder ingen kommentarer

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

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Liraglutid	1,8 mg dagligt	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dulaglutid	1,5 mg ugentligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. Fx patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige.
Exenatid <i>ugentligt</i>	2 mg ugentligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. Fx patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. For patienter som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist, vil exenatid ugentligt være et oplagt valg grundet lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister.
Exenatid <i>dagligt</i>	10 µg 2 gange dagligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid.
Lixisenatid	20 µg dagligt	Grundet en lavere effekt på HbA1c i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister bør lixisenatid ikke være førstevalget. Lixisenatid har vist neutral kardiovaskulær effekt, hvilket kan indgå i overvejelserne, når der skal vælges blandt GLP-1 receptoragonister "rekommanderet i særlige tilfælde". For patienter som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist, vil lixisenatid være et relevant valg grundet lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger i forhold til flere af de øvrige GLP-1 receptoragonister.

## Basal insulin

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Insulin glargin <i>100E</i>	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Insulin glargin <i>300E</i>	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Insulin degludec	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Isophaninsulin	Individuel	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Insulin detemir	Individuel	Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnet grundet manglende data i forhold til den kardiovaskulære risiko.



Denne side indeholder ingen kommentarer

## Indholdsfortegnelse

Indledning .....	1
Rekommandationer .....	2
Emneafgrænsning .....	5
Biguanider (metformin) .....	6
β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer) .....	8
Glitazoner (pioglitazon) .....	10
Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere .....	12
Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere .....	14
Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister .....	16
Basal insuliner .....	19
Relevante danske behandlingsvejledninger .....	22
Ændringslog .....	22
Specialistgruppe .....	22
Juridiske forhold .....	22
Referencer .....	23
Bilag .....	29
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål .....	29
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag .....	33
Habilitetserklæringer .....	34

## Emneafgrænsning

### Patientgruppe

Dette baggrundsnotat, i den NRL, omfatter patienter med type 2-diabetes, hvor den farmakologiske behandling iværksættes og varetages i almen praksis. Det betyder, at patienter med fx nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens ikke er omfattet.

### Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter syv forskellige lægemiddelgrupper: Biguanider (metformin), β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer), Glitazoner (pioglitazon), Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere, Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere, Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister og Basal insuliner. Acarbose er ikke medtaget, da dette ikke har været markedsført i Danmark siden juni 2016. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater.

Denne side indeholder ingen kommentarer

Evidensgrundlaget for 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 antidiabetisk behandling).

Det er specialistgruppens vurdering, at start af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt, kun bør omfatte basal insulin og der er derfor udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulin typer.

## Biguanider (metformin)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Metformin	Tabletter	2000 mg dagligt (1000-2000 mg) <sup>1</sup>

### 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 metformin hæmmer glukoseoptagelsen fra tarmen. Metformin elimineres uomdannet renalt.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Sammenlignet med placebo gav metformin en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c ved 3 md, 6 md, 12 md, (-0,91%, -1,04%, -0,83% henholdsvis)<sup>1</sup>.

#### Hypoglykæmi

Det kan ikke udelukkes at metformin øger risikoen for hypoglykæmi (hazard ratio [HR] = 1,50 [0,95 til 2,33])<sup>1</sup>.

#### Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) ved studieafslutning var statistisk signifikant øget ved behandling med metformin i forhold til placebo (HR = 1,46 [1,11 til 1,93]), dog var ophør med behandling samlet set ved studieafslutning mindre blandt de metforminbehandlede, hvilket formodentligt skyldes et stort frafald blandt de placebobehandlede, grundet manglende effekt (HR = 0,67 [0,57 til 0,79])<sup>1</sup>.

#### Vægt

Efter 12 måneders behandling blev der fundet en ikke-statistisk signifikant vægtændring på -2,52 kg (-8,90 til 3,85), efter 24 måneder var vægttabet statistisk signifikant med en ændring på -3,76 kg (-5,34 til -2,19), samlet set vil de færreste opnå et klinisk betydende vægttab (arbitrært sat til 5 kg/5% af kropsvægt) med metformin<sup>1</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at metformin ikke medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være vigtigt.

#### Senkomplikationer og mortalitet

For patienter med hjertesvigt eller patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion blev der i en metaanalyse af observationelle studier fundet en reduceret mortalitet sammenlignet med andre behandlingsregimer, hvor metformin ikke indgår<sup>3</sup>. Senkomplikationer til diabetes er delvist belyst i et systematisk review med metaanalyse, hvor der ikke findes en overbevisende reduktion ud fra randomiserede

## Side: 6

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:15:03  
Se note p. 2.

---

Nummer: 2      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:16:52  
Tilføj evt. "...øger risikoen for hypoglykæmi sammenlignet med placebo". Det er relevant at vide, hvad komparator er.

---

Nummer: 3      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:20:26  
I denne sammenhæng, hvor der refereres om positiv effekt på mortaliteten blandt patienter med svært nedsat nyrefunktion, er det vigtigt at notere, at metformin er kontraindiceret til patienter med nyresvigt eller renal dysfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

studier<sup>3</sup>. Metaanalysen omfatter blandt andet United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) studiet, hvor en mindre subpopulation af overvægtige patienter blev randomiseret til metformin (n = 342) eller diætbehandling (n = 411) i op til 10 år<sup>4</sup> samt Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional (COSMIC) studiet, hvor patienterne blev randomiseret til metformin (n = 7.227) eller standardbehandling (n = 1.505) i ét år<sup>5</sup>. I UKPDS studiet blev der fundet en statistisk signifikant lavere dødelighed blandt de metforminbehandlede (15%) sammenlignet med de diætbehandlede (22%) (RR = 0,64 [0,45 til 0,91]) svarende til en NNT på 14 (8 til 64) ved 10 års behandling<sup>4</sup>. Dette resultat blev genfundet i 10 års opfølgningen på UKPDS<sup>6</sup>. I COSMIC studiet blev der fundet en ikke-statistisk signifikant forskel i dødelighed (p=0,596) mellem metforminbehandlede (1,1%) og standardbehandlede patienter (1,3%)<sup>5</sup>. Samlet set er den tilgængelige viden om metformins påvirkning af senkomplikationer og mortalitet begrænset, men peger på en gavnlig effekt på den kardiovaskulære risiko.

### Kontraindikation 1

- Kronisk nyreinsufficiens (eGFR<30 ml/min)
- Tilstande med risiko for akut nyreskade og laktacidose inkl. akut svær sygdom, alvorlige infektioner, større operationer samt undersøgelser med røntgenkontrast etc.

### Interaktioner

Lægemidler, der nedsætter den renale clearance fx NSAID bør undgås.

### Graviditet og amning

Metformin er blevet anvendt til >1000 kvinder med polycystisk ovariesyndrom forud for og under graviditet. Der er ikke påvist en overhyppighed af uønsket forsterpåvirkning, men behandlingen er en specialstopgave. Kan om nødvendigt anvendes under amning, da den relative vægtjusterede dosis, som barnet får gennem modermælken er <1%.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

### Sammenfatning og rekommandationer

Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er vægtneutral eller let vægtreducerende. Trods der ikke kunne udelukkes en øget risiko for hypoglykæmi har specialistgruppen vurderet, at resultatet ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemgåede litteratur, været muligt at belyse risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering at metformin ikke øger risikoen for alvorlig hypoglykæmi. Der er begrænset evidens i forhold til mortalitet og diabetiske senkomplikationer, som dog peger på en positiv effekt. Specialistgruppen har vurderet, at metforminbehandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med type 2-diabetes i forhold til ingen farmakologisk behandling.

## Side: 7

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:31:00

I følge Produktresumeerne for metformin-produkter er følgende tilstande også kontraindikationer for brug af metformin:

\*Diabetisk ketoacidose, diabetisk prækoma.

\*Leverinsufficent, akut alkoholforgiftning, alkoholisme.

## β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Glibenclamid (SU)	tabletter	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Tolbutamid (SU)	tabletter	1500 mg dagligt (1000-1500 mg)
Glipizid (SU)	tabletter	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid (SU)	tabletter	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid (SU)	tabletter	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid (M)	tabletter	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 og netværksmetaanalyse, hvor antidiabetiske lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c for de 5 undersøgte β-cellestimulerende midler i kombination med metformin i forhold til metformin alene (tolbutamid blev ikke undersøgt)<sup>7</sup>. Trods statistisk signifikant lidt større effekt af glimepirid sammenlignet med glipizid (-0,18% [-0,33 til -0,02]) var forskellen ikke klinisk relevant. Øvrige sammenligninger mellem stofferne indikerede ingen klinisk relevante forskelle på sænkning af HbA1c<sup>7</sup>.

#### Hypoglykæmi

I tillæg til metformin var der ved behandling med de tre undersøgte sulfonylurinstoffer (tolbutamid og glibenclamid blev ikke undersøgt) en statistisk signifikant øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med metformin alene (RR: 4,00 til 11,67), og det kunne ikke udelukkes, at repaglinid ligeledes havde en forøget risiko, trods estimatet ikke var statistisk signifikant (RR = 18,9 [0,9 til 398,9])<sup>7</sup>. Et andet systematisk og netværksmetaanalyse, som sammenlignede sulfonylurinstoffer i tillæg til metformin med metformin alene, fandt at sandsynligheden for hypoglykæmi var statistisk signifikant højere for glibenclamid, gliclazid og glimepirid (OR: 7,25 til 13,29), og det kunne ikke udelukkes, at gliclazid ligeledes havde en højere sandsynlighed, trods estimatet ikke var statistisk signifikant (OR = 2,91 [0,87 til 9,93]) (tolbutamid blev ikke undersøgt)<sup>8</sup>.

Glipizid havde en statistisk signifikant højere risiko for hypoglykæmi i forhold til glimepirid (RR = 2,92 [1,01 til 8,42]), og netværksmetaanalysen fandt samtidig ingen statistisk signifikant forskel mellem de øvrige tre evaluerede β-cellestimulerende midler (tolbutamid og glibenclamid blev ikke undersøgt)<sup>7</sup>. Et andet systematisk og netværksmetaanalyse fandt at sandsynligheden for hypoglykæmiske tilfælde var statistisk signifikant lavere for gliclazid i forhold til glipizid (OR = 0,22 [0,05 til 0,96]) samt ingen statistisk signifikant forskel for de øvrige sammenligninger (tolbutamid og repaglinid blev ikke undersøgt)<sup>8</sup>. Det systematiske review<sup>8</sup> inkluderer ét randomiserede studie hvor to sulfonylurinstoffer sammenlignes direkte (The European GUIDE study)<sup>9</sup>. I GUIDE studiet, hvor gliclazid og glimepirid blev sammenlignet, blev der fundet statistisk signifikant færre tilfælde af symptomatisk/asymptomatisk hypoglykæmi (blodsukker < 3



Denne side indeholder ingen kommentarer

mmol/L) med gliclazid (3,7%) i forhold til glimepirid (8,9%). Denne forskel blev dog ikke genfundet i føromtalt netværksmetaanalyser<sup>7,8</sup>.

#### *Ophør af behandling*

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

#### *Vægt*

β-cellestimulerende midler (tolbutamid kunne ikke belyses) gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant vægtøgning mellem 1,2 og 3,3 kg i forhold til metformin alene<sup>7</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at stofferne medfører en mindre vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være betydende i behandlingen. Der synes ikke at være klinisk relevante forskelle mellem stofferne i forhold til vægt, trods gliclazid gav statistisk signifikant lavere vægtøgning end repaglinid, glimepirid og glipizid på mellem 1,0 og 2,1 kg<sup>7</sup>.



#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review, som inkluderede både randomiserede og observationelle studier, fandt at gliclazid og glimepirid var forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer<sup>10</sup>. Et systematisk review fra 2014 fandt, at viden om repaglinid og mortalitet var begrænset<sup>11</sup>. Et systematisk review henviser til 2 relevante randomiserede studier, UKPDS 33 og ADVANCE<sup>12</sup>. UKPDS 33 finder, at glibenclamid ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) efter 10 års behandling<sup>13</sup>. I ADVANCE studiet fandt man, at gliclazid (i tillæg til øvrig antidiabetisk behandling) ikke havde statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med placebo efter 5 års behandling, 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>14</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 [0,15 til 0,83])<sup>15</sup>.

#### **Kontraindikationer**

- Sulfonylurinstoffer er kontraindicerede ved svært nedsat nyrefunktion og/eller leverfunktion, hvorimod repaglinid kun er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion.
- Svær akut sygdom eller operationer.

#### **Interaktioner**

- Lægemidler som øger effekten af sulfonylurinstoffer og repaglinid inkluderer warfarin, gemfibrozil, sulfamethoxazol/trimethoprim, ACE-hæmmere, fluconazol  ranitidin.
- Lægemidler som nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer inkluderer diuretika, barbiturater og rifampicin.
- Sulfonylurinstoffer  re kombineres med repaglinid grundet øget risiko for hypoglykæmi.
- β-cellestimulerende midler bør kun i særlige tilfælde kombineres med insulin grundet øget risiko for hypoglykæmi.

#### **Graviditet og amning**

Anvendelse af sulfonylurinstoffer eller repaglinid under graviditet eller amning er en specialstopgave. Der er en vis erfaring med behandling under graviditet primært med glibenclamid, hvor der i et randomiseret

## Side: 9

- 
- Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:34:53  
I følge flere produktresumeeer er (præ-)coma diabeticum og diabetisk ketoacidose også en kontraindikation for brug af gliclazid.
- 
- Nummer: 2      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:37:16  
Foreslår også at nævne miconazol, da samtidig anvendelse af dette stof i flere produktresumeeer angives at være direkte kontraindiceret.
- 
- Nummer: 3      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:45:44  
MÅ ikke eller BØR ikke...? Helt enig i at det ikke bør anvendes, men det er ikke en direkte kontraindikation (som f.eks. samtidig brug af miconazol), og derfor synes 'bør' at være mere korrekt end 'må'.  
Da samtidig brug af miconazol er direkte kontraindiceret (iflg. flere produktresumee'er) bør det også nævnes her.  
Mekanisme: Miconazol øger den blodsukkersænkende resulterende i mulige manifestationer af hypoglykæmi herunder koma.
- 
- Nummer: 4      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 23:09:37  
I følge produktresumeeerne er gliclazid kontraindiceret under amning (dog grundet manglende erfaring og risiko for neonatal hypoglykæmi).
-

studie (n = 200 med gestationel diabetes fra 11. gestationsuge) ikke er fundet tegn på uønsket fosterpåvirkning. I en lille undersøgelse (n=8) kunne glibenclamid og glipizid ikke måles i brystmælk efter maternelt indtag.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

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

### Sammenfatning og rekommandationer

$\beta$ -cellestimulerende midler giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men påvirker samtidig vægten i en negativ retning og øger risikoen for hypoglykæmi. Gliclazid og glimepirid er forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer. Vidensgrundlaget for repaglinid er begrænset i forhold til de rekommanderede sulfonylurinstoffer. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af gliclazid eller glimepirid til eksisterende antidiabetisk behandling, hvor insulin 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 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. Tolbutamid og glibenclamid er ikke rekommanderet på grund af øget risiko for mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

## Glitazoner (pioglitazon)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Pioglitazon	Tabletter	45 mg dagligt (15-45 mg)

### Virkningsmekanisme

Glitazonerne (pioglitazon) øger insulins effekt (insulinfølsomheden) i lever, fedt- og muskelvæv.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse, hvor antidiabetiske lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt et statistisk signifikant og klinisk relevant fald i HbA1c for pioglitazon i kombination med metformin i forhold metformin alene (-0,69% [-0,55 til -0,83])<sup>7</sup>.

#### Vægt

Samme review fandt, at pioglitazon gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægtøgning (2,06 kg [1,31 til 2,81])<sup>7</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at pioglitazon medfører en vægtøgning samt en ændret fedtfordeling (tendens til øget subkutan fedt og reduceret intraabdominalt fedt), hvilket for mange patienter vil være betydende i behandlingen.

#### Hypoglykæmi

En øget risiko for hypoglykæmi kunne ikke udelukkes trods estimatet ikke var statistisk signifikant (RR = 1,28 [0,25 til 6,48])<sup>7</sup>.

## Side: 10

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 22:47:35

Er det ikke mere korrekt at skrive: "...antidiabetisk behandling, hvor insulin og repaglinid ikke indgår..." Jævnfør teksten vedr. indikationer.

---

Nummer: 2      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 23:01:31

I følge produktresumeeet for Actos og Pioglitazon er anbefalet daglig dosis 15-30 mg x1 dgl.

Endvidere synes det relevant at nævne, at behandlingen anbefales som led i kombinationsbehandling med metformin eller sulfonylurea-stoffer, og ikke som monoterapi.

### *Ophør af behandling*

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) ved studieafslutning var statistisk signifikant øget for pioglitazon i forhold til placebo (HR = 1,61 [1,15 til 2,25]), dog var ophør med behandling samlet set ved studieafslutning statistisk signifikant lavere for pioglitazon i forhold til placebo (HR = 0,69 [0,56 til 0,85])<sup>1</sup>.

### *Frakturer*

Et systematisk review og metaanalyse fandt en 52% øget risiko for frakturer (RR = 1,52 [1,17 til 1,99]) svarende til en NNH på 52 (28 til 160) for 5 års behandling (baseret på en 3,7% risiko i placebogruppen)<sup>16</sup>. Reviewet citerer en metaanalyse fra 2014 som fandt, at pioglitazon statistisk signifikant øgede sandsynligheden for frakturer hos kvinder (OR = 1,73 [1,18 til 2,55]), hvorimod sandsynligheden hos mænd ikke var øget (OR=0,85 [0,57 til 1,26])<sup>17</sup>. Reviewet citerer samtidig et registerstudie af 37.479 personer, som genfinder en øget frakturrisiko, men ikke finder en kønsforskel<sup>18</sup>. Specialistgruppen vurderer det lidt sandsynligt, at pioglitazons knoglebivirkninger er kønsafhængige og mener i lighed med NICE, at der skal udvises særlig forsigtighed i forhold til patienter med høj frakturrisiko (hvilket primært er kvinder)<sup>1</sup>

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Glitazoner som gruppe (dvs. inklusiv det nu afregistrerede rosiglitazon) er forbundet med en forøget risiko for hjertesvigt. Et systematisk review af observationelle studier, som direkte sammenligner rosiglitazon og pioglitazon finder, at der ved behandling med rosiglitazon er en statistisk signifikant højere sandsynlighed for hjertesvigt i forhold til pioglitazon (OR= 1,22 [1,14 til 1,31])<sup>19</sup>. Et systematisk review finder, at pioglitazon øger risikoen for hjertesvigt med 32% (RR = 1,32 [1,14 til 1,54]) svarende til en NNH på 61 (36 til 139)<sup>16</sup>. Metaanalysens estimat er primært drevet af PROactive studiet, med en opfølgningstid på 3 år, fra 2005 af mere end 5.000 diabetespatienter med tidligere hjerte-karsygdom<sup>20</sup>. Metaanalysen omfatter derudover også det nylige IRIS studie, med en opfølgningstid på 5 år, af 3.876 patienter med prædiabetes og kardiovaskulær sygdom uden hjertesvigt, som ikke fandt en øget risiko for hjertesvigt (RR=1,04 [0,76 til 1,43])<sup>21</sup>. Hos patienter med type 2-diabetes gav pioglitazon en ikke statistisk signifikant risikoreduktion på 20% for myokardieinfarkt (RR = 0,80 [0,62 til 1,03]), og synes ikke at påvirke dødelighed blandt patienter med prædiabetes eller type 2-diabetes (RR= 0,93 [0,80 til 1,09])<sup>16</sup>. Ud fra den udvalgte litteratur var det ikke muligt at belyse pioglitazon's påvirkning af senkomplikationer.

### **Kontraindikationer**

- Anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA-klasse I til IV)
- Nedsat leverfunktion
- Diabetisk ketoacidose
- Anamnese med blærecancer
- Ikke-udredt makroskopisk hæmaturi

### **Interaktioner**

Samtidig brug af NSAID kan medføre ødemer. Samtidig brug af gemfibrozil øger koncentrationen af pioglitazon kraftigt og skal medføre halvering af pioglitazondosis. Pioglitazon bør som hovedregel seponeres ved insulinbehandling.

### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

## Side: 11

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 23:46:25

Helt enig i at det primært er kvinder, der udvikler osteoporose, men det ses også hos mænd (f.eks. mænd i antiandrogen behandling).

---

Nummer: 2      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 23:08:01

Denne sætning er svær at forstå.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Mange patienter vil tillægge den vægtøgende effekt og den øgede risiko for frakturer af behandling med pioglitazon stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling.

### Sammenfatning og rekommandationer

Pioglitazon giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men påvirker vægten i en negativ retning, og øger risikoen for frakturer. Pioglitazon er kontraindiceret til patienter med hjertesvigt. Trods begrænset evidens i forhold til diabetiske senkomplikationer og mortalitet peger denne dog på en beskeden gavnlig effekt. Til patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes uden hjertesvigt har specialistgruppen vurderet, at det er usikkert, om tillæg af pioglitazon til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter i forhold til eksisterende behandling grundet øget risiko for frakturer og vægtstigning. Pioglitazon har en særlig plads i behandlingen af nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens, men da dette er en specialistopgave, har det ikke haft betydning for den endelige rekommandation.

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

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

### Virkningsmekanisme

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere virker ved at hæmme nedbrydningen af kroppens eget GLP-1 hormon, og øger derved effekten af GLP-1. Det drejer sig primært om at øge insulinfrigivelse og nedsætte glukagonfrigivelse efter et måltid, hvilket hos patienter med type 2-diabetes medfører en sænkning af blodsukkeret.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Sammenlignet med metformin alene gav de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c (-0,5% til -0,7%)<sup>7,22</sup>. Netværksmetaanalyser finder at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de fem DPP-4 hæmmere<sup>1,7</sup>.

#### Hypoglykæmi

For de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin var risikoen for hypoglykæmi ikke statistisk signifikant forskellig fra metformin alene<sup>7,22</sup>. Vildagliptin gav statistisk signifikant flere hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med saxagliptin (HR 12,66 [1,79 til 89,4])<sup>1</sup>. Dette fund kunne dog ikke genfindes i en anden netværksmetaanalyse<sup>7</sup>.



Denne side indeholder ingen kommentarer

### *Ophør af behandling*

For ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) og ophør med behandling samlet set blev der ikke fundet forskel mellem de fire undersøgte DPP-4 hæmmere (alogliptin blev ikke undersøgt)<sup>1</sup>.

### *Vægt*

I forhold til metformin alene påvirker de fem DPP-4 hæmmere i kombination med metformin ikke vægten betydeligt<sup>7,22</sup>. For ændringer i vægt blev der ikke fundet kliniske relevante forskelle de 5 DPP-4 hæmmere imellem<sup>1,7</sup>.

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review og metaanalyse fandt, at ingen af de fem DPP-4 hæmmere statistisk signifikant øgede risikoen for hjertesvigt i patienter uden kardiovaskulær sygdom<sup>23</sup>. Resultaterne var baseret på randomiserede studier, hvor formålet ikke var at undersøge stoffernes kardiovaskulære risikoprofil, og som det fremhæves i reviewet, var tiltroen til estimerne begrænset grundet brede konfidensintervaller samt længden af opfølgningstiden i de inkluderet studier<sup>23</sup>. Reviewet omfatter også en samlet analyse af DPP-4 hæmmers risiko for at medføre hospitalsindlæggelse grundet hjertesvigt, hvor der henvises til tre store randomiserede studier i patienter med kardiovaskulære sygdomme eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme<sup>23</sup>. Saxagliptin, SAVOR-TIMI 53, studiet (n= 16.492) fandt en statistisk signifikant øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme (hazard ratio = 1,27 [1,07 til 1,51])<sup>24</sup>. Reviewet<sup>23</sup> henviser også til et stort sitagliptin studie (14.671 patienter) hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (TECOS)<sup>25</sup> samt et stort alogliptin studie (5.380 patienter) hos patienter med nyligt akut koronart syndrom (EXAMINE)<sup>26</sup>, hvor der i begge studier ikke blev fundet statistisk signifikant forøget risiko for hjertesvigt. Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig viden om vildagliptin og linagliptin med hensyn til kardiovaskulær risikoprofil inklusiv risikoen for hjertesvigt. Et systematisk review henviser til to igangværende (upublicerede) kardiovaskulære effektstudier for linagliptin (CAROLINA og CARMELINA) samt ingen for vildagliptin<sup>12</sup>. Ud fra de tre nævnte kardiovaskulære effektstudier finder man, at de tre DPP-4 hæmmere har en neutral effekt på mortalitet.

### **Kontraindikationer**

Aktiv pancreatitis.

### **Interaktioner**

Ingen relevante. Dog bør DPP-4 hæmmer og GLP-1 receptagonister ikke anvendes samtidigt da kombinationen ikke er undersøgt og den additive effekt formodes at være besked<sup>1</sup>

### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Ingen relevante.

### **Sammenfatning og rekommandationer**

DPP-4-hæmmere giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og påvirker ikke vægten. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af sitagliptin eller alogliptin til eksisterende antidiabetisk behandling<sup>2</sup> mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Specialistgruppen har lagt vægt på, at saxagliptin er forbundet med en større risiko for hjertesvigt hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme,

## Side: 13

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 17-09-2017 20:25:37

Tilføj evt.: "...kombinationen af DPP-4 hæmmere og GLP-1 receptoragonister er ikke undersøgt, og den additive effekt formodes at være beskedent grundet overlappende virkningsmekanismer."

Nummer: 2      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 15-09-2017 23:33:55

Vedr sætningen: "...tillæg af sitagliptin eller alogliptin til eksisterende antidiabetisk behandling..." dette inkluderer formentlig ikke eksisterende antidiabetisk behandling med GLP-1-receptor-antagonister. Skal denne information inkluderes?

hvilket ikke er tilfældet for sitagliptin og alogliptin. Derfor bør saxagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin eller alogliptin ikke er egnet og kun til patienter uden kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme. I forhold til vildagliptin og linagliptin har specialistgruppen lagt vægt på, at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier, og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin eller alogliptin ikke er egnet.

## Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Canagliflozin	Tabletter	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	Tabletter	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	Tabletter	25 mg dagligt (10-25 mg)

### Virkningsmekanisme

Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere virker ved at øge udskillelsen af glukose i urinen. Enzymet SGLT-2, som findes i nyrenes tubulusceller, sørger normalt for, at glukose reabsorberes, og hæmning medfører dermed, at glukose tabes i urinen.

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

De tre SGLT-2-hæmmere gav en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c efter 6 måneders behandling (-0,5 til -0,9%)<sup>27,28</sup>. En netværksmetaanalyse finder efter 6 måneders behandling en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant større reduktion af HbA1c ved canagliflozin sammenlignet med dapagliflozin og empagliflozin (-0,21% [-0,33 til -0,88]; -0,20% [-0,33 til -0,08] henholdsvis)<sup>27</sup>, hvilket dog ikke kunne genfindes i en anden netværksmetaanalyse<sup>28</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

Risikoen for hypoglykæmi i forhold til placebo var lav for samtlige SGLT-2 hæmmere, og der blev ikke identificeret forskel mellem stofferne<sup>7</sup>.

#### *Ophør af behandling*

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

#### *Vægt*

For ændringer i vægt blev der for samtlige stoffer fundet et statistisk signifikant men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 2,0 til 2,5 kg i forhold til placebo<sup>27,28</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at et vægttab af den størrelse for mange patienter vil være vigtigt i behandlingen. Stofferne var ikke statistisk signifikant forskellige i forhold til ændring i vægt<sup>27,28</sup>.

#### *Genital infektion*

Samtlige SGLT-2 hæmmere var forbundet med en betydelig øget risiko for genitale (svampe) infektioner i forhold til placebo<sup>7,27,29</sup>. Der var dog ikke grundlag for at differentiere stofferne mht. risiko for genital infektionsrisiko<sup>7,27</sup>.

Denne side indeholder ingen kommentarer

### Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review opsummerede den tilgængelige viden om SGLT-2 hæmmere og kardiovaskulære hændelser og død i en metaanalyse<sup>29</sup>. Metaanalysen fandt, at total dødelighed var reduceret med 29% (RR = 0,71 [0,61 til 0,83]). Dette resultat var primært drevet af et stort kardiovaskulært studie med empagliflozin i patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (EMPA-REG OUTCOME Study), som selvstændig viste statistisk signifikant bedre overlevelse af empagliflozin sammenlignet med placebo (HR=0,68 [0,57 til 0,82])<sup>30</sup>. I studiet, med en median observationstid på 3 år, døde 79 ud af 2.342 patienter i empagliflozin 25 mg gruppen og 119 ud af 2.333 patienter i placebogruppen svarende til en NNT på 58 (35 til 174) for at forebygge et dødsfald efter 3 års behandling<sup>30</sup>. Det systematiske review henviser til tre relevante canagliflozin studier, hvor resultaterne fra to af dem nyligt er publiceret (CANVAS og CANVAS-R)<sup>31</sup>. Det tredje canagliflozin studie (CREDENCE) i patienter med kronisk nyresygdom, forventes afsluttet i løbet af 2019. Reviewet henviser også til et dapagliflozin studie (DECLARE-TIMI58), som forventes afsluttet i løbet af 2019. I CANVAS studierne samlet, blev der fundet en ikke-statistisk signifikant bedre overlevelse med canagliflozin sammenlignet med placebo i patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor (HR= 0,87 [0,74 til 1,01])<sup>31</sup>. I studiet, med en median observationstid på 2,4 år, døde 400 ud af 5.795 (6,9%) patienter i canagliflozin gruppen og 281 ud af 4.347 (6,5%) patienter i placebogruppen svarende til en NNT på 228 (71 til ∞) for at forebygge et dødsfald efter 2,4 års behandling<sup>31</sup>. Både canagliflozin og empagliflozin har vist statistisk signifikant gavnlige effekt i forhold til placebo for det sammensatte kardiovaskulære effektmål (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slagtilfælde)<sup>30,31</sup>.

Opgørelser fra EMPA-REG OUTCOME studiet har vist, at empagliflozin er forbundet med en statistisk signifikant lavere risiko for udvikling af klinisk relevante nyrerelateret hændelser (sammensat outcome af fordobling af kreatinin, dialyse eller nyrerelateret død) sammenlignet med placebo (HR=0,54 [0,40 til 0,75])<sup>32</sup>. I 81 ud af 4.645 (1,7%) patienter i empagliflozin gruppen og 71 ud af 2.323 (3,1%) i placebogruppen indtraf det sammensatte nyrerelateret outcome svarende til en NNT på 76 (47 til 193) efter 3 års behandling<sup>32</sup>. Et lignende outcome er opgjort for canagliflozin i CANVAS studierne (40% reduktion i eGFR, dialyse eller nyrerelateret død), hvor der blev fundet en statistisk signifikant lavere risiko (HR= 0,60 [0,47 til 0,77]) baseret på 124 personer ud af 5.795 (2,1%) med hændelsen i canagliflozin og 125 ud af 4.347 (2,9%) i placebo gruppen svarende til en NNT på 136 (74 til 871) efter 2,4 års behandling<sup>31</sup>.

I forhold til senkomplikationer blev der i CANVAS studierne bemærket en statistisk signifikant højere incidentrate af amputationer i canagliflozin gruppen (6,3 per 1.000 patientår) sammenlignet med placebo (3,4 per 1.000 patientår)<sup>31</sup>. I CANVAS, som havde en opfølgningstid på 5,7 år, fik 95 ud af 2.886 patienter (3,3%) én (eller flere) amputationer i canagliflozin grupperne og 22 ud af 1.441 patienter (1,5%) i placebogruppen svarende til en NNH på 323 (213 til 665) per år. I CANVAS-R, som havde en opfølgningstid på 2,1 år, fik 45 ud af 2.904 patienter (1,5%) én (eller flere) amputationer i canagliflozin gruppen og 25 ud af 2.903 patienter (0,9%) i placebogruppen svarende til en NNH på 305 (168 til 1.649) per år<sup>33</sup>. For empagliflozin og dapagliflozin er der ikke blevet set en øget risiko, men data er begrænset og en øget risiko kan derfor med sikkerhed ikke udelukkes<sup>34</sup>.

### Kontraindikationer

- Type 1-diabetes.
- Nyresvigt (GFR<15 ml/min).
- Dehydrering/hypovolæmi.

Denne side indeholder ingen kommentarer

### Interaktioner

Ingen relevante.

### Graviditet og amning

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

### Sammenfatning og rekommandationer

SGLT-2-hæmmere giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og reducerer vægten. Trods de gennemsnitlige vægttab for de vurderede SGLT-2-hæmmere ikke nåede den kliniske relevante grænse på 5 kg/5%, er det specialistgruppens vurdering at det hos en stor del af patienterne vil være tale om et klinisk betydningsfuldt vægttab. Det har dog ikke været muligt, ud fra den gennemgæede litteratur at belyse andelen af patienter med et vægttab på 5 kg/5%. Det er specialistgruppens vurdering at opnåede vægttab er vedholdent ved fortsat behandling. For både canagliflozin og empagliflozin er der dokumenteret reduktion af kardiovaskulære og nyrerelateret hændelser. Trods total dødelighed kun var statistisk signifikant reduceret med empagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for at differentiere mellem canagliflozin og empagliflozin i forhold til præsenterede overlevelsesresultater. Til trods for der er set en øget risiko for amputationer med canagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at den absolutte risiko er forholdsvis lav. Ligeledes har specialistgruppen vurderet at der ikke er et tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin på baggrund af den øget risiko for amputationer fundet for canagliflozin da data for dapagliflozin og empagliflozin er utilstrækkelige på dette punkt. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af empagliflozin eller canagliflozin til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling trods behandlingen medfører en øget risiko for genitale (svampe) infektioner. Risikoen for genital (svampe) infektion er højere hos kvinder end hos mænd. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for dapagliflozin til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor empagliflozin eller canagliflozin ikke er egnede.

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

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Dulaglutid	Injektionsvæske	1,5 mg 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid (ugentligt)	Injektionsvæske	2 mg 1 gang ugentligt
Exenatid (dagligt)	Injektionsvæske	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	Injektionsvæske	1,8 mg 1 gang dagligt (0,6-1,8 mg)
Lixisenatid	Injektionsvæske	20 µg dagligt (10-20 µg)

### Virkningsmekanisme

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



Denne side indeholder ingen kommentarer

## Evidensgennemgang

### *HbA1c*

Sammenlignet med placebo alene gav de vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c efter 6 måneders behandling på mellem -0,55% til -1,21%<sup>35</sup>. En netværksmetaanalyse (baseret på randomiserede studier som sammenligner GLP-1 receptoragonister direkte eller med placebo) finder efter 6 måneders behandling statistisk signifikant og klinisk relevant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med lixisenatid på mellem -0,53% og -0,66%<sup>35</sup>. Der blev fundet statistisk signifikant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med exenatid *dagligt*, det var dog kun for dulaglutid, hvor forskellen var klinisk relevant (-0,51% [-0,68 til -0,34])<sup>35</sup>. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Ligeledes var der ikke statistisk signifikant forskel mellem exenatid *dagligt* og lixisenatid<sup>35</sup>. Det er på den baggrund specialistgruppens vurdering, at lixisenatid effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid, trods evidensen er begrænset af mangel på studier som direkte sammenligner stofferne.

### *Hypoglykæmi*

Sandsynligheden for hypoglykæmi i forhold til placebo var for samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer statistisk signifikant øget (OR mellem 1,59 og 2,75) svarende til en NNH på mellem 8 og 21 ved 6 måneders behandling (baseret på en antaget hyppighed for placebo på ~10%)<sup>35</sup>. En analyse, hvor studier som tillod baggrundsbehandling med sulfonylurinstoffer og insulin blev ekskluderet (exenatid *ugentligt* kunne derfor ikke belyses), fandt ligeledes en øget sandsynlighed (OR mellem 1,52 og 3,52), trods estimerne for liraglutid og lixisenatid ikke var statistisk signifikante (OR = 1,62 [0,78 til 3,34]; 1,52 [0,64 til 3,59], henholdsvis). Da hyppigheden for hypoglykæmi for placebo var noget lavere i denne analyse (~3%) lå NNH på mellem 17 og 80. Sandsynligheden for hypoglykæmi mellem de vurderede GLP-1 receptoragonister blev i netværksmetaanalysen ikke fundet statistisk signifikant forskellige og det blev vurderet, at der ikke var klinisk relevant forskelle GLP-1 receptoragonisterne imellem<sup>35</sup>.

### *Ophør af behandling*

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

### *Vægt*

For ændringer i vægt blev der for samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer fundet et statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 0,8 til 2,0 kg i forhold til placebo<sup>35</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer ikke medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være afgørende i behandlingen. Netværksmetaanalysen finder at der ikke var klinisk relevant forskel mellem de vurderede GLP-1 receptoragonister i forhold til vægtændring, dog gav både liraglutid og exenatid *dagligt* statistisk signifikant større vægttab end lixisenatid<sup>35</sup>.

### *Gastrointestinale bivirkninger*

I forhold til gastrointestinale bivirkninger gav samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer en statistisk signifikant øget sandsynlighed for diarré, kvalme og opkastning (fraset diarré for lixisenatid [OR=1,30 (0,94 til 1,80)])<sup>35</sup>. Netværksmetaanalysen finder at exenatid *ugentligt* har statistisk signifikant lavere sandsynlighed for opkastning i forhold til de øvrige (fraset lixisenatid) svarende til en NNH på ~30 for de øvrige i forhold til exenatid *ugentligt* efter 6 måneders behandling. I forhold til kvalme gav exenatid *ugentligt* statistisk signifikant lavere sandsynlighed for kvalme i forhold til de øvrige svarende

Denne side indeholder ingen kommentarer

til en NNH på ~14 for de øvrige i forhold til exenatid *ugentligt* efter 6 måneders behandling. Liraglutid havde en statistisk signifikant højere sandsynlighed for diarré i forhold til både exenatid *dagligt* og lixisenatid. Dulaglutid havde statistisk signifikant højere sandsynlighed for diarré i forhold til lixisenatid. Der er specialistgruppens vurdering, at lixisenatid og exenatid *ugentligt* medfører færre gastrointestinale bivirkninger end de øvrige GLP-1 receptoragonister, men den kliniske betydning ved langtidsbehandling er usikker.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review og metaanalyse opsummerede den tilgængelige viden om GLP-1 receptoragonister og kardiovaskulære hændelser og død<sup>36</sup>. Metaanalysen fandt, at sandsynligheden for død var 12 % lavere (OR = 0,88 [0,79 til 0,98]) ved behandling med en GLP-1 receptoragonister sammenlignet med placebo. For de enkelte GLP-1 receptoragonister var det kun dulaglutid og liraglutid, som statistisk signifikant havde en lavere sandsynlighed for død sammenlignet med placebo. Trods disse fund har specialistgruppen lagt vægt på, at der på nuværende tidspunkt kun er gennemført deciderede kardiovaskulær effektstudier for liraglutid og lixisenatid (begge indgår i metaanalysen). I ELIXA studiet, som vurderede lixisenatid hos 6.068 patienter med nyligt akut koronarsyndrom, blev der fundet en neutral effekt på det sammensatte kardiovaskulær primære endemål (HR= 1,02 [0,89 til 1,17])<sup>37</sup>. I LEADER studiet, som vurderede liraglutid i 9.340 patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor, blev der fundet en gavnlig effekt på det sammensatte kardiovaskulær primære endemål (HR= 0,87 [0,78 til 0,97]) samt en reduktion i risiko for død (8,2% vs. 9,6%; HR = 0,85 [0,74 til 0,97]) svarende til en NNT på 71 for 3,8 års behandling<sup>38</sup>. Et systematisk review henviser til igangværende kardiovaskulær effektstudier for både exenatid *ugentligt* (EXSCEL) og dulaglutid (REWIND), som til dato ikke er publiceret<sup>12</sup>.

#### **Kontraindikationer**

Pancre 

#### **Interaktioner**

Ingen relevante. Dog bør GLP-1 receptoragonister og DPP-4 hæmmer ikke anvendes samtidigt da kombinationen ikke er undersøgt og den additive effekt formodes at være beskednen.

#### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

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

Mange patienter vil have svært ved behandling med GLP-1 receptoragonister, da der er tale om injektionsbehandling, hvilket bør indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling. Mange patienter vil have præferencer for behandling med GLP-1 receptoragonister, som administreres ugentligt fremfor én eller to gange dagligt, hvilket for nogle patienter overskygger de dokumenteret gavnlige/neutral langtidseffekter, som er fundet ved liraglutid og lixisenatid, der administreres dagligt.

#### **Sammenfatning og rekommandationer**

GLP-1 receptoragonister giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og reducerer vægten. Trods de gennemsnitlige væggtab for de vurderede GLP-1 receptoragonister ikke nåede den kliniske relevante grænse på 5 kg/5%, er det specialistgruppens vurdering, at der hos en stor del af patienterne vil være tale om et klinisk betydningsfuldt væggtab. Det har dog ikke været muligt, ud fra den gennemgåede litteratur, at belyse andelen af patienter med et væggtab på 5 kg/5%. Det er specialistgruppens vurdering, at opnåede væggtab er vedligeholdt ved fortsat behandling. Det er specialistgruppens vurdering, at lixisenatid effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Trods at de præsenterede estimer

## Side: 18

---

Nummer: 1      Forfatter: ELP      Emne: Gul seddel      Dato: 17-09-2017 20:26:29

Pancreatitis er ikke en kontraindikation iflg. GLP-1-analog-produkternes SmPC. I praksis vil man næppe anvende denne type præparat (GLP-1-analogerne) til en patient med pancreatitis, men ifølge samtlige produktresumeer er pancreatitis en "warning/precaution" men ikke en kontraindikation.

svarede til en lav NNH for hypoglykæmi for de vurderede GLP-1 receptoragonister var NNH betydelig højere uden samtidig behandling med sulfonylurinstoffer og/eller insulin. Ligeledes har specialistgruppen vurderet, at disse resultater ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemgåede litteratur, været muligt at belyse risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering, at denne er lav for samtlige GLP-1 receptoragonister. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af liraglutid til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling, trods behandlingen medfører en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for dulaglutid og exenatid til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier. Derfor bør dulaglutid og exenatid kun anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet, fx til patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. Endvidere kan exenatid *ugentligt* eller lixisenatid være oplagte valg for patienter, som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist. Trods der er dokumentation for, at lixisenatid har en neutral kardiovaskulær effekt, bør det ikke være førstevalget grundet dets lavere effekt på HbA1c i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister.

## Basal insulin

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin glargin 300E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin detemir (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin degludec (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Isophaninsulin (humant)	Injektionsvæske	Individuel dosering

### Virkningsmekanisme

Insulin øger glukoseoptagelsen i muskler, lever og fedtvæv samt hæmmer leverens glucoseproduktion (glykogenolyse og glukoneogenese). Insulinpræparaterne adskiller sig primært fra hinanden ved forskelle i virkningsvarighed, og ved om insulinet er en tro kopi af det menneskelige insulin (insulin-human) eller noget, der blot minder om, men har samme virkning (insulin-analog).

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse fandt, at glargin 100E og glargin 300E ikke var statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insulin i forhold til HbA1c<sup>39</sup>. En Canadisk guideline fra 2013<sup>40</sup> fandt, at der for patienter i samtidig oral antidiabetisk behandling ikke var statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, som opnåede et HbA1c under 7% mellem glargin 100E og isophaninsulin (RR = 1,19 [0,80 til 1,77]); mellem detemir og isophaninsulin (RR = 0,95 [0,85 til 1,06]) og mellem detemir og glargin 100E (RR = 1,00 [0,86 til 1,17]), samt at der ikke var klinisk relevant forskel mellem de tre nævnte basal insulin i forhold til gennemsnitlig ændring i HbA1c, trods detemir var statistisk signifikant mindre effektiv end isophaninsulin (0,13% [0,03 til 0,22])<sup>41</sup>. Øvrige sammenligninger er ikke undersøgt i randomiserede studier, og kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser. Det er specialistgruppens vurdering, at man med samtlige

Denne side indeholder ingen kommentarer

basal insulin kan opnå en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.

### *Hypoglykæmi*

Glargin 100E og glargin 300E var ikke fundet statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insulin hos patienter med type 2-diabetes i samtidig oral antidiabetiske behandling i forhold til risiko for dokumenteret symptomatiske hypoglykæmiske tilfælde<sup>39</sup>. Dette outcome var ikke af rapporteret i de to randomiserede studier, som direkte sammenligner detemir og isophaninsulin i samtidig oral antidiabetisk behandling<sup>39</sup>. Samme review fandt, at i forhold til natlig hypoglykæmi gav glargin 300E statistisk signifikant færre tilfælde sammenlignet med glargin 100E (rate ratio = 0,57 [0,33 til 0,98]) og isophaninsulin (rate ratio = 0,21 [0,10 til 0,44]), men ikke i forhold til detemir og degludec<sup>39</sup>. For glargin 100E blev der fundet statistisk signifikant færre tilfælde af natlig hypoglykæmi i forhold til isophaninsulin (rate ratio = 0,33 [0,13 til 0,81]), og ingen statistisk signifikant forskel i forhold til detemir og degludec<sup>39</sup>. En anden metaanalyse har dog vist, at degludec giver statistisk signifikant færre natlige hypoglykæmiske tilfælde end glargin 100E<sup>42</sup>. Metaanalyserne til den Canadiske guideline fandt ligeledes, at glargin 100E gav færre natlige hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med isophaninsulin (rate ratio = 0,41 [0,29 til 0,59]) samt færre med detemir sammenlignet med isophaninsulin (rate ratio = 0,48 [0,42 til 0,55])<sup>41</sup>. Degludec og detemir er ikke sammenlignet i randomiserede studier, og en sammenligning mellem dem kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser i den udvalgte litteratur. Et systematisk review henviser til 3 relevante randomiserede studier UKPDS 33, ORIGIN og DEVOTE<sup>12</sup>, som ikke er medtaget i de før omtalte systematiske reviews og guidelines. ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med standardbehandling (hvor kun få fik insulinbehandling), fandt en statistisk signifikant øget risiko for alvorlig hypoglykæmi<sup>43</sup>. DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en statistisk signifikant lavere risiko for alvorlig hypoglykæmi med degludec (4,9%) i forhold til med glargin 100E (6,6%) svarende til en NNT på 59 (36 til 152) ved 2 års behandling<sup>44</sup>. UKPDS 33 studiet, publiceret i 1998, som blandt andet sammenlignede insulin (isophaninsulin eller ultralente insulin) med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) fandt en øget risiko for svær hypoglykæmi ved behandling med insulin (2,3% vs. 0,1%)<sup>13</sup>. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin øger risikoen for hypoglykæmi, og at analog basal insulinerne i visse patientpopulationer har en lavere risiko end isophaninsulin og særligt i forhold til natlig hypoglykæmi. Det er ligeledes specialistgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er klinisk relevante forskelle mellem analog basal insulinerne i forhold til risiko for hypoglykæmi.

### *Vægt*

I ORIGIN studiet tog patienterne behandlet med glargin 100E 1,6 kg (-2,0 til 5,5) på, og patienterne i standardbehandling tabte 0,5 kg (-4,3 til 3,2)<sup>43</sup>. UKPDS 33 studiet viste, at de insulinbehandlede patienter i gennemsnit tog 4 kg på sammenlignet med standardbehandling<sup>13</sup>. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i vægtændringer for glargin 100E og glargin 300E i forhold til de øvrige basal insulin i patienter med type 2-diabetes i samtidig oral antidiabetiske behandling, trods detemir gav en statistisk signifikant mindre ændring i forhold til glargin 100E (-1,15 kg [-1,73 til -0,58])<sup>39</sup>. Metaanalyserne til den Canadiske guideline fandt, at detemir gav en statistisk signifikant mindre vægtændring i forhold til isophaninsulin (-0,96 [-1 kg [-1,73 til -0,58]])<sup>41</sup>. Øvrige sammenligninger er ikke undersøgt i randomiserede studier, og kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være afgørende i behandlingen, men at der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.



Denne side indeholder ingen kommentarer

### *Ophør af behandling*

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

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review henviser til 2 kardiovaskulær effektstudier med basal insuliner ORIGIN og DEVOTE<sup>12</sup>. ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med standardbehandling, fandt en neutral kardiovaskulær effekt af glargin 100E<sup>43</sup> og DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en sammenlignelig kardiovaskulær effekt<sup>44</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 datidens konventionelle behandling (primært diætbehandling)<sup>13</sup>.

### **Kontraindikationer**

Ingen relevante.

### **Interaktioner**

Ingen relevante. Dog bør sulfonylurinstof og pioglitazon som hovedregel seponeres.

### **Graviditet og amning**

Behandling med insulin under graviditet er en specialisopgave. Insulin kan anvendes under graviditet og amning. Der er størst erfaring med isophaninsulin, mindre med glargin og detemir og mindst erfaring med degludec.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Mange patienter vil have svært ved behandling med insulin, da der er tale om injektionsbehandling, hvilket bør indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling. Mange patienter vil tillægge den vægttøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi af insulinbehandling stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling med insulin.

### **Sammenfatning og rekommandationer**

Basal insulin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men giver vægtøgning og øger risikoen for hypoglykæmi. Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for hypoglykæmi er mindre ved behandling med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir i forhold til behandling med isophaninsulin, men det er usikkert, om det for de fleste patienter vil være klinisk relevant. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af isophaninsulin, glargin 100E, glargin 300E eller degludec til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling, trods behandlingen medfører en øget risiko for hypoglykæmi og vægtøgning. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for detemir til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor øvrige basal insulin er ikke er egnede. Til trods for at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier for glargin 300E har specialistgruppen i anbefalingen af glargin 300E lagt vægt på at der for glargin 100E er vist en neutral kardiovaskulær effekt.

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Relevante danske behandlingsvejledninger

[Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer - 2014. Dansk Endokrinologisk Selskab \(DES\) og Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

### Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
30. august 2017	Høringsversion	3 ugers offentlig høring

### Specialistgruppe

Janne Unkerskov, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Michael Einar Røder, Overlæge, seniorforsker, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Mikkel Bring Christensen, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Ole Snorgaard, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Thomas Drivsholm, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Jens Peter Kroustrup, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning

Sten Lund, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

### 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.

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Referencer

1. Type 2 diabetes in adults: Management. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Updated 2017.
2. Crowley MJ., Diamantidis CJ., McDuffie JR., et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200.
3. Boussageon R., Supper I., Bejan-Angoulvant T., et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS medicine*. 2012;9(4):e1001204.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
5. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC approach study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):539-543.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
7. Mearns ES., Sobieraj DM., White CM., 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.
8. 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.

Denne side indeholder ingen kommentarer

9. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):535-542.
10. Simpson SH., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim AS., Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(1):43-51.
11. Azimova K., San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *The Ochsner journal*. 2014;14(4):616-32.
12. Thompson PL., Davis TM. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: New drugs in perspective. *Clin Ther*. 2016.
13. 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.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
15. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406.
16. Liao HW., Saver JL., Wu YL., Chen TH., Lee M., Oviagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(1):e013927.
17. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115-123.



Denne side indeholder ingen kommentarer

18. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2012;55(11):2929-2937.
19. Loke YK., Kwok CS., Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d1309.
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone clinical trial in macroVascular events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
21. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331.
22. 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.
23. Li L., Li S., Deng K., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i610.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
25. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.

Denne side indeholder ingen kommentarer

26. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, 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.
27. Zaccardi F., Webb DR., Htike ZZ., Youssef D., Khunti K., Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016.
28. Shyangdan DS., Uthman OA., Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(2):e009417.
29. Wu JH., Foote C., Blomster J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(5):411-9.
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334.
33. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (invokana, invokamet, invokamet XR).

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf>.

Denne side indeholder ingen kommentarer

34. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_Canagliflozin\\_20/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500221431.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500221431.pdf).

35. Htike ZZ., Zaccardi F., Papamargaritis D., Webb DR., Khunti K., Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-536.

36. Monami M., Zannoni S., Pala L., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017.

37. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257.

38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.

39. Freemantle N, Chou E, Frois C, 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.

40. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes.

[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). Updated 2013.

41. 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 .

Denne side indeholder ingen kommentarer

[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). Updated 2008.

42. 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.

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

44. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.

Peer Review Version



Denne side indeholder ingen kommentarer

## Bilag

### Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

#### Biguanider

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

##### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Metformin	Tabletter	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	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Glibenclamid	tabletter	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Tolbutamid	tabletter	1500 mg dagligt (1000-1500 mg)
Glipizid	tabletter	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid	tabletter	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid	tabletter	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid	tabletter	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	

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Glitazoner

3) Er pioglitazon rekommanderet til behandling af patienter med type 2-diabetes?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Pioglitazon	Tabletter	45 mg dagligt (15-45 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	
Frakturer	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

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

### Interventioner:

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

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Canagliflozin	Tabletter	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	Tabletter	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	Tabletter	25 mg dagligt (10-25 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	
Gentital infektion	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

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

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Dulaglutid	Injektionsvæske	1,5 mg 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid <i>ugentligt</i>	Injektionsvæske	2 mg 1 gang ugentligt
Exenatid <i>dagligt</i>	Injektionsvæske	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	Injektionsvæske	1,8 mg 1 gang dagligt (0,6-1,8 mg)
Lixisenatid	Injektionsvæske	20 µg dagligt (10-20 µg)

### 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	

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Basal insulin

- 7) Er basal insulin rekommenderet og ligeværdige ved behandling af patienter med type 2-diabetes?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin glargin 300E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin detemir (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin degludec (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Isophaninsulin (human)	Injektionsvæske	Individuel dosering

### 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	



Denne side indeholder ingen kommentarer

## Bialg 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

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 fuldtekst læsning, hvorfra 18 systematiske review blev udvalgt til besvarelse af de fokuseret spørgsmål. Yderligere 21 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.

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Habilitetserklæringer

[Janne Unkerskov](#)

[Michael Einar Røder](#)

[Mikkel Bring Christensen](#)

[Ole Snorgaard](#)

Thomas Drivsholm

[Jens Peter Kroustrup](#)

[Sten Lund](#)

Høringsversion

Denne side indeholder ingen kommentarer

*Høring: Den Nationale rekommandationsliste - baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes*

## Høringssvar fra Læger uden Sponsor

---

Netværket Læger uden Sponsor vil gerne takke for muligheden for at afgive høringssvar over notatet: *Den Nationale rekommandationsliste - baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes*.

### Generelt

Baggrundsnotatets titel er farmakologisk behandling af type 2-diabetes, men alle syv lægemiddelgrupper, som drøftes er blodsukkersænkende lægemidler. Andre vigtige lægemidler ved type 2-diabetes, fx statiner og blodtrykssænkende lægemidler, omtales ikke. Titlen bør derfor ændres til fx *"Baggrundsnotat for farmakologisk blodsukkersænkende behandling ved type 2-diabetes"*.

Det er et grundigt baggrundsnotat. Vi er meget tilfredse med, at forfatterne på nogle områder har valgt at fokusere på "hårde" patientrelevante effektmål, men der tages efter vores mening fortsat for meget hensyn til surrogatmål som HbA1c. Der er tiltagende evidens for, at sænkning af HbA1c ikke i sig selv reducerer mortalitet eller makrovaskulære komplikationer. En Cochraneanalyse over 28 kliniske forsøg med i alt 35.000 patienter kunne ikke dokumentere fordele med intensiv blodsukkersænkende behandling på totalmortalitet eller kardiovaskulær død. Effekten på mikrovaskulære komplikationer var tvivlsom, hvis man tog hensyn til mulige bias (1). Vi foreslår derfor at baggrundsnotatet bør tage udgangspunkt i kliniske endepunkter, som patienten kan mærke, ikke laboratorieværdier som HbA1c eller asymptomatisk hypoglykæmi.

Afsnittene **"Relevante patientværdier og patientpræferencer"** bør slettes, fordi de ikke omhandler patientværdier eller patientpræferencer (man har jo ikke spurgt patienterne). Fremstillingen virker meget ubalanceret til fordel for de dyrere stoffer, især SGLT-2-hæmmere og DPP-4-hæmmere. Her er nogle eksempler:

- a. Hvorfor formoder forfatterne, at patienter vil tillægge den øgede risiko for (asymptomisk) hypoglykæmi stor betydning ved behandling med SU-stoffer, men ikke ved behandling med GLP-1-receptoragonister eller insulinanaloger?
- b. Hvorfor tror forfatterne, at patienterne ikke vil tillægge en signifikant øget risiko for hjertesvigt og pankreatitis betydning ved behandling med DPP-4-hæmmere?
- c. Hvorfor tror forfatterne at patienterne ikke vil tillægge den betydeligt øgede risiko for genitale infektioner betydning ved behandling med SGLT-2-hæmmere? Og hvorfor formodes risikoen for atypisk ketoacidose at være uden betydning for patienterne?

I afsnittet om evidens for SGLT-2-hæmmere angives NNT for et fund som ikke var statistisk signifikant (mortalitet i CANVAS-studiet). Det er en praksis, som efter vores mening grænser til desinformation. I stedet kan man afbalanceret skrive: *"I CANVAS-studiet var der efter 2,4 år ikke signifikant bedre overlevelse med canagliflozin end med placebo, om end der sås en tendens i den retning"*.

Der er en ejendommelig asymmetri i brugen af numbers needed to treat (NNT) og numbers needed to harm (NNH) i beskrivelserne af SGLT-2-hæmmere og GLP-1-analoger. Mens der for gunstige fund angives NNT for flere år (så NNT bliver lav) angives bivirkninger som NNH over et år eller kun 6 måneder (så NNH bliver høj). Det er efter vores mening en uacceptabel praksis. Hvis fordele og ulemper skal præsenteres neutralt bør NNT og NNH angives for samme tidsenhed, alternativt både for den samlede opfølgningstid og pr. år.

Det virker inkonsekvent at forfatterne finder det klinisk relevant, at lixisenatid sænker HbA1c mellem 0,53 % og 0,66 % mindre end de andre præparater i gruppen GLP-1-analoger, når de ikke en gang nævner at DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere sænker HbA1c tilsvarende mindre end SU-stofferne gør. Hvis HbA1c-sænkningen er klinisk relevant i den ene lægemiddelgruppe, må den vel også være det når man sammenligner lægemiddelgrupper. Det er uforklarligt hvorfor forfatterne, når det gælder GLP-1-receptoragonister, foretrækker stærkere præparater med større HbA1c-sænkning og højere risiko for hypoglykæmi, mens de tilsyneladende foretrækker det ganske omvendte, når det gælder de perorale præparater.

Vi overgår nu til at kommentere de enkelte lægemiddelgrupper.

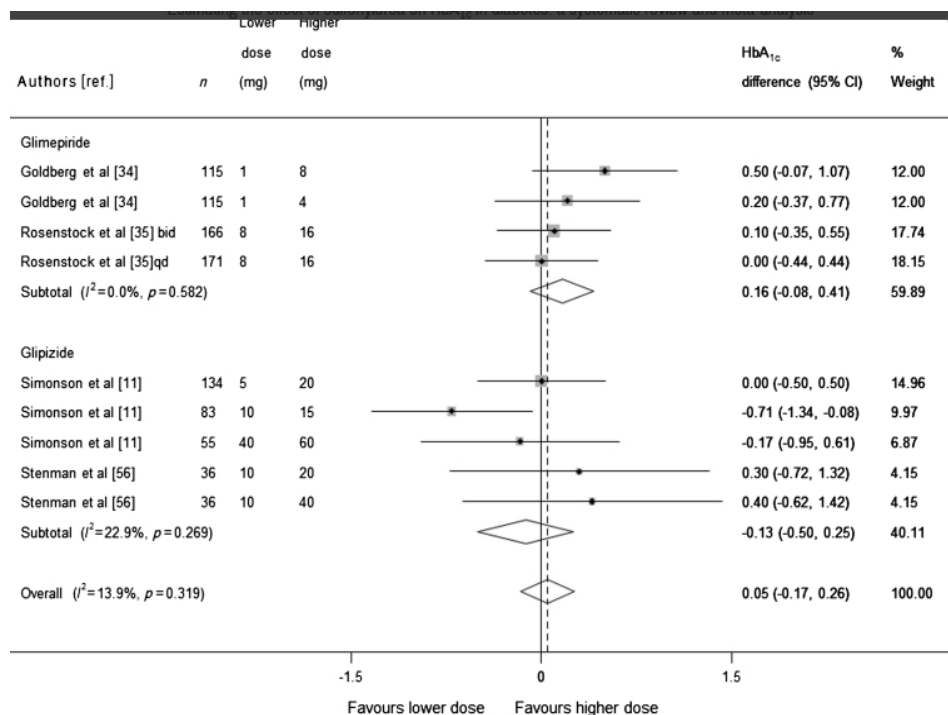
---

## Betacellestimulerende midler

Sulfonylurinstofferne (SU-stofferne) sænker ved standarddosering HbA1c mere end de andre omtalte perorale blodsukkersænkende midler (DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere). Det er derfor naturligt at også risikoen for bivirkninger som symptomatisk hypoglykæmi og vægtøgning er højere for SU-stofferne.

Det er imidlertid gammel viden, at næsten al blodsukkersænkende effekt kan opnås ved laveste dosistrin ved behandling med SU-stoffer. Hvis man øger dosis øger man primært risikoen for bivirkninger, hvilket typisk er sket i de RCT's hvor producenterne af DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere har sammenlignet deres præparater med SU-stoffer.

Det manglende rationale i dosisøgning er blevet bekræftet i en nylig metaanalyse. Heraf fremgår at der ikke er forskel i blodsukkersænkende effekt på 1 og 4 mg glimepirid eller 5 og 20 mg glipizid (2). Foreslået ækvipotent dosis i forhold til de andre præparatgrupper bør derfor reduceres, så det svarer til 1-2 mg glimepirid. Herved reduceres risikoen for hypoglykæmi og vægtøgning.



Figur 1. Mean difference in change in HbA<sub>1c</sub> of higher sulfonyleurea dose vs lower sulfonyleurea dose (boxes) and pooled estimates (diamonds) calculated by the random effects. Fra (2).

Ved en beskrivelse af SU-præparaternes fordele og ulemper bør også ADOPT-studiet nævnes. Her var risikoen for kardiovaskulær sygdom og hjertesvigt signifikant lavere ved behandling med glibemklamid (Glyburide) end ved behandling med metformin (3). Om end dette ikke var studiets primære endepunkt er det alligevel af interesse med tanke på, at tilsvarende positive fund ikke findes for DPP-4-hæmmere, SGLT-2-hæmmere GLP-1-receptoragonister eller insulin.

**Betacellestimulerende midler: De rekommanderede/ækvieffektive doser for SU-stofferne bør reduceres til svarende til 1-2 mg glimepirid. Ellers er vi enige i præparatvalget og rekommandationen.**

## Glitazoner

Med tanke på overrisikoen for især hjertesvigt og frakturer, som det også gøres rede for i baggrundsnotatet, mener vi at pioglitazon ikke bør rekommanderes – ikke en gang i særlige tilfælde. Der foreligger ikke dokumentation for gunstig effekt på for patienten relevante effektmål, som kan opveje relative risikoøgninger for hjertesvigt på 32 % og for frakturer på 52 %!

**Glitazoner: Vi mener, at pioglitazon ikke skal rekommanderes.**

## DPP-4-hæmmere

En for nyligt publiceret metaanalyse af 36 studier med i alt 54.000 patienter konkluderer, at DPP-4-hæmmere ikke har gunstig effekt på totalmortalitet, kardiovaskulær mortalitet, myokardieinfarkt, apopleksi



eller nyresvigt, mens der sås statistisk signifikant øget risiko for hjertesvigt og akut pankreatit (4). Efter vores mening kan den beskedne HbA1c-sænkning ikke opveje en øget risiko for hjertesvigt og pankreatitis.

**DPP-4-hæmmere: Vi mener, at sitagliptin og alogliptin kun skal rekommanderes i særlige tilfælde, mens de øvrige DPP-4-hæmmere ikke skal rekommanderes.**

## SGLT-2-hæmmere

SGLT-2-hæmmerne har en beskeden effekt på HbA1c men sænker blodtrykket (5), og mange mener at den observerede gunstige effekt på kardiovaskulær morbiditet er medieret via den blodtrykssænkende effekt. Det kunne derfor være relevant at sammenligne effekten på hårde endepunkter med andre blodtrykssænkende behandlingsmuligheder ved type 2-diabetes, fx ACE-hæmmere eller thiazid-diuretika.

Vi har under Generelt ovenfor kommenteret den ejendommelige asymmetri i tidsperioden ved brug af numbers needed to treat (NNT) og numbers needed to harm (NNH). Det bør korrigeres!

I afsnittet ”**Relevante patientværdier og patientpræferencer**” mener vi, at den betydeligt øgede risiko for genitale infektioner bør angives, ligesom at patienten bør informeres om symptomer på atypisk ketoacidose. Vi er dog enige i præparatvalget og rekommandationen.

**SGLT-2-hæmmere: Vi er enige i præparatvalget og rekommandationen.**

## GLP-1-receptoragonister

Vi har under Generelt ovenfor kommenteret det paradoksale i at en forskel i HbA1csænkning på godt 0,5 % tilskrives betydning for GLP1-analoger, men ikke nævnes i sammenligningen mellem de perorale præparater. Vi er enige i at dokumenteret effekt på totalmortalitet og kardiovaskulær mortalitet bør veje tungt i udvælgelsen af præparater, og derved også i at kun liraglutid bør rekommanderes.

**GLP-1-receptoragonister: Vi er enige i præparatvalget og rekommandationen.**

## Basal insuliner

Det fremgår af afsnittet *Hypoglykæmi*, at der ikke er dokumenteret statistisk signifikant forskel i symptomatisk hypoglykæmi mellem glargin 100E, glargin 300E og de øvrige basal-insuliner. Vi mener at det netop er risikoen for symptomatisk hypoglykæmi, som skal være afgørende for rekommandationen. Hypoglykæmi uden symptomer er en surrogatmarkør uden dokumenteret klinisk relevans.

Vi mener derfor at isophan-insulin bør rekommanderes fuldt ud på linje med insulinanalogerne uden en kommentar om at insulinanalogerne bør vælges til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende. Det er vel næppe asymptomatisk hypoglykæmi, som lægen/patienten finder ”afgørende”.

**Basal insuliner: Vi mener at isophan-insulin bør rekommanderes fuldt ud på linje med insulinanalogerne uden en kommentar om at insulinanalogerne bør vælges til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.**

## Referencer

- 1) Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3. [Link](#)
- 2) Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2013;56:973-84. [Link](#)
- 3) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43. [Link](#)
- 4) Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Diabetes Metab 2017;43:48-58. [Link](#)
- 5) Baker WL, Smyth LR, Riche DM et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Hypertens 2014 ;8:262-75. [Link](#)

Med venlig hilsen



Mats Lindberg  
Preben Holme

**For Læger uden Sponsor**

Dato: 14. September 2017

Til: Sundhedsstyrelsen, mail: [irf@sst.dk](mailto:irf@sst.dk)

Bodil Elbrønd, Medical Advisor, MD  
T: 0045 21467298  
E: [bodil.elbrond@merck.com](mailto:bodil.elbrond@merck.com)

## Bemærkninger til udkast til anbefalinger om farmakologisk behandling af type-2 diabetes

Vi vil gerne takke for modtagelse af høringsbrev af 30. august 2017 vedrørende anbefalinger om farmakologisk behandling af I forhold til DPP4-hæmmeren Januvia® (Sitagliptin) noterer vi relevansen af, at TECOS studiet er blevet nævnt – fordi dette CVOT studie vurderede den kardiovaskulære sikkerhed i 14.671 type-2 diabetikere (1).

I lighed med nærværende rekommendation viser TECOS, at tillæg af Januvia® til standardbehandling ikke øgede risikoen for Major Cardiovascular Events (MACEs) og ikke gav statistisk signifikant forsøget risiko for hjertesvigt; fund som også var gældende for de i studiet 3366 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (2).

Vi takker for det gode balancerede videnskabelige indhold, som vi bemærker i tråd med de norske guidelines for behandling af type-2 diabetes (3), idet der tages stilling til valg af præparat på baggrund af eksisterende eller manglende klinisk evidens, som f. eks. outcome studier.

Med venlig hilsen,  
Bodil Elbrønd  
Medical Advisor, MD  
MSD Danmark ApS  
Havneholmen 25, 1561 København V

(1). J. Green et al., NEJM July 2015; 373:3

(2). J.H. Cornel et al., Diabetes Care 2016; 39:2304-2310

(3). Norske guidelines: <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Diabetes.pdf>

**Fra:** [MOSV \(Marie-Louise Sveen\)](#)  
**Til:** [Simon Tarp](#)  
**Emne:** Vedr. Anbefalinger om farmakologisk behandling af type 2-diabetes  
**Dato:** 11. september 2017 10:37:37  
**Vedhæftede filer:** [Baggrundsnotat type 2 diabetes NRL - høringsversion \(2\) Novo Nordisk.pdf](#)

---

Kære Simon,

Mange tak for en behagelig samtale i sidste uge vedrørende jeres nye anbefalinger om farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

Som vi aftalte i telefonen, har vi gennemlæst jeres anbefaling og fremsender hermed vores kommentarer til indholdet (se også vedhæftede dokument):

1. Side 2, linje 3: Som nævnt i jeres indledning anvendes typisk mmol/mol som mål for HbA1c i stedet for procent. Dette kunne med fordel implementeres igennem hele anbefalingen.
2. Side 4, GLP1-RA: Den indledende sætning under kommentar feltet for både Dulaglutid, Exenatid ugentligt og Exenatid dagligt er lidt svær at forstå. Den kunne med fordel omformuleres til: "Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid pga. manglende data ikke har påvist langtidseffekter"?
3. Side 4, Basal Insuliner: I indledningen angives det, at der lægges vægt på CVOT. DEVOTE studiet påviser kardiovaskulære sikkerhedsdata for både Insulin Degludec og Glargin 100E. Med tanke på manglende kardiovaskulære sikkerhedsdata for isophaninsulin, kunne det måske være hensigtsmæssigt at denne blev placeret i afsnittet "rekommanderet i særlige tilfælde".
4. Side 17, afsnit om HbA1c og Vægt: Til information findes følgende head-2-head studier, som direkte sammenligner de forskellige GLP-1 RA i forhold til HbA1c sænkning og vægt: Liraglutid vs Lixisenatid (Nauck, Diabetes Care, 2016), Liraglutid vs Exenatid ugentlig (Buse, Lancet, 2013) og Liraglutid vs dulaglutid (Dungan, Lancet, 2014).
5. Side 18: Victoza har netop fået opdateret sit produktresumé hvilket indebærer at lægemidlet kan bruges ned til terminal nyrefunktions nedsættelse. Dette kunne være relevant at nævne.
6. Side 18, afsnit om relevante patientværdier og præferencer: Det angives af ekspert gruppen, at mange patienter vil have svært ved injektionsbehandling. Dog er dette ikke underbygget af referencer, og derfor uklart hvor denne opfattelse kommer fra.
7. Side 19, afsnit om virkningsmekanisme: Brugen af begreberne isophaninsulin og human-insulin kan med fordel harmoniseres i dette afsnit.
8. Side 20, afsnit om hypoglykæmi: Der er angivet at Insulin Degludec har en statistisk signifikant lavere risiko for alvorlig hypoglykæmi sammenlignet med Glargin 100E, og der er nævnt en NNT på 59. I den primære publikation på DEVOTE er angivet en NNT på 40.

Hvis vi kan hjælpe med at fremskaffe de nævnte supplerende studier, må du endelig lade os det vide. Derudover må du endelig sige til, hvis nogle af kommentarerne kræver yderligere forklaring eller uddybning.

Jeg ser meget frem til at høre tilbage fra dig.

Med venlig hilsen,

Marie-Louise Sveen

---

**Marie Louise Sveen**  
CMR Director  
Clinical, Medical & Regulatory  
Novo Nordisk Scandinavia AB

Region Denmark

Novo Nordisk A/S  
Copenhagen Towers, North Tower  
Ørestads Boulevard 108  
DK-2300 København S  
Denmark  
+45 4818 8736 (phone)  
+45 30798333 (mobile)

**Changing the future of urban diabetes**

Did you know that 2/3 of people with diabetes live in cities? [Find out more here](#)

This e-mail (including any attachments) is intended for the addressee(s) stated above only and may contain confidential information protected by law. You are hereby notified that any unauthorized reading, disclosure, copying or distribution of this e-mail or use of information contained herein is strictly prohibited and may violate rights to proprietary information. If you are not an intended recipient, please return this e-mail to the sender and delete it immediately hereafter. Thank you.

## Farmakologisk behandling af Type 2-diabetes [høringsversion]

### Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatsen for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt [Rådgivende Udvalg](#). NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Dette baggrundsnotat i den NRL vedrører farmakologisk 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, hvilket 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 den NRL. Rekommanderet 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 den NRL version 1.0 som kan tilgås [her](#).

Det er specialistgruppens vurdering, at start af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt, bør omfatte basal insulin og der er derfor ikke udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulin typer. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater, for hvilke der henvises til rekommandationerne for enkeltstofferne. Baggrundsnotatet omfatter syv forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- **Biguanider (metformin)**
- **β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)**
- **Glitazoner (pioglitazon)**
- **Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere**
- **Natrium-glukose ko-transportør 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. I de tilfælde hvor der er forskelle mellem lægemidler inden for en lægemiddelgruppe i forhold til kontraindikationer, vil disse være anført i tabellen over rekommandationer. For kontraindikationer relevant for hele lægemiddelgruppen vil de kun være anført i afsnittet ”kontraindikationer”.

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 antidiabetisk behandling). Der henvises til behandlingsvejledninger i forhold til den optimale kombination af antidiabetiske lægemidler, dog er uhensigtsmæssige kombinationer af antidiabetiske lægemidler anført under de enkelte lægemiddelgrupperes interaktionsafsnit.

## Oversigt over kommentarerne til Baggrundsnotat type 2 diabetes NRL - høringsversion (29082017)

---

Denne side indeholder ingen kommentarer

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 HbA1c %. For omregning til forskel i mmol/mol fra forskel i HbA1c % kan de præsenterede HbA1c % estimater ganges med 11. Fx svarer en forskel på -0,91% til en forskel på -10 mmol/mol.

Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne lagt vægt på, om der for det enkelte lægemiddel er udført såkaldte kardiovaskulære outcome-studier samt resultaterne af disse. 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.

Generelt 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.

## Rekommandationer

### Biguanider

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Metformin	2000 mg dagligt (1000-2000)	

### β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt 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 hypoglykæmi i forhold til de rekommanderet sulfonylurinstoffer. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnet.
Repaglinid	3 mg dagligt (1,5-16)	Videns- og erfaringsgrundlaget er begrænset i forhold til rekommanderet. Kan med fordel anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Tolbutamid	1500 mg dagligt (1000-1500)	Øget mortalitet i forhold til rekommanderede.
Glibenclamid	7 mg dagligt (3,5-15)	Øget mortalitet i forhold til rekommanderede.

### Glitazoner

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Pioglitazon	45 mg dagligt (15-45)	Grundet øget risiko for frakturer bør pioglitazon kun anvendes til patienter med lav risiko for frakturer.




Denne side indeholder ingen kommentarer

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

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Sitagliptin	100 mg dagligt	
Alogliptin	25 mg dagligt	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Vildagliptin	100 mg dagligt	Grundet manglende data i forhold til risiko for hjertesvigt bør vildagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Saxagliptin	5 mg dagligt	Bør ikke anvendes til patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme grundet øget risiko for hjertesvigt. Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.
Linagliptin	5 mg dagligt	Grundet manglende data i forhold til risiko for hjertesvigt bør linagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnede.




### Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Empagliflozin	25 mg dagligt (10-25 mg)	
Canagliflozin	300 mg dagligt (100-300 mg)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dapagliflozin	10 mg dagligt (5-10 mg)	Kan anvendes i tilfælde hvor de rekommanderede ikke er egnede grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med empagliflozin og canagliflozin.


Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:44:11

OBS: FDA har udsendt særlig advarsel gældende for Canagliflozin og Dapagliflozin pga øget risiko for akut nyreinsufficiens og urinvejsinfektion. For Canagliflozin er der fortsat FDA advarsel om øget risiko for amputationer.

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

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Liraglutid	1,8 mg dagligt	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dulaglutid	1,5 mg ugentligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. Fx patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. 
Exenatid <i>ugentligt</i>	2 mg ugentligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. Fx patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. For patienter som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist, vil exenatid ugentligt være et oplagt valg grundet lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister. 
Exenatid <i>dagligt</i>	10 µg 2 gange dagligt	Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet grundet manglende data i forhold til gavnlige langtidseffekter som fundet med liraglutid. 
Lixisenatid	20 µg dagligt	Grundet en lavere effekt på HbA1c i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister bør lixisenatid ikke være førstevalget. Lixisenatid har vist neutral kardiovaskulær effekt, hvilket kan indgå i overvejelserne, når der skal vælges blandt GLP-1 receptoragonister "rekommanderet i særlige tilfælde". For patienter som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist, vil lixisenatid være et relevant valg grundet lavere risiko for gastrointestinale bivirkninger i forhold til flere af de øvrige GLP-1 receptoragonister.

## Basal insuliner

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Insulin glargin <i>100E</i>	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende. 
Insulin glargin <i>300E</i>	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Insulin degludec	Individuel	Vælges frem for isophaninsulin til patienter, hvor risikoen for hypoglykæmi er afgørende.
Isophaninsulin	Individuel	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Insulin detemir	Individuel	Kan anvendes i tilfælde, hvor de rekommanderede ikke er egnet grundet manglende data i forhold til den kardiovaskulære risiko.

## Side: 4

- 
- Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:47:20  
Den indledende sætning under kommentar feltet for både Dulaglutid, Exenatid ugentligt og Exenatid dagligt er lidt svær at forstå. Den kunne med fordel omformuleres til: "Kan anvendes i tilfælde, hvor liraglutid pga manglende data ikke har påvist    langtidseffekter"
- 
- Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:47:52  
Venligst se kommentar under Dulaglutid på samme side
- 
- Nummer: 3      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:48:01  
Venligst se kommentar under Dulaglutid på samme side
- 
- Nummer: 4      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:50:00  
Det kan fremhæves at Insulin Degludec har påvist signifikant lavere risiko for alvorlig og natlig hypoglykæmi sammenlignet med Glargin U100.

## Indholdsfortegnelse

Indledning .....	1
Rekommandationer .....	2
Emneafgrænsning .....	5
Biguanider (metformin) .....	6
β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer) .....	8
Glitazoner (pioglitazon) .....	10
Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere .....	12
Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere .....	14
Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister .....	16
Basal insuliner .....	19
Relevante danske behandlingsvejledninger .....	22
Ændringslog .....	22
Specialistgruppe .....	22
Juridiske forhold .....	22
Referencer .....	23
Bilag .....	29
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål .....	29
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag .....	33
Habilitetserklæringer .....	34

## Emneafgrænsning

### Patientgruppe

Dette baggrundsnotat, i den NRL, omfatter patienter med type 2-diabetes, hvor den farmakologiske behandling iværksættes og varetages i almen praksis. Det betyder, at patienter med fx nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens ikke er omfattet.

### Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter syv forskellige lægemiddelgrupper: Biguanider (metformin), β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer), Glitazoner (pioglitazon), Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere, Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere, Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister og Basal insuliner. Acarbose er ikke medtaget, da dette ikke har været markedsført i Danmark siden juni 2016. Baggrundsnotatet omfatter ikke kombinationspræparater.

Denne side indeholder ingen kommentarer

Evidensgrundlaget for 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 antidiabetisk behandling).

Det er specialistgruppens vurdering, at start af insulinbehandling til patienter med type 2-diabetes i almen praksis, som udgangspunkt, kun bør omfatte basal insulin og der er derfor udarbejdet rekommandationer for de øvrige insulin typer.

## Biguanider (metformin)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Metformin	Tabletter	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 metformin hæmmer glukoseoptagelsen fra tarmen. Metformin elimineres uomdannet renalt.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Sammenlignet med placebo gav metformin en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c ved 3 md, 6 md, 12 md, (-0,91%, -1,04%, -0,83% henholdsvis)<sup>1</sup>.

#### Hypoglykæmi

Det kan ikke udelukkes at metformin øger risikoen for hypoglykæmi (hazard ratio [HR] = 1,50 [0,95 til 2,33])<sup>1</sup>.

#### Ophør af behandling

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) ved studieafslutning var statistisk signifikant øget ved behandling med metformin i forhold til placebo (HR = 1,46 [1,11 til 1,93]), dog var ophør med behandling samlet set ved studieafslutning mindre blandt de metforminbehandlede, hvilket formodentlig skyldes et stort frafald blandt de placebobehandlede, grundet manglende effekt (HR = 0,67 [0,57 til 0,79])<sup>1</sup>.

#### Vægt

Efter 12 måneders behandling blev der fundet en ikke-statistisk signifikant vægtændring på -2,52 kg (-8,90 til 3,85), efter 24 måneder var vægttabet statistisk signifikant med en ændring på -3,76 kg (-5,34 til -2,19), samlet set vil de færreste opnå et klinisk betydende vægttab (arbitrært sat til 5 kg/5% af kropsvægt) med metformin<sup>1</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at metformin ikke medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være vigtigt.

#### Senkomplikationer og mortalitet

For patienter med hjertesvigt eller patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion blev der i en metaanalyse af observationelle studier fundet en reduceret mortalitet sammenlignet med andre behandlingsregimer, hvor metformin ikke indgik<sup>2</sup>. Senkomplikationer til diabetes er delvist belyst i et systematisk review med metaanalyse, hvor der ikke findes en overbevisende reduktion ud fra randomiserede



## Side: 6

---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:50:25  
Indsætte "at"

---

Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:51:02  
Eventuelt bruge "højere" fremfor "øget"

studier<sup>3</sup>. Metaanalysen omfatter blandt andet United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) studiet, hvor en mindre subpopulation af overvægtige patienter blev randomiseret til metformin (n = 342) eller diætbehandling (n = 411) i op til 10 år<sup>4</sup> samt Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional (COSMIC) studiet, hvor patienterne blev randomiseret til metformin (n = 7.227) eller standardbehandling (n = 1.505) i ét år<sup>5</sup>. I UKPDS studiet blev der fundet en statistisk signifikant lavere dødelighed blandt de metforminbehandlede (15%) sammenlignet med de diætbehandlede (22%) (RR = 0,64 [0,45 til 0,91]) svarende til en NNT på 14 (8 til 64) ved 10 års behandling<sup>4</sup>. Dette resultat blev genfundet i 10 års opfølgningen på UKPDS<sup>6</sup>. I COSMIC studiet blev der fundet en ikke-statistisk signifikant forskel i dødelighed (p=0,596) mellem metforminbehandlede (1,1%) og standardbehandlede patienter (1,3%)<sup>5</sup>. Samlet set er den tilgængelige viden om metformins påvirkning af senkomplikationer og mortalitet begrænset, men peger på en gavnlig effekt på den kardiovaskulære risiko.

### **Kontraindikationer**

- Kronisk nyreinsufficiens (eGFR<30 ml/min)
- Tilstande med risiko for akut nyreskade og laktacidose inkl. akut svær sygdom, alvorlige infektioner, større operationer samt undersøgelser med røntgenkontrast etc.

### **Interaktioner**

Lægemidler, der nedsætter den renale clearance fx NSAID bør undgås.

### **Graviditet og amning**

Metformin er blevet anvendt til >1000 kvinder med polycystisk ovariesyndrom forud for og under graviditet. Der er ikke påvist en overhyppighed af uønsket forsterpåvirkning, men behandlingen er en specialstopgave. Kan om nødvendigt anvendes under amning, da den relative vægtjusterede dosis, som barnet får gennem modermælken er <1%.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Ingen relevante.

### **Sammenfatning og rekommandationer**

Metformin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og er vægtneutral eller let vægtreducerende. Trods der ikke kunne udelukkes en øget risiko for hypoglykæmi har specialistgruppen vurderet, at resultatet ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemgåede litteratur, været muligt at belyse risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering at metformin ikke øger risikoen for alvorlig hypoglykæmi. Der er begrænset evidens i forhold til mortalitet og diabetiske senkomplikationer, som dog peger på en positiv effekt. Specialistgruppen har vurderet, at metforminbehandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med type 2-diabetes i forhold til ingen farmakologisk behandling.

Denne side indeholder ingen kommentarer

## β-cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer)

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Glibenclamid (SU)	tabletter	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Tolbutamid (SU)	tabletter	1500 mg dagligt (1000-1500 mg)
Glipizid (SU)	tabletter	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid (SU)	tabletter	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid (SU)	tabletter	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid (M)	tabletter	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 og netværksmetaanalyse, hvor antidiabetiske lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c for de 5 undersøgte β-cellestimulerende midler i kombination med metformin i forhold til metformin alene (tolbutamid blev ikke undersøgt)<sup>7</sup>. Trods statistisk signifikant lidt større effekt af glimepirid sammenlignet med glipizid (-0,18% [-0,33 til -0,02]) var forskellen ikke klinisk relevant. Øvrige sammenligninger mellem stofferne indikerede ingen klinisk relevante forskelle på sænkning af HbA1c<sup>7</sup>.


#### Hypoglykæmi

I tillæg til metformin var der ved behandling med de tre undersøgte sulfonylurinstoffer (tolbutamid og glibenclamid blev ikke undersøgt) en statistisk signifikant øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med metformin alene (RR: 4,00 til 11,67), og det kunne ikke udelukkes, at repaglinid ligeledes havde en forøget risiko, trods estimatet ikke var statistisk signifikant (RR = 18,9 [0,9 til 398,9])<sup>7</sup>. Et andet systematisk netværksmetaanalyse, som sammenlignede sulfonylurinstoffer i tillæg til metformin med metformin alene, fandt at sandsynligheden for hypoglykæmi var statistisk signifikant højere for glibenclamid, gliclazid og glimepirid (OR: 7,25 til 13,29), og det kunne ikke udelukkes, at gliclazid ligeledes havde en højere sandsynlighed, trods estimatet ikke var statistisk signifikant (OR = 2,91 [0,87 til 9,93]) (tolbutamid blev ikke undersøgt)<sup>8</sup>.


Glipizid havde en statistisk signifikant højere risiko for hypoglykæmi i forhold til glimepirid (RR = 2,92 [1,01 til 8,42]), og netværksmetaanalysen fandt samtidig ingen statistisk signifikant forskel mellem de øvrige tre evaluerede β-cellestimulerende midler (tolbutamid og glibenclamid blev ikke undersøgt)<sup>7</sup>. Et andet systematisk netværksmetaanalyse fandt at sandsynligheden for hypoglykæmiske tilfælde var statistisk signifikant lavere for gliclazid i forhold til glipizid (OR = 0,22 [0,05 til 0,96]) samt ingen statistisk signifikant forskel for de øvrige sammenligninger (tolbutamid og repaglinid blev ikke undersøgt)<sup>8</sup>. Det systematiske review<sup>8</sup> inkluderer ét randomiserede studie hvor to sulfonylurinstoffer sammenlignes direkte (The European GUIDE study)<sup>9</sup>. I GUIDE studiet, hvor gliclazid og glimepirid blev sammenlignet, blev der fundet statistisk signifikant færre tilfælde af symptomatisk/asymptomatisk hypoglykæmi (blodsukker < 3

## Side: 8

---

 Nummer: 1    Forfatter: ANBF    Emne: Sticky Note    Dato: 04-09-2017 17:54:26  
Indsæt "review"

---

 Nummer: 2    Forfatter: ANBF    Emne: Sticky Note    Dato: 04-09-2017 17:54:48  
Indsæt "review"

---

mmol/L) med gliclazid (3,7%) i forhold til glimepirid (8,9%). Denne forskel blev dog ikke genfundet i føromtalt netværksmetaanalyser<sup>7,8</sup>.

#### *Ophør af behandling*

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

#### *Vægt*

$\beta$ -cellestimulerende midler (tolbutamid kunne ikke belyses) gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant vægtøgning mellem 1,2 og 3,3 kg i forhold til metformin alene<sup>7</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at stofferne medfører en mindre vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være betydende i behandlingen. Der synes ikke at være klinisk relevante forskelle mellem stofferne i forhold til vægt, trods gliclazid gav statistisk signifikant lavere vægtøgning end repaglinid, glimepirid og glipizid på mellem 1,0 og 2,1 kg<sup>7</sup>.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review, som inkluderede både randomiserede og observationelle studier, fandt at gliclazid og glimepirid var forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer<sup>10</sup>. Et systematisk review fra 2014 fandt, at viden om repaglinid og mortalitet var begrænset<sup>11</sup>. Et systematisk review henviser til 2 relevante randomiserede studier, UKPDS 33 og ADVANCE<sup>12</sup>. UKPDS 33 finder, at glibenclamid ikke har statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) efter 10 års behandling<sup>13</sup>. I ADVANCE studiet fandt man, at gliclazid (i tillæg til øvrig antidiabetisk behandling) ikke havde statistisk signifikant effekt på makrovaskulære senkomplikationer eller dødelighed sammenlignet med placebo efter 5 års behandling, til trods for, at det glykæmiske behandlingsmål i gliclazid gruppen (HbA1c:  $\leq 6,5\%$ ) var lavere end i placebogruppen (HbA1c:  $\sim 6,5$  til  $7,5\%$ )<sup>14</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 [0,15 til 0,83])<sup>15</sup>.

#### **Kontraindikationer**

- Sulfonylurinstoffer er kontraindicerede ved svært nedsat nyrefunktion og/eller leverfunktion, hvorimod repaglinid kun er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion.
- Svær akut sygdom eller operationer.

#### **Interaktioner**

- Lægemedler som øger effekten af sulfonylurinstoffer og repaglinid inkluderer warfarin, gemfibrozil, sulfamethoxazol/trimethoprim, ACE-hæmmere, fluconazol og ranitidin.
- Lægemedler som nedsætter effekten af sulfonylurinstoffer inkluderer diuretika, barbiturater og rifampicin.
- Sulfonylurinstoffer må ikke kombineres med repaglinid grundet øget risiko for hypoglykæmi.
- $\beta$ -cellestimulerende midler bør kun i særlige tilfælde kombineres med insulin grundet øget risiko for hypoglykæmi.

#### **Graviditet og amning**

Anvendelse af sulfonylurinstoffer eller repaglinid under graviditet eller amning er en specialisstopgave. Der er en vis erfaring med behandling under graviditet primært med glibenclamid, hvor der i et randomiseret

## Side: 9

---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:56:41

Foreslå at indsætte de faktisk opnåede værdier: I intensiv gruppen hvor 90% af patienterne fik gliclazid var end-of-trial mean HbA1c 6.5% vs 7.2% i standard gruppen.

studie (n = 200 med gestationel diabetes fra 11. gestationsuge) ikke er fundet tegn på uønsket fosterpåvirkning. I en lille undersøgelse (n=8) kunne glibenclamid og glipizid ikke måles i brystmælk efter maternelt indtag.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

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

### Sammenfatning og rekommandationer

$\beta$ -cellestimulerende midler giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men påvirker samtidig vægten i en negativ retning og øger risikoen for hypoglykæmi. Gliclazid og glimepirid er forbundet med en lavere dødelighed end de øvrige sulfonylurinstoffer. Vidensgrundlaget for repaglinid er begrænset i forhold til de rekommanderede sulfonylurinstoffer. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af gliclazid eller glimepirid til eksisterende antidiabetisk behandling, hvor insulin 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 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. Tolbutamid og glibenclamid er ikke rekommanderet på grund af øget risiko for mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

## Glitazoner (pioglitazon)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Pioglitazon	Tabletter	45 mg dagligt (15-45 mg)

### Virkningsmekanisme

Glitazonerne (pioglitazon) øger insulins effekt (insulinfølsomheden) i lever, fedt- og muskelvæv.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse, hvor antidiabetiske lægemidler i kombination med metformin blev evalueret, fandt et statistisk signifikant og klinisk relevant fald i HbA1c for pioglitazon i kombination med metformin i forhold til metformin alene (-0,69% [-0,55 til -0,83])<sup>7</sup>.

#### Vægt

Samme review fandt, at pioglitazon gav en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægtøgning (2,06 kg [1,31 til 2,81])<sup>7</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at pioglitazon medfører en vægtøgning samt en ændret fedtfordeling (tendens til øget subkutan fedt og reduceret intraabdominalt fedt), hvilket for mange patienter vil være betydende i behandlingen.

#### Hypoglykæmi

En øget risiko for hypoglykæmi kunne ikke udelukkes trods estimatet ikke var statistisk signifikant (RR = 1,28 [0,25 til 6,48])<sup>7</sup>.



## Side: 10

---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:57:57  
Det er lidt usikkert hvad "eksisterende behandling" dækker over? Kunne med fordel forklares tydeligere.

---

Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:58:59  
Foreslår at slette "risiko for" så der står at Tolbutamid og glibenclamid er ikke anbefaleret på grund af øget mortalitet i forhold til gliclazid og glimepirid.

---

Nummer: 3      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 17:59:24  
Indsæt "til"

### *Ophør af behandling*

Ophør med behandling grundet bivirkninger (~ adverse events) ved studieafslutning var statistisk signifikant øget for pioglitazon i forhold til placebo (HR = 1,61 [1,15 til 2,25]), dog var ophør med behandling samlet set ved studieafslutning statistisk signifikant lavere for pioglitazon i forhold til placebo (HR = 0,69 [0,56 til 0,85])<sup>1</sup>.

### *Frakturer*

Et systematisk review og metaanalyse fandt en 52% øget risiko for frakturer (RR = 1,52 [1,17 til 1,99]) svarende til en NNH på 52 (28 til 160) for 5 års behandling (baseret på en 3,7% risiko i placebogruppen)<sup>16</sup>. Reviewet citerer en metaanalyse fra 2014 som fandt, at pioglitazon statistisk signifikant øgede sandsynligheden for frakturer hos kvinder (OR = 1,73 [1,18 til 2,55]), hvorimod sandsynligheden hos mænd ikke var øget (OR=0,85 [0,57 til 1,26])<sup>17</sup>. Reviewet citerer samtidig et registerstudie af 37.479 personer, som genfinder en øget frakturrisiko, men ikke finder en kønsforskel<sup>18</sup>. Specialistgruppen vurderer det lidt sandsynligt, at pioglitazons knoglebivirkninger er kønsafhængige og mener i lighed med NICE, at der skal udvises særlig forsigtighed i forhold til patienter med høj frakturrisiko (hvilket primært er kvinder)<sup>1</sup>.

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Glitazoner som gruppe (dvs. inklusiv det nu afregistrerede rosiglitazon) er forbundet med en forøget risiko for hjertesvigt. Et systematisk review af observationelle studier, som direkte sammenligner rosiglitazon og pioglitazon finder, at der ved behandling med rosiglitazon er en statistisk signifikant højere sandsynlighed for hjertesvigt i forhold til pioglitazon (OR= 1,22 [1,14 til 1,31])<sup>19</sup>. Et systematisk review finder, at pioglitazon øger risikoen for hjertesvigt med 32% (RR = 1,32 [1,14 til 1,54]) svarende til en NNH på 61 (36 til 139)<sup>16</sup>. Metaanalysens estimat er primært drevet af PROactive studiet, med en opfølgningstid på 3 år, fra 2005 af mere end 5.000 diabetespatienter med tidligere hjerte-karsygdom<sup>20</sup>. Metaanalysen omfatter derudover også det nylige IRIS studie, med en opfølgningstid på 5 år, af 3.876 patienter med prædiabetes og kardiovaskulær sygdom uden hjertesvigt, som ikke fandt en øget risiko for hjertesvigt (RR=1,04 [0,76 til 1,43])<sup>21</sup>. Hos patienter med type 2-diabetes gav pioglitazon en ikke statistisk signifikant risikoreduktion på 20% for myokardieinfarkt (RR = 0,80 [0,62 til 1,03]), og synes ikke at påvirke dødelighed blandt patienter med prædiabetes eller type 2-diabetes (RR= 0,93 [0,80 til 1,09])<sup>16</sup>. Ud fra den udvalgte litteratur var det ikke muligt at belyse pioglitazon's påvirkning af senkomplikationer.

### **Kontraindikationer**

- Anamnese med hjerteinsufficiens (NYHA-klasse I til IV)
- Nedsat leverfunktion
- Diabetisk ketoacidose
- Anamnese med blærecancer
- Ikke-udredt makroskopisk hæmaturi

### **Interaktioner**

Samtidig brug af NSAID kan medføre ødemer. Samtidig brug af gemfibrozil øger koncentrationen af pioglitazon kraftigt og skal medføre halvering af pioglitazondosis. Pioglitazon bør som hovedregel seponeres ved insulinbehandling.

### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.



### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Mange patienter vil tillægge den vægtøgende effekt og den øgede risiko for frakturer af behandling med pioglitazon stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling.

### Sammenfatning og rekommandationer

Pioglitazon giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men påvirker vægten i en negativ retning, og øger risikoen for frakturer. Pioglitazon er kontraindiceret til patienter med hjertesvigt. Trods begrænset evidens i forhold til diabetiske senkomplikationer og mortalitet peger denne dog på en beskedent gavnlig effekt. Til patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes uden hjertesvigt har specialistgruppen vurderet, at det er usikkert, om tillæg af pioglitazon til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter i forhold til eksisterende behandling grundet øget risiko for frakturer og vægtstigning. Pioglitazon har en særlig plads i behandlingen af nonalkoholisk steatohepatitis (NASH) og svær insulinresistens, men da dette er en specialistopgave, har det ikke haft betydning for den endelige rekommandation.

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

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

### Virkningsmekanisme

Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere virker ved at hæmme nedbrydningen af kroppens eget GLP-1 hormon, og øger derved effekten af GLP-1. Det drejer sig primært om at øge insulinfrigivelse og nedsætte glukagonfrigivelse efter et måltid, hvilket hos patienter med type 2-diabetes medfører en sænkning af blodsukkeret.

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Sammenlignet med metformin alene gav de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c (-0,5% til -0,7%)<sup>7,22</sup>. Netværksmetaanalyser finder at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de fem DPP-4 hæmmere<sup>1,7</sup>.

#### Hypoglykæmi

For de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin var risikoen for hypoglykæmi ikke statistisk signifikant forskellig fra metformin alene<sup>7,22</sup>. Vildagliptin gav statistisk signifikant flere hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med saxagliptin (HR 12,66 [1,79 til 89,4])<sup>1</sup>. Dette fund kunne dog ikke genfindes i en anden netværksmetaanalyse<sup>7</sup>.

---

Nummer: 1    Forfatter: ANBF    Emne: Sticky Note    Dato: 04-09-2017 18:02:28  
Måske mere tydeligt at skrive at det medfører vægtægning, da det ellers potentielt kan misforståes.



### *Ophør af behandling*

For ophør med behandling grundet bivirkninger (~adverse events) og ophør med behandling samlet set blev der ikke fundet forskel mellem de fire undersøgte DPP-4 hæmmere (alogliptin blev ikke undersøgt)<sup>1</sup>.

### *Vægt*

I forhold til metformin alene påvirker de fem DPP-4 hæmmere i kombination med metformin ikke vægten betydeligt<sup>7,22</sup>. For ændringer i vægt blev der ikke fundet kliniske relevante forskelle de 5 DPP-4 hæmmere imellem<sup>1,7</sup>.

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review og metaanalyse fandt, at ingen af de fem DPP-4 hæmmere statistisk signifikant øgede risikoen for hjertesvigt i patienter uden kardiovaskulær sygdom<sup>23</sup>. Resultaterne var baseret på randomiserede studier, hvor formålet ikke var at undersøge stoffernes kardiovaskulære risikoprofil, og som det fremhæves i reviewet, var tiltroen til estimerne begrænset grundet brede konfidensintervaller samt længden af opfølgningstiden i de inkluderet studier<sup>23</sup>. Reviewet omfatter også en samlet analyse af DPP-4 hæmmers risiko for at medføre hospitalsindlæggelse grundet hjertesvigt, hvor der henvises til tre store randomiserede studier i patienter med kardiovaskulære sygdomme eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme<sup>23</sup>. Saxagliptin, SAVOR-TIMI 53, studiet (n= 16.492) fandt en statistisk signifikant øget risiko for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme (hazard ratio = 1,27 [1,07 til 1,51])<sup>24</sup>. Reviewet<sup>23</sup> henviser også til et stort sitagliptin studie (14.671 patienter) hos patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (TECOS)<sup>25</sup> samt et stort alogliptin studie (5.380 patienter) hos patienter med nyligt akut koronart syndrom (EXAMINE)<sup>26</sup>, hvor der i begge studier ikke blev fundet statistisk signifikant forøget risiko for hjertesvigt.  
Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig viden om vildagliptin og linagliptin med hensyn til kardiovaskulær risikoprofil inklusiv risikoen for hjertesvigt. Et systematisk review henviser til to igangværende (upublicerede) kardiovaskulære effektstudier for linagliptin (CAROLINA og CARMELINA) samt ingen for vildagliptin<sup>12</sup>. Ud fra de tre nævnte kardiovaskulære effektstudier finder man, at de tre DPP-4 hæmmere har en neutral effekt på mortalitet.

### **Kontraindikationer**

Aktiv pancreatitis.

### **Interaktioner**

Ingen relevante. Dog bør DPP-4 hæmmer og GLP-1 receptagonister ikke anvendes samtidigt da kombinationen ikke er undersøgt og den additive effekt formodes at være beskednen.

### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Ingen relevante.

### **Sammenfatning og rekommandationer**

DPP-4-hæmmere giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og påvirker ikke vægten. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af sitagliptin eller alogliptin til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling. Specialistgruppen har lagt vægt på, at saxagliptin er forbundet med en større risiko for hjertesvigt hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme,

## Side: 13

---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:04:16

Bemærk at FDA har tilføjet en advarsel om potentielt øget risiko for hjertesvigt i produktinformationen på samtlige præparater indeholdende DPP4-i (inklusive kombinationsprodukter)

Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:06:55

Det bør bemærkes at der ikke findes kardiovaskulære sikkerhedsdata på vildagliptin, hvorfor stoffet ikke har opnået markedsføringstilladelse i USA. Et pilot studie, der kun har været offentliggjort som en oral præsentation på Heart Failure Congress 2013 (<http://www.medscape.com/viewarticle/804836>) viste øget dødelighed med vildagliptin sammenlignet med placebo.

hvilket ikke er tilfældet for sitagliptin og alogliptin. Derfor bør saxagliptin kun anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin eller alogliptin ikke er egnet og kun til patienter uden kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer for vaskulære sygdomme. I forhold til vildagliptin og linagliptin har specialistgruppen lagt vægt på, at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier, og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor sitagliptin eller alogliptin ikke er egnet.


## Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Canagliflozin	Tabletter	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	Tabletter	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	Tabletter	25 mg dagligt (10-25 mg)

### Virkningsmekanisme

Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere virker ved at øge udskillelsen af glukose i urinen.

 Enzymet SGLT-2, som findes i nyrenes tubulusceller, sørger normalt for, at glukose reabsorberes, og hæmning medfører dermed, at glukose tabes i urinen.

### Evidensgennemgang

#### *HbA1c*

De tre SGLT-2-hæmmere gav en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c efter 6 måneders behandling (-0,5 til -0,9%)<sup>27,28</sup>. En netværksmetaanalyse finder efter 6 måneders behandling en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant større reduktion af HbA1c ved canagliflozin sammenlignet med dapagliflozin og empagliflozin (-0,21% [-0,33 til -0,88]; -0,20% [-0,33 til -0,08] henholdsvis)<sup>27</sup>, hvilket dog ikke kunne genfindes i en anden netværksmetaanalyse<sup>28</sup>.

#### *Hypoglykæmi*

Risikoen for hypoglykæmi i forhold til placebo var lav for samtlige SGLT-2 hæmmere, og der blev ikke identificeret forskel mellem stofferne<sup>7</sup>.

#### *Ophør af behandling*

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

#### *Vægt*

For ændringer i vægt blev der for samtlige stoffer fundet et statistisk signifikant men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 2,0 til 2,5 kg i forhold til placebo<sup>27,28</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at et vægttab af den størrelse for mange patienter vil være vigtigt i behandlingen. Stofferne var ikke statistisk signifikant forskellige i forhold til ændring i vægt<sup>27,28</sup>.

#### *Genital infektion*

Samtlige SGLT-2 hæmmere var forbundet med en betydelig øget risiko for genitale (svampe) infektioner i forhold til placebo<sup>7,27,29</sup>. Der var dog ikke grundlag for at differentiere stofferne mht. risiko for genital infektionsrisiko<sup>7,27</sup>.



---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:09:08  
SGLT-2 er ikke et enzym. Kan med fordel erstattes af "Transportøren...."

---

### Senkomplikationer og mortalitet

Et systematisk review opsummerede den tilgængelige viden om SGLT-2 hæmmere og kardiovaskulære hændelser og død i en metaanalyse<sup>29</sup>. Metaanalysen fandt, at total dødelighed var reduceret med 29% (RR = 0,71 [0,61 til 0,83]). Dette resultat var primært drevet af et stort kardiovaskulært studie med empagliflozin i patienter med etableret kardiovaskulær sygdom (EMPA-REG OUTCOME Study), som selvstændig viste statistisk signifikant bedre overlevelse af empagliflozin sammenlignet med placebo (HR=0,68 [0,57 til 0,82])<sup>30</sup>. I studiet, med en median observationstid på 3 år, døde 79 ud af 2.342 patienter i empagliflozin 25 mg gruppen og 119 ud af 2.333 patienter i placebogruppen svarende til en NNT på 58 (35 til 174) for at forebygge et dødsfald efter 3 års behandling<sup>30</sup>. Det systematiske review henviser til tre relevante canagliflozin studier, hvor resultaterne fra to af dem nyligt er publiceret (CANVAS og CANVAS-R)<sup>31</sup>. Det tredje canagliflozin studie (CREDENCE) i patienter med kronisk nyresygdom, forventes afsluttet i løbet af 2019. Reviewet henviser også til et dapagliflozin studie (DECLARE-TIMI58), som forventes afsluttet i løbet af 2019. I CANVAS studierne samlet, blev der fundet en ikke-statistisk signifikant bedre overlevelse med canagliflozin sammenlignet med placebo i patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor (HR= 0,87 [0,74 til 1,01])<sup>31</sup>. I studiet, med en median observationstid på 2,4 år, døde 400 ud af 5.795 (6,9%) patienter i canagliflozin gruppen og 281 ud af 4.347 (6,5%) patienter i placebogruppen svarende til en NNT på 228 (71 til ∞) for at forebygge et dødsfald efter 2,4 års behandling<sup>31</sup>. Både canagliflozin og empagliflozin har vist statistisk signifikant gavnlig effekt i forhold til placebo for det sammensatte kardiovaskulære effektmål (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slagtilfælde)<sup>30,31</sup>.

Opgørelser fra EMPA-REG OUTCOME studiet har vist, at empagliflozin er forbundet med en statistisk signifikant lavere risiko for udvikling af klinisk relevante nyrerelateret hændelser (sammensat outcome af fordobling af kreatinin, dialyse eller nyrerelateret død) sammenlignet med placebo (HR=0,54 [0,40 til 0,75])<sup>32</sup>. I 81 ud af 4.645 (1,7%) patienter i empagliflozin gruppen og 71 ud af 2.323 (3,1%) i placebogruppen indtraf det sammensatte nyrerelateret outcome svarende til en NNT på 76 (47 til 193) efter 3 års behandling<sup>32</sup>. Et lignende outcome er opgjort for canagliflozin i CANVAS studierne (40% reduktion i eGFR, dialyse eller nyrerelateret død), hvor der blev fundet en statistisk signifikant lavere risiko (HR= 0,60 [0,47 til 0,77]) baseret på 124 personer ud af 5.795 (2,1%) med hændelsen i canagliflozin og 125 ud af 4.347 (2,9%) i placebo gruppen svarende til en NNT på 136 (74 til 871) efter 2,4 års behandling<sup>31</sup>.

I forhold til senkomplikationer blev der i CANVAS studierne bemærket en statistisk signifikant højere incidens af amputationer i canagliflozin gruppen (6,3 per 1.000 patientår) sammenlignet med placebo (3,4 per 1.000 patientår)<sup>31</sup>. I CANVAS, som havde en opfølgningstid på 5,7 år, fik 95 ud af 2.886 patienter (3,3%) én (eller flere) amputationer i canagliflozin grupperne og 22 ud af 1.441 patienter (1,5%) i placebogruppen svarende til en NNH på 323 (213 til 665) per år. I CANVAS-R, som havde en opfølgningstid på 2,1 år, fik 45 ud af 2.904 patienter (1,5%) én (eller flere) amputationer i canagliflozin gruppen og 25 ud af 2.903 patienter (0,9%) i placebogruppen svarende til en NNH på 305 (168 til 1.649) per år<sup>33</sup>. For empagliflozin og dapagliflozin er der ikke blevet set en øget risiko, men data er begrænset og en øget risiko kan derfor med sikkerhed ikke udelukkes<sup>34</sup>.

### Kontraindikationer

- Type 1-diabetes.
- Nyresvigt (GFR<15 ml/min).
- Dehydrering/hypovolæmi.

## Side: 15

---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:18:47

I forhold til EMPA-REG OUTCOME study er det måske mere korrekt at citere produktresumé. Her er angivet all-cause mortalitet i placebogruppen til 194 patienter (8.3%), mens det var 269 patienter (5.7%) i den poolede empagliflozin gruppe (måske mest korrekt at tage den poolede empagliflozin gruppe for at få det fulde billede, som de regulatoriske myndigheder har angivet i produktresumé). Dette giver en absolut risiko reduktion på 2.6% og en NNT på 38.

---

Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:20:36

Til info blev disse data afvist af FDA til inklusion i produktresumé, da kvaliteten af de renale data var af ringe kvalitet (der var brugt en ikke-valid metode til opgørelse af data)

---

Nummer: 3      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:22:46

Disse tal stemmer ikke overens med data præsenteret i en ny artikel af Wanner fra New England Journal of Medicine 2017 (samme forfatter som referencen angivet). Her er samme problematik omkring metoden for data opgørelse, som nævnt i foregående sætning.

---

Nummer: 4      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:23:27

Taste fejl: incidens rate

### Interaktioner

Ingen relevante.


### Graviditet og amning

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

### Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

### Sammenfatning og rekommandationer

SGLT-2-hæmmere giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c og reducerer vægten. Trods de gennemsnitlige vægttab for de vurderede SGLT-2-hæmmere ikke nåede den kliniske relevante grænse på 5 kg/5%, er det specialistgruppens vurdering at det hos en stor del af patienterne vil være tale om et klinisk betydningsfuldt vægttab. Det har dog ikke været muligt, ud fra den gennemgæede litteratur at belyse andelen af patienter med et vægttab på 5 kg/5%. Det er specialistgruppens vurdering at opnåede vægttab er vedholdent ved fortsat behandling. For både canagliflozin og empagliflozin er der dokumenteret reduktion af kardiovaskulære og nyrerelateret hændelser. Trods total dødelighed kun var statistisk signifikant reduceret med empagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for at differentiere mellem canagliflozin og empagliflozin i forhold til præsenterede overlevelsesresultater. Til trods for der er set en øget risiko for amputationer med canagliflozin er det specialistgruppens vurdering, at den absolutte risiko er forholdsvis lav. Ligeledes har specialistgruppen vurderet at der ikke er et tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin på baggrund af den øget risiko for amputationer fundet for canagliflozin da data for dapagliflozin og empagliflozin er utilstrækkelige på dette punkt. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af empagliflozin eller canagliflozin til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling trods behandlingen medfører en øget risiko for genitale (svampe) infektioner. Risikoen for genital (svampe) infektion er højere hos kvinder end hos mænd. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for dapagliflozin til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor empagliflozin eller canagliflozin ikke er egnede. 

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

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Dulaglutid	Injektionsvæske	1,5 mg 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid (ugentligt)	Injektionsvæske	2 mg 1 gang ugentligt
Exenatid (dagligt)	Injektionsvæske	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	Injektionsvæske	1,8 mg 1 gang dagligt (0,6-1,8 mg)
Lixisenatid	Injektionsvæske	20 µg dagligt (10-20 µg)

### Virkningsmekanisme

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

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:26:34

Det bør tilføjes i sammenfatningen af der er rapporteret om øget risiko for akut nyresvigt og urosepsis ved brug canagliflozin og dapagliflozin, hvilket har fået FDA til at udsende en skærpet warning. Desuden bør det fremgå at effekt på HbA1c og vægt er nyrefunktionsafhængigt.

## Evidensgennemgang

### HbA1c

Sammenlignet med placebo alene gav de vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer en statistisk signifikant ( $p < 0.05$ ) og klinisk relevant forbedring i HbA1c efter 6 måneders behandling på mellem -0,55% til -1,21%<sup>35</sup>. En netværksmetaanalyse (baseret på randomiserede studier som sammenligner GLP-1 receptoragonister direkte eller med placebo) finder efter 6 måneders behandling statistisk signifikant og klinisk relevant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med lixisenatid på mellem -0,53% og -0,66%<sup>35</sup>. Der blev fundet statistisk signifikant større reduktion i HbA1c for dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid sammenlignet med exenatid *dagligt*, det var dog kun for dulaglutid, hvor forskellen var klinisk relevant  $-0,51\%$  [-0,68 til -0,34]<sup>35</sup>. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Ligeledes var der ikke statistisk signifikant forskel mellem exenatid *dagligt* og lixisenatid<sup>35</sup>. Det er på den baggrund specialistgruppens vurdering, at lixisenatid effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid, trods evidensen er begrænset af mangel på studier som direkte sammenligner stofferne.

### Hypoglykæmi

Sandsynligheden for hypoglykæmi i forhold til placebo var for samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer statistisk signifikant øget (OR mellem 1,59 og 2,75) svarende til en NNH på mellem 8 og 21 ved 6 måneders behandling (baseret på den antagelse om hyppighed for placebo på ~10%)<sup>35</sup>. En analyse, hvor studier som tillod baggrundsbehandling med sulfonylurinstoffer og insulin blev ekskluderet (exenatid *ugentligt* kunne derfor ikke belyses), fandt ligeledes en øget sandsynlighed (OR mellem 1,52 og 3,52), trods estimerne for liraglutid og lixisenatid ikke var statistisk signifikante (OR = 1,62 [0,78 til 3,34]; 1,52 [0,64 til 3,59], henholdsvis). Da hyppigheden for hypoglykæmi for placebo var noget lavere i denne analyse (~3%) lå NNH på mellem 17 og 80. Sandsynligheden for hypoglykæmi mellem de vurderede GLP-1 receptoragonister blev i netværksmetaanalysen ikke fundet statistisk signifikant forskellige og det blev vurderet, at der ikke var klinisk relevant forskelle GLP-1 receptoragonisterne imellem<sup>35</sup>.

### Ophør af behandling

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

### Vægt

For ændringer i vægt blev der for samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer fundet et statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, vægttab på mellem 0,8 til 2,0 kg i forhold til placebo<sup>35</sup>. Trods dette er det vigtigt at fremhæve, at GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer ikke medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være afgørende i behandlingen. Netværksmetaanalysen finder at der ikke var klinisk relevant forskel mellem de vurderede GLP-1 receptoragonister i forhold til vægtændring, dog gav både liraglutid og exenatid *dagligt* statistisk signifikant større vægttab end lixisenatid<sup>35</sup>.

### Gastrointestinale bivirkninger

I forhold til gastrointestinale bivirkninger gav samtlige vurderede GLP-1 receptoragonister i de anførte doseringer en statistisk signifikant øget sandsynlighed for diarré, kvalme og opkastning (fraset diarré for lixisenatid [OR=1,30 (0,94 til 1,80)])<sup>35</sup>. Netværksmetaanalysen finder at exenatid *ugentligt* har statistisk signifikant lavere sandsynlighed for opkastning i forhold til de øvrige (fraset lixisenatid) svarende til en NNH på ~30 for de øvrige i forhold til exenatid *ugentligt* efter 6 måneders behandling. I forhold til kvalme gav exenatid *ugentligt* statistisk signifikant lavere sandsynlighed for kvalme i forhold til de øvrige svarende

## Side: 17

---


Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:28:24  
Lidt svær sætning.

---

Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:30:23  
Til information er følgende head-2-head studier gennemført:  
Liraglutid vs Lixisenatid (Nauck, Diabetes Care, 2016), Liraglutid vs Exenatid ugentlig (Buse, Lancet, 2013) og Liraglutid vs dulaglutid (Dungan, Lancet, 2014)

til en NNH på ~14 for de øvrige i forhold til exenatid *ugentligt* efter 6 måneders behandling. Liraglutid havde en statistisk signifikant højere sandsynlighed for diarré i forhold til både exenatid *dagligt* og lixisenatid. Dulaglutid havde statistisk signifikant højere sandsynlighed for diarré i forhold til lixisenatid. Der er specialistgruppens vurdering, at lixisenatid og exenatid *ugentligt* medfører færre gastrointestinale bivirkninger end de øvrige GLP-1 receptoragonister, men den kliniske betydning ved langtidsbehandling er usikker.

#### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review og metaanalyse opsummerede den tilgængelige viden om GLP-1 receptoragonister og kardiovaskulære hændelser og død<sup>36</sup>. Metaanalysen fandt, at sandsynligheden for død var 12 % lavere (OR = 0,88 [0,79 til 0,98]) ved behandling med en GLP-1 receptoragonister sammenlignet med placebo. For de enkelte GLP-1 receptoragonister var det kun dulaglutid og liraglutid, som statistisk signifikant havde en lavere sandsynlighed for død sammenlignet med placebo. Trods disse fund har specialistgruppen lagt vægt på, at der på nuværende tidspunkt kun er gennemført deciderede kardiovaskulær effektstudier for liraglutid og lixisenatid (begge indgår i metaanalysen). I ELIXA studiet, som vurderede lixisenatid hos 6.068 patienter med nyligt akut koronarsyndrom, blev der fundet en neutral effekt på det sammensatte kardiovaskulær primære endemål (HR= 1,02 [0,89 til 1,17])<sup>37</sup>. I LEADER studiet, som vurderede liraglutid i 9.340 patienter med kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor, blev der fundet en gavnlig effekt på det sammensatte kardiovaskulær primære endemål (HR= 0,87 [0,78 til 0,97]) samt en reduktion i risiko for død (8,2% vs. 9,6%; HR = 0,85 [0,74 til 0,97]) svarende til en NNT på 71 for 3,8 års behandling<sup>38</sup>. Et systematisk review henviser til igangværende kardiovaskulær effektstudier for både exenatid *ugentligt* (EXSCEL) og dulaglutid (REWIND), som til dato ikke er publiceret<sup>12</sup> 

#### **Kontraindikationer**

Pancreatit.


#### **Interaktioner**

Ingen relevante. Dog bør GLP-1 receptoragonister og DPP-4 hæmmere ikke anvendes samtidigt da kombinationen ikke er undersøgt og den additive effekt formodes at være beskedent.

#### **Graviditet og amning**

Bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

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

Mange patienter vil have svært ved behandling med GLP-1 receptoragonister, da der er tale om  injektionsbehandling, hvilket bør indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling. Mange patienter vil have præferencer for behandling med GLP-1 receptoragonister, som administreres ugentligt fremfor én eller to gange dagligt, hvilket for nogle patienter overskygger de dokumenterede gavnlige/neutral langtidseffekter, som er fundet ved liraglutid og lixisenatid, der administreres dagligt.

#### **Sammenfatning og rekommandationer**

GLP-1 receptoragonister giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og reducerer vægten. Trods de gennemsnitlige væggtab for de vurderede GLP-1 receptoragonister ikke nåede den kliniske relevante grænse på 5 kg/5%, er det specialistgruppens vurdering, at der hos en stor del af patienterne vil være tale om et klinisk betydningsfuldt væggtab. Det har dog ikke været muligt, ud fra den gennemgåede litteratur, at belyse andelen af patienter med et væggtab på 5 kg/5%. Det er specialistgruppens vurdering, at opnåede væggtab er vedligeholdt ved fortsat behandling. Det er specialistgruppens vurdering, at lixisenatid effekt på HbA1c er klinisk relevant mindre end dulaglutid, exenatid *ugentligt* og liraglutid. Trods at de præsenterede estimer



## Side: 18

---

Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:32:11  
Til information forventes resultater præsenteret på EASD 2017 (11-15 september 2017)

---

Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:33:39  
Uklart hvad evidensen er for dette statement?

svarede til en lav NNH for hypoglykæmi for de vurderede GLP-1 receptoragonister var NNH betydelig højere uden samtidig behandling med sulfonylurinstoffer og/eller insulin. Ligeledes har specialistgruppen vurderet, at disse resultater ikke afspejler risikoen for alvorlig hypoglykæmi (dvs. behov for hjælp). Det har ikke, ud fra den gennemgåede litteratur, været muligt at belyse risikoen for alvorlig hypoglykæmi, men det er specialistgruppens vurdering, at denne er lav for samtlige GLP-1 receptoragonister. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af liraglutid til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling, trods behandlingen medfører en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for dulaglutid og exenatid til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier. Derfor bør dulaglutid og exenatid kun anvendes i tilfælde, hvor liraglutid ikke er egnet, fx til patienter med et stærkt ønske om ugentlige injektioner frem for daglige. Endvidere kan exenatid *ugentligt* eller lixisenatid være oplagte valg for patienter, som grundet gastrointestinale bivirkninger ønsker at skifte GLP-1 receptoragonist. Trods der er dokumentation for, at lixisenatid har en neutral kardiovaskulær effekt, bør det ikke være førstevalget grundet dets lavere effekt på HbA1c i forhold til øvrige GLP-1 receptoragonister.

## Basal insulin

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin glargin 300E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin detemir (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin degludec (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Isophaninsulin (humant)	Injektionsvæske	Individuel dosering

### Virkningsmekanisme

Insulin øger glukoseoptagelsen i muskler, lever og fedtvæv samt hæmmer leverens glucoseproduktion (glykogenolyse og glukoneogenese). Insulinpræparaterne adskiller sig primært fra hinanden ved forskelle i virkningsvarighed, og ved om insulinet er en tro kopi af det menneskelige insulin (insulin-human) eller noget, der blot minder om, men har samme virkning (insulin-analog).

### Evidensgennemgang

#### HbA1c

Et systematisk review og netværksmetaanalyse fandt, at glargin 100E og glargin 300E ikke var statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insulin i samtidig oral antidiabetisk behandling i forhold til HbA1c<sup>39</sup>. En Canadisk guideline fra 2013<sup>40</sup> fandt, at der for patienter i samtidig oral antidiabetisk behandling ikke var statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, som opnåede et HbA1c under 7% mellem glargin 100E og isophaninsulin (RR = 1,19 [0,80 til 1,77]); mellem detemir og isophaninsulin (RR = 0,95 [0,85 til 1,06]) og mellem detemir og glargin 100E (RR = 1,00 [0,86 til 1,17]), samt at der ikke var klinisk relevant forskel mellem de tre nævnte basal insulin i forhold til gennemsnitlig ændring i HbA1c, trods detemir var statistisk signifikant mindre effektiv end isophaninsulin (0,13% [0,03 til 0,22])<sup>41</sup>. Øvrige sammenligninger er ikke undersøgt i randomiserede studier, og kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser. Det er specialistgruppens vurdering, at man med samtlige

## Side: 19

---




Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:36:45  
Det er hensigtsmæssigt at harmonisere brugen af isophaninsulin og human-insulin i dette

---


Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:37:43  
Foreslår at omformulere insulin-analogerne, idet de kan misforståes som mindreværdige sammenlignet med humant insulin - *blot minder om...*

basal insulin kan opnå en klinisk relevant sænkning af HbA1c, og der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.

### Hypoglykæmi 1

Glargin 100E og glargin 300E var ikke fundet statistisk signifikant forskellige fra de øvrige basal insulin hos patienter med type 2-diabetes i samtidig oral antidiabetisk behandling i forhold til risiko for dokumenteret symptomatiske hypoglykæmiske tilfælde<sup>3</sup> 2. Dette outcome var ikke afrapporteret i de to randomiserede studier, som direkte sammenligner detemir og isophaninsulin i samtidig oral antidiabetisk behandling<sup>39</sup>. Samme review fandt, at i forhold til natlig hypoglykæmi gav glargin 300E statistisk signifikant færre tilfælde sammenlignet med glargin 100E (rate ratio = 0,57 [0,33 til 0,98]) og isophaninsulin (rate ratio = 0,21 [0,10 til 0,44]), men ikke i forhold til detemir og degludec<sup>39</sup>. For glargin 100E blev der fundet statistisk signifikant færre tilfælde af natlig hypoglykæmi i forhold til isophaninsulin (rate ratio = 0,33 [0,13 til 0,81]), og ingen statistisk signifikant forskel i forhold til detemir og degludec<sup>39</sup>. En anden metaanalyse har dog vist, at degludec giver statistisk signifikant færre natlige hypoglykæmiske tilfælde end glargin 100E<sup>42</sup>. Metaanalyserne til den Canadiske guideline fandt ligeledes, at glargin 100E gav færre natlige hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med isophaninsulin (rate ratio = 0,41 [0,29 til 0,59]) samt færre med detemir sammenlignet med isophaninsulin (rate ratio = 0,48 [0,42 til 0,55])<sup>41</sup>. Degludec og detemir er ikke sammenlignet i randomiserede studier, og en sammenligning mellem dem kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser i den udvalgte litteratur. Et systematisk review henviser til 3 relevante randomiserede studier UKPDS 33, ORIGIN og DEVOTE<sup>12</sup>, som ikke er medtaget i de før omtalte systematiske reviews og guidelines. ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med 3. Ehdartbehandling (hvor kun få fik insulinbehandling), fandt en statistisk signifikant øget risiko for alvorlig hypoglykæmi<sup>43</sup>. DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en statistisk signifikant lavere risiko for alvorlig hypoglykæmi med degludec (4,9%) i forhold til med glargin 100E 4 (6,6%) svarende til en NNT på 59 (36 til 152) ved 2 års behandling<sup>44</sup>. UKPDS 33 studiet, publiceret i 1998, som blandt andet sammenlignede insulin (isophaninsulin eller ultralente insulin) med datidens konventionelbehandling (primært diætbehandling) fandt en øget risiko for svær hypoglykæmi ved behandling med insulin (2,3% vs. 0,1%)<sup>13</sup>. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin øger risikoen for hypoglykæmi, og at analog basal insulinerne i visse patientpopulationer har en lavere risiko end isophaninsulin og særligt i forhold til natlig hypoglykæmi. Det er ligeledes specialistgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er klinisk relevante forskelle mellem analog basal insulinerne i forhold til risiko for hypoglykæmi.

### Vægt

I ORIGIN studiet tog patienterne behandlet med glargin 100E 1,6 kg (-2,0 til 5,5) på, og patienterne i standardbehandling tabte 0,5 kg (-4,3 til 3,2)<sup>43</sup>. UKPDS 33 studiet viste, at de insulinbehandlede patienter i gennemsnit tog 4 kg på sammenlignet med standardbehandling<sup>13</sup>. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i vægtændringer for glargin 100E og glargin 300E i forhold til de øvrige basal insulin i patienter med type 2-diabetes i samtidig oral antidiabetisk behandling, trods detemir gav en statistisk signifikant mindre ændring i forhold til glargin 100E (-1,15 kg [-1,73 til -0,58])<sup>39</sup>. Metaanalyserne til den Canadiske 5. Guideline fandt, at detemir gav en statistisk signifikant mindre vægtændring i forhold til isophaninsulin (-0,96 [-1 kg [-1,73 til -0,58]])<sup>41</sup>. Øvrige sammenligninger er ikke undersøgt i randomiserede studier, og kunne ikke belyses ved hjælp af indirekte statistiske analyser. Det er specialistgruppens vurdering, at samtlige basal insulin medfører en vægtøgning, hvilket for mange patienter vil være afgørende i behandlingen, men at der ikke er klinisk relevant forskel mellem dem.

## Side: 20

- 
- Nummer: 1      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:44:11  
Et generelt lidt svært afsnit af læse. Overordnet kan det vurderes om det er relevant at medtage diskussionen insulin vs non-insulin, eller i stedet kan skrive at "behandling med insulin øger risikoen for hypoglykæmi uanset præparatvalg".  
Head-to-head studier bør opprioriteres i afsnittet i forhold til meta-analyser. Særlig brug af netværks meta-analyser kan være problematisk.
- 
- Nummer: 2      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:41:34  
I DEVOTE studiet (Marso, New England Journal of Medicine, 2017) er for 2 måneder siden påvist signifikant reduceret risiko for svær og natlig hypoglykæmi med Insulin Degludec sammenlignet med Glargin U100.
- 
- Nummer: 3      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:42:16  
Taste fejl: standard behandling.
- 
- Nummer: 4      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 19:08:02  
NNT i DEVOTE primære publikation er angivet til 40.
- 
- Nummer: 5      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:45:28  
Foreslår at rykke hele parentesen på linjen nedenfor for at lette forståelsen.
- 
- Nummer: 6      Forfatter: ANBF      Emne: Sticky Note      Dato: 04-09-2017 18:44:58  
Taste fejl: guideline

### *Ophør af behandling*

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

### *Senkomplikationer og mortalitet*

Et systematisk review henviser til 2 kardiovaskulær effektstudier med basal insuliner ORIGIN og DEVOTE<sup>12</sup>. ORIGIN studiet, som sammenlignede glargin 100E med standardbehandling, fandt en neutral kardiovaskulær effekt af glargin 100E<sup>43</sup> og DEVOTE studiet, som sammenlignede degludec med glargin 100E, fandt en sammenlignelig kardiovaskulær effekt<sup>44</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 datidens konventionelle behandling (primært diætbehandling)<sup>13</sup>.

### **Kontraindikationer**

Ingen relevante.

### **Interaktioner**

Ingen relevante. Dog bør sulfonylurinstof og pioglitazon som hovedregel seponeres.

### **Graviditet og amning**

Behandling med insulin under graviditet er en specialisopgave. Insulin kan anvendes under graviditet og amning. Der er størst erfaring med isophaninsulin, mindre med glargin og detemir og mindst erfaring med degludec.

### **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Mange patienter vil have svært ved behandling med insulin, da der er tale om injektionsbehandling, hvilket bør indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling. Mange patienter vil tillægge den vægttøgende effekt og den øgede risiko for hypoglykæmi af insulinbehandling stor betydning, og bør derfor indgå i overvejelsernes i forhold til iværksættelse af behandling med insulin.

### **Sammenfatning og rekommandationer**

Basal insulin giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men giver vægtøgning og øger risikoen for hypoglykæmi. Det er specialistgruppens vurdering, at risikoen for hypoglykæmi er mindre ved behandling med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir i forhold til behandling med isophaninsulin, men det er usikkert, om det for de fleste patienter vil være klinisk relevant. Specialistgruppen har vurderet, at tillæg af isophaninsulin, glargin 100E, glargin 300E eller degludec til eksisterende antidiabetisk behandling er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter med behandlingskrævende type 2-diabetes i forhold til eksisterende behandling, trods behandlingen medfører en øget risiko for hypoglykæmi og vægtøgning. Specialistgruppen har lagt vægt på, at der for detemir til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier og derfor kun bør anvendes i tilfælde, hvor øvrige basal insulin er egnede. Til trods for at der til dato ikke er gennemført kardiovaskulære outcome studier for glargin 300E har specialistgruppen i anbefalingen af glargin 300E lagt vægt på at der for glargin 100E er vist en neutral kardiovaskulær effekt.



## Relevante danske behandlingsvejledninger

[Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer - 2014. Dansk Endokrinologisk Selskab \(DES\) og Dansk Selskab for Almen Medicin \(DSAM\).](#)

### Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
30. august 2017	Høringsversion	3 ugers offentlig høring

### Specialistgruppe

Janne Unkerskov, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Michael Einar Røder, Overlæge, seniorforsker, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Mikkel Bring Christensen, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Ole Snorgaard, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Thomas Drivsholm, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Jens Peter Kroustrup, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning

Sten Lund, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

### 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.



Denne side indeholder ingen kommentarer

## Referencer

1. Type 2 diabetes in adults: Management. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Updated 2017.
2. Crowley MJ., Diamantidis CJ., McDuffie JR., et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200.
3. Boussageon R., Supper I., Bejan-Angoulvant T., et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS medicine*. 2012;9(4):e1001204.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
5. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC approach study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):539-543.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
7. Mearns ES., Sobieraj DM., White CM., 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.
8. 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.

Denne side indeholder ingen kommentarer

9. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):535-542.
10. Simpson SH., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim AS., Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(1):43-51.
11. Azimova K., San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *The Ochsner journal*. 2014;14(4):616-32.
12. Thompson PL., Davis TM. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: New drugs in perspective. *Clin Ther*. 2016.
13. 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.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
15. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406.
16. Liao HW., Saver JL., Wu YL., Chen TH., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(1):e013927.
17. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115-123.

Denne side indeholder ingen kommentarer

18. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2012;55(11):2929-2937.
19. Loke YK., Kwok CS., Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d1309.
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone clinical trial in macroVascular events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
21. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331.
22. 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.
23. Li L., Li S., Deng K., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i610.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
25. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.

Denne side indeholder ingen kommentarer

26. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, 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.

27. Zaccardi F., Webb DR., Htike ZZ., Youssef D., Khunti K., Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016.

28. Shyangdan DS., Uthman OA., Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(2):e009417.

29. Wu JH., Foote C., Blomster J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(5):411-9.

30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.

31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.

32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334.

33. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (invokana, invokamet, invokamet XR).

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf>.



Denne side indeholder ingen kommentarer

34. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_Canagliflozin\\_20/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC50022143\\_1.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC50022143_1.pdf).

35. Htike ZZ., Zaccardi F., Papamargaritis D., Webb DR., Khunti K., Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-536.

36. Monami M., Zannoni S., Pala L., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017.

37. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257.

38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.

39. Freemantle N, Chou E, Frois C, 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.

40. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes.

[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). Updated 2013.

41. 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 .

Denne side indeholder ingen kommentarer

[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). Updated 2008.

42. 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.

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

44. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.

Peer Review Version

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Bilag

### Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

#### Biguanider

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

##### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Metformin	Tabletter	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	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Glibenclamid	tabletter	7 mg dagligt (3,5-15 mg)
Tolbutamid	tabletter	1500 mg dagligt (1000-1500 mg)
Glipizid	tabletter	10 mg dagligt (2,5-15 mg)
Gliclazid	tabletter	60 mg dagligt (30-120 mg)
Glimepirid	tabletter	3 mg dagligt (1-4 mg)
Repaglinid	tabletter	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	

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Glitazoner

3) Er pioglitazon rekommanderet til behandling af patienter med type 2-diabetes?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Pioglitazon	Tabletter	45 mg dagligt (15-45 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	
Frakturer	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

## Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere

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

### Interventioner:

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



Denne side indeholder ingen kommentarer

## Natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT-2)-hæmmere

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Canagliflozin	Tabletter	300 mg dagligt (100-300 mg)
Dapagliflozin	Tabletter	10 mg dagligt (5-10 mg)
Empagliflozin	Tabletter	25 mg dagligt (10-25 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	
Gentital infektion	Længste followup	
Frafald total	Længste followup	

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

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Dulaglutid	Injektionsvæske	1,5 mg 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid <i>ugentligt</i>	Injektionsvæske	2 mg 1 gang ugentligt
Exenatid <i>dagligt</i>	Injektionsvæske	10 µg 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	Injektionsvæske	1,8 mg 1 gang dagligt (0,6-1,8 mg)
Lixisenatid	Injektionsvæske	20 µg dagligt (10-20 µg)

### 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	

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Basal insuliner

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

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Insulin glargin 100E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin glargin 300E (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin detemir (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Insulin degludec (analog)	Injektionsvæske	Individuel dosering
Isophaninsulin (human)	Injektionsvæske	Individuel dosering

### 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	

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Bialg 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

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 fuldtekst læsning, hvorfra 18 systematiske review blev udvalgt til besvarelse af de fokuseret spørgsmål. Yderligere 21 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.

Denne side indeholder ingen kommentarer

## Habilitetserklæringer

[Janne Unkerskov](#)

[Michael Einar Røder](#)

[Mikkel Bring Christensen](#)

[Ole Snorgaard](#)

Thomas Drivsholm

[Jens Peter Kroustrup](#)

[Sten Lund](#)

Høringsversion



Denne side indeholder ingen kommentarer

Indsatser for Rationel Farmakoterapi  
Sundhedsstyrelsen

**Opgang** B & D  
**Telefon** 3866 6000  
**Mail** csu@regionh.dk

Journal nr.: 17027844  
Ref.: CPED0329

Dato: 20. september 2017

## **Region Hovedstadens høringsvar over udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste**

Via Danske Regioner modtog Region Hovedstaden den 8. september 2017 Indsatser for Rationel Farmakoterapi (Sundhedsstyrelsen) udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste. Nærværende henvendelse er Region Hovedstadens bemærkninger til den fremsendte høring.

Af EMA's produktresumé for empagliflozin fremgår det, at *"Erfaringen hos New York Heart Association (NYHA) klasse I-II er begrænset, og der er ingen kliniske erfaringer med empagliflozin hos NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studiet havde 10,1 % af patienterne hjerteinsufficiens ved baseline. Reduktion i kardiovaskulær død hos disse patienter var konsistent med den overordnede studiepopulation"*. NYHA I-II er refereret på promedicin.dk, men ikke i det fremsendte udkast til baggrundsnotatet. Region Hovedstaden bemærker i den forbindelse, at NYHA I-II bør fremgå af baggrundsnotatet.

Af udkastet til baggrundsnotatet fremgår det, at kontraindikationer for (SGLT-2)-hæmmere omfatter nyresvigt (GFR < 15 ml/min). Af EMA's produktresumé for empagliflozin og af promedicin.dk fremgår det imidlertid, at den nedre grænse for nyrefunktionen (GFR) vedvarende skal være lavere end 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mens den nedre grænse i EMPA-REG OUTCOME Study og CANVAS er 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. På den baggrund bemærker Region Hovedstaden, at det bør overvejes, om der er grundlag for, at kontraindikationen angående nyresvigt, som fremgår af baggrundsnotatet, ændres til 30 eller 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Med venlig hilsen

Charlotte Pedersen  
Konsulent  
Enhed for Kvalitet og Patientsikkerhed

**Fra:** [Nadia Humma Ahmad](#)  
**Til:** [Sundhedsstyrelsen IRF](#)  
**Emne:** VS: HØRING: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk behandling af type 2-diabetes  
**Dato:** 20. september 2017 15:14:30

---

**Fra:** Ann Dalgaard Johnsen [<mailto:Ann.Johnsen@stab.rm.dk>]

**Sendt:** 20. september 2017 14:44

**Til:** Simon Tarp

**Emne:** HØRING: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Til IRF i Sundhedsstyrelsen.

Region Midtjylland har modtaget IRF's høring af udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den nationale Rekommandationsliste (NRL) via Danske Regioner.

Region Midtjylland har ingen bemærkninger til høringsmaterialet.

#### Med venlig hilsen

**Ann Dalgaard Johnsen**

Farmaceut, Regional Lægemiddelkonsulent

Tel. +45 7841 2061

[ann.johnsen@stab.rm.dk](mailto:ann.johnsen@stab.rm.dk)

Aktivitets- og Investeringsplanlægning

Sundhedsplanlægning

Region Midtjylland

Skottenborg • DK-8800 Viborg

**midt**  
regionmidtjylland

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

---

**Fra:** Rikke Gravlev Poulsen [<mailto:rgp@regioner.dk>]

**Sendt:** 8. september 2017 13:46

**Til:** [region@rn.dk](mailto:region@rn.dk); [regionsjaelland@regionsjaelland.dk](mailto:regionsjaelland@regionsjaelland.dk); [regionh@regionh.dk](mailto:regionh@regionh.dk); Hovedpostkasse Region Midtjylland; [kontakt@rsyd.dk](mailto:kontakt@rsyd.dk)

**Emne:** VS: HØRING: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk behandling af type 2-diabetes

#### Til regionerne

Indsatsen for Rationel Farmakoterapi i Sundhedsstyrelsen har sendt Danske Regioner en høring vedrørende udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste (NRL).

Danske Regioner videregiver hermed høringen til regionerne. Høringsversionen kan tilgås fra [Høringsportalen](#).

Baggrundsnotatet er i høring frem til den 20. september 2017.

Danske Regioner opfordrer regionerne til at sende eventuelle høringssvar direkte til

Sundhedsstyrelsen på [irf@sst.dk](mailto:irf@sst.dk).

Med venlig hilsen

Rikke Gravlev Poulsen  
Konsulent  
Team Forebyggelse og Kroniske Sygdomme  
Center for Sundhed og Sociale Indsater

**Danske Regioner**

Dampfærgevej 22  
2100 København Ø

**T** +45 35 29 82 04

**M** +45 29 17 09 27

**E** [rgp@regioner.dk](mailto:rgp@regioner.dk)

Officiel post bedes sendt til  
[regioner@regioner.dk](mailto:regioner@regioner.dk)

**Fra:** [Rikke Balsl w / Region Nordjylland](#)  
**Til:** [Sundhedsstyrelsen IRE](#)  
**Emne:** Høring: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk behandling af type 2-diabetes DEADLINE  
19/9-2017  
**Dato:** 15. september 2017 13:10:40

---

Til rette vedkommende

Vi har haft sendt skrivelsen i høring hos vores specialister i Region Nordjylland og der er ingen kommentarer at notere.

Med venlig hilsen

**Rikke Balsl w**

AC Fuldmægtig  
Tlf.: 29629768  
[r.balsloew@rn.dk](mailto:r.balsloew@rn.dk)

**Region Nordjylland**  
Patientforløb - Planlægning  
Niels Bohrs Vej 30  
9220 Aalborg    
[www.rn.dk](http://www.rn.dk)

**Fra:** [Majda Attaubi](#)  
**Til:** [Sundhedsstyrelsen IRF](#)  
**Cc:** [Lene Jensen](#)  
**Emne:** Region Sjællands høringssvar vedrørende Den Nationale Rekommandationsliste - Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af type 2-diabetes  
**Dato:** 19. september 2017 15:20:35

---

Til rette vedkommende

Region Sjælland har ingen kommentarer til det fremsendte baggrundsnotat vedrørende farmakologisk behandling af type 2-diabetes.

Med venlig hilsen

**Majda Attaubi**

Regional Lægemiddelkonsulent – Farmaceut

Region Sjælland

Kvalitet og Udvikling

Alleen 15

4180 Sorø

Tlf. +45 9357 0049

Personlig e-post [majat@regionsjaelland.dk](mailto:majat@regionsjaelland.dk)

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



Sanofi byder alle tiltag der har til hensigt at optimere og kvalificere diabetes type 2-behandling velkommen, og værdsætter komiteens grundige arbejde i forbindelse med udfærdigelsen af rekommandationslisten over præparater til behandling af type 2 diabetes.

Sanofi tillader sig dog at anfægte vurderingen af, hvorvidt en observeret signifikant forskel i risiko for hypoglykæmi er klinisk relevant. Sanofi mener, at en signifikant reduktion i hypoglykæmi bør komme patienterne til gode.

Design i treat-to-target-studier har til formål at opnå ensartet glykæmisk kontrol for på den baggrund at kunne sammenligne risiko for hypoglykæmi mellem grupper. Studierne adresserer således ikke potentialet for, at en mindre variabilitet i insulin kan optimere glykæmisk kontrol uden øget risiko for hypoglykæmi.

Typisk vil patienter i kliniske studier opnå bedre glykæmisk kontrol i forhold til almindelig klinisk praksis. Da HbA<sub>1c</sub>-reduktion er risiko faktor for hypoglykæmi (Bae, 2017), kan data fra treat-to-target-studier ikke bruges som estimat for risiko for hypoglykæmi. Hypoglykæmi-data fra disse studier kan derfor bruges til at vurdere, hvorvidt man vil kunne forvente en behandlingsforskel mellem testede insuliner i klinisk praksis.

## **Insulin glargin U300 vs 1. generation basal insulin og isophaninsulin**

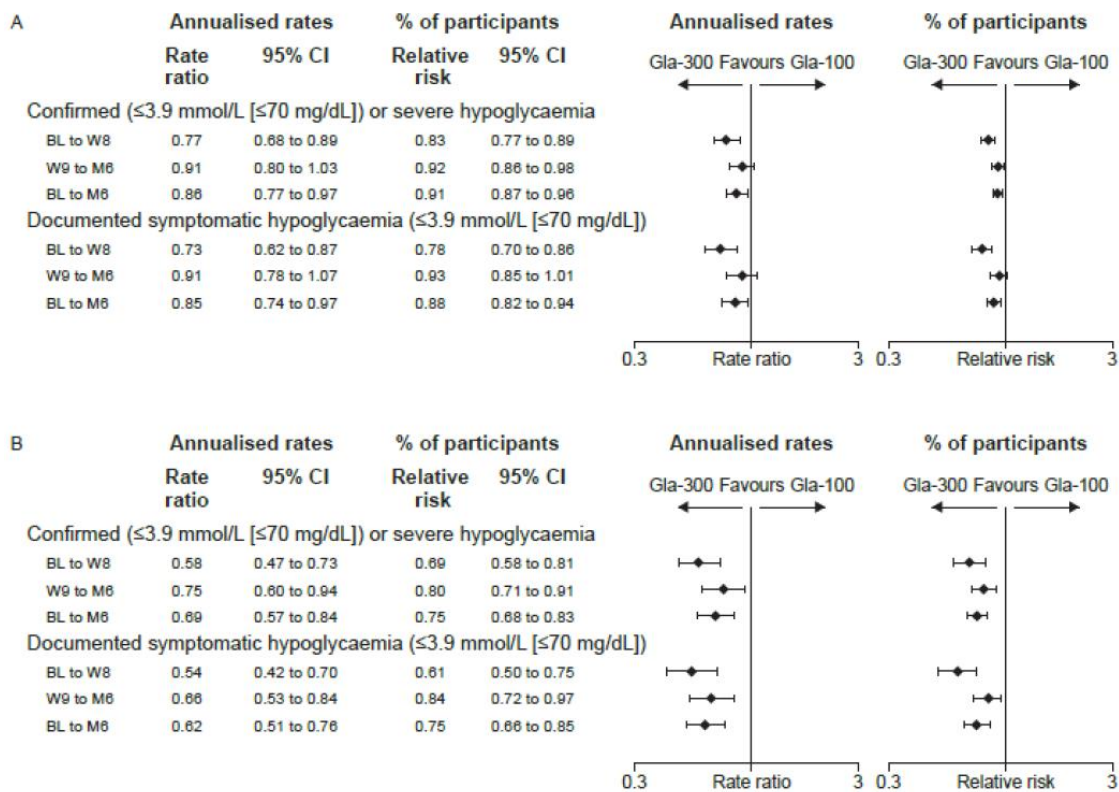
Insulin glargin U300 er i det kliniske udviklingsprogram EDITION sammenlignet med insulin glargin U100. Der er ingen sammenlignende studier mellem insulin glargin U300 og insulin detemir samt isophaninsulin.

## **Insulin glargin U300 vs insulin glargin U100**

EDITION programmet består af 3 studier i type 2 diabetes:

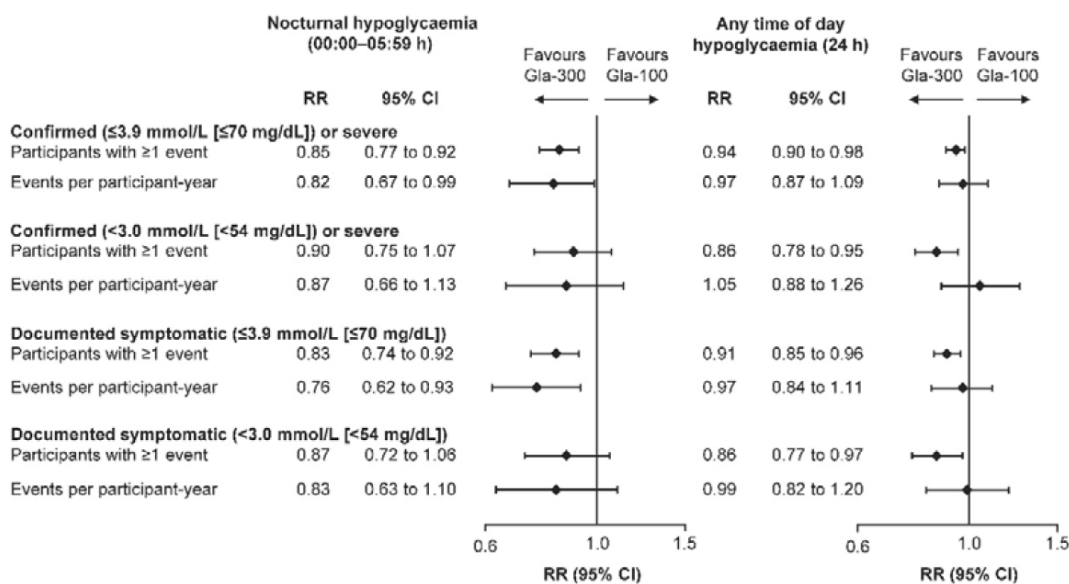
- EDITION 1: Basal/bolus-insulinbehandlede patienter randomiseret til insulin glargin U300 eller insulin glargin U100
- EDITION 2: Basal-insulinbehandlede patienter randomiseret til insulin glargin U300 eller insulin glargin U100
- EDITION 3: OAD-behandlede patienter randomiseret til insulin glargin U300 eller insulin glargin U100

EDITION-studier i type 2 viste konsistent, at glargin U300 er forbundet med en mindre risiko for hypoglykæmi sammenlignet med glargin U100 (procent patienter med  $\geq 1$  hypoglykæmi) efter 6 såvel som 12 måneders behandling (Riddle, 2014), (Riddle, 2015), (Yki-Järvinen, 2014 ) (Yki-Järvinen, 2015), (Bolli, 2015) (Bolli, 2017). Dette kommer derfor også til udtryk i patient-level metaanalyser af EDITION type 2 efter både 6 og 12 måneder, hvor man finder signifikant forskel i procent patienter med dokumenteret og symptomatisk såvel som bekræftet hypoglykæmi såvel over hele døgnet som om natten (Figur 1 og Figur 2).



Figur 1 EDITION type 2: 6 måneders patient-level metaanalyse af bekræftet såvel som dokumenteret symptomatisk hypoglykæmi ( $\leq 3,9$  mmol/L) over hele døgnet samt om natten (Ritzel, 2015)

Figure 2. Percentage of participants with  $\geq 1$  hypoglycaemic event and annualised event rate (events per participant-year) over the 12-month treatment period (safety population)



Figur 2 EDITION type 2: 12 måneders patient-level metaanalyse af bekræftet såvel som dokumenteret symptomatisk hypoglykæmi ( $\leq 3,9$  mmol/L) over hele døgnet samt om natten (Ritzel, 2017)



## Sammenligning af 2. generation basal insulin

### Insulin glargin U300 vs insulin degludec

Der er ikke lavet nogen sammenlignende studier med klinisk relevante endepunkter ved terapeutisk dosis mellem insulin glargin U300 og insulin degludec.

### Insulin glargin U300 og rationelt brug af lægemidler

Det kliniske program for insulin glargin U300 viser konsistent reduktion af risiko for både bekræftet og dokumenteret/symptomatisk hypoglykæmi såvel over hele døgnet som om natten. Sanofis holdning er at signifikant forskel i hypoglykæmi er klinisk relevant, men anerkender samtidigt, at denne reduktion kan være problematisk at omsætte til en værdi der berettiger en højere pris pr. enhed.

Derfor har Sanofi valgt ikke at hæve prisen pr. enhed for insulin glargin U300 i forhold til 1. generations basal insulinerne insulin glargin U100 og insulin detemir.

Sanofi anerkender, at anbefalingerne i høringsmaterialet ikke tager højde for pris eller tilskudsstatus, men vil alligevel afslutningsvis rette opmærksomheden på, at insulin glargin U300 både kommer patienterne til gode i forhold til reduktion af risiko for hypoglykæmi samt tilgodeser Sundhedsstyrelsens holdning til rationelt brug af lægemidler, tilstræber brug af de lægemidler, der:

- har størst effekt
- har færrest og mindst alvorlige bivirkninger
- har den laveste pris

## Bibliography

- Bae, J. (2017). Risk Factors for Nocturnal Hypoglycemia in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of Observational Data Derived From an Integrated Clinical Trial Database. *Clinical Therapeutics*, doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.037.
- Bolli, G. (2015). New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*, Apr;17(4):386-94.
- Bolli, G. (2017). Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL versus insulin glargine 100U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes Metab*, doi: 10.1016/j.diabet.2017.04.007.
- Riddle, M. (2014). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*, Oct;37(10):2755-62.
- Riddle, M. (2015). One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*, Sep;17(9):835-42.
- Ritzel, R. (2015). Patient-level meta-analyse of EDITION 1,2 and 3: glycaemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in people with T2DM. *Diabetes Obes Met*, Sep;17(9):859-67.
- Ritzel, R. (2017). Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: one-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, Sep;doi: 10.1111/dom.
- Yki-Järvinen, H. (2014 ). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*, Dec; 37(12):3235-43.
- Yki-Järvinen, H. (2015). Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extensi. *Diabetes Obes Metab*, 17(12):1142-9.

## Hørings svar fra Dansk Endokrinologisk Selskab til baggrundsnotatet for den nationale rekommandationsliste

Generelt hilser Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) en systematisk gennemgang af dele af evidensen for den farmakologiske behandling af type 2 diabetes velkommen, og dette arbejde vil indgå som baggrundsmateriale i den igangværende revision af de nationale guidelines for farmakologisk behandling i regi af Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM).

At notatet bringes nu kort tid inden revisionen af guidelines kan dog forvirrer målgruppen, og ideelt burde der være resurser til man i fællesskab udformede og vedligeholdt en national klinisk retningslinje efter GRADE principperne, som omfattede alle dele af den farmakologiske behandling som basis for nationale anbefalinger. Når dette aktuelt ikke er realistisk, påskynder DES det igangværende samarbejde mellem IRF og arbejdsgruppen bag revisionen af guidelines.

Den systematisk gennemgang hviler hovedsagelig på offentliggjorte meta-analyser. Er disse af høj kvalitet og er der redegjort for bias og taget højde for dette i anbefalingerne, er det en rimelig fremgangsmåde. Der er imidlertid områder, hvor det kan diskuteres om der bør lægges større vægt på enkelte større randomiserede studier med de korrekte prædefinerede outcomes frem for en meta-analyse.

Rapporten fokuserer på eventuelle forskelle i effekt og bivirkninger inden for stofgrupperne. Problemet er her, at der foreligger meget få head-to-head studier og i hvor høj grad anvendelse af 'netværks' meta-analyse kan råde bod på denne bias, er uklar for den almindelige læser.

De anvendte definitioner på klinisk relevante forskelle kan diskuteres. Vedr. HbA1c anvendes sædvanligvis 0.4 eller 0.5%. Det er rimeligt i de fleste studier, hvor baseline typisk er omkring HbA1c 8-9 %, men det er højt sat hvis baseline er omkring 7%. Vedr. vægt er grænsen rimeligt sat, men præferencen for patienten vil være lavere, og for f.eks. GLP-1 RA indeholder gennemsnitsværdien patienter med store væggtab. For lægemiddelgrupper som ikke har væggtab som indikationsområde, bør man overveje at afstå fra at kommentere på dette.

Vedr. hypoglykæmi er den i studierne anvendte definition og timingen afgørende for statements vedrørende hyppigheden og validiteten af sammenligningerne, og det er ikke gennemskueligt for læseren.

### Specifikke kommentarer:

#### *Vedr. metformin*

Når man vælger at angive doseringer, f.eks. for *metformin*, bør det så ikke detaljeres mere til klinisk brug ved nedsat nyrefunktion end blot at skrive, at det er kontraindiceret ved eGFR < 30?

Vedrørende risikoen for hypoglykæmi, er evidensen spinkel, og man skal justere statement i respekt for at metformin regnes for sikkert i risiko-erhverv og i forbindelse med kørekort.

#### *Vedr. SU:*

Når små forskelle i kliniske studier lægges til grund for udpegning indenfor andre grupper (risiko for hjerteinsufficiens ved saxagliptin), hvorfor så ikke her, hvor man ser mindre hypoglykæmi og måske færre hjerteanfald med gliclazid sammenlignet med de øvrige? Bør man ikke pege på gliclazid som 1. valg blandt sulfonylurinstofferne ud fra den foreliggende evidens? Skal fordelene ved repaglinids korte halveringstid anføres? Skal glipizid fortsat være rekommanderet?

#### *Vedr. Pioglitazon:*

Anbefalingen er vag. Der er ikke en øget frakturrisiko hos mænd, et faktum, specialistgruppen vælger at ignorere. Hvad er definitionen på "lav risiko for frakturer"?

FDA skriver; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021073s046lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021073s046lbl.pdf)

*The majority of fractures observed in female patients were nonvertebral fractures including lower limb and distal upper limb. No increase in the incidence of fracture was observed in men treated with ACTOS (1.7%) versus placebo (2.1%). The risk of fracture should be considered in the care of patients, especially female patients, treated with ACTOS and attention should be given to assessing and maintaining bone health according to current standards of care.*

Det er en lidt mere handlingsorienteret guidance.

Med baggrund i den enten neutrale eller mulig positive kardiovaskulære i CVOT (ProACTIVE, IRIS og TOSCA) og hvis man ekskluderer patienter i NYHA gruppe og hjerteinsufficiens undgås, bør pioglitazon ud fra en samlet vurdering rekommanderes. I de reviderede guidelines for farmakologisk behandling (DES/DSAM) vil pioglitazon på ny indgå i algoritmen.

*Vedr. DPP-4-inhibitorer / SGLT-2-inhibitorer:*

DPP-4'erne dømmes i forhold til deres risiko for hjertesvigt. Man kunne forstå et forbehold for saxa. De øvrige studier har, så vidt vides, ikke power til at give info om det, men derimod om FDAs prædefinerede MACE. At vilda ikke vil lave et CVOT, betyder ikke, at der ikke er data, fx

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12548/abstract> .

Man kan overveje at bemærke, at vi afventer snarlige CVOT data på linagliptin og dapagliflozin?

Det kan undre at canagliflozin rekommanderes på lige fod med empagliflozin, når der dokumenteret er større forekomst af amputationer i den aktive gruppe i CANVAS studierne.

*Insulin:*

Her ignoreres Origin, der vel er på niveau med CVOTerne? Er risikoen for hypo ikke altid afgørende? Ville det give mening at kvalificere til pt med dokumenteret hypo ell lign?

Da tendens til hypoglykæmi er associeret med øget dødelighed bør forskelle risiko ved forskellige insulin-typer fremhæves i samme grad, som det er tilfældet ved risikoen for hjerteinsufficiens ved pioglitazon og den mulige risiko ved saxagliptin.

På vegne af Dansk Endokrinologisk Selskab

Den 19.9.2017

DES/DSAM arbejdsgruppen for revision af det nationale guidelines for farmakologisk behandling af type 2 diabetes og DES' bestyrelse