

Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende antidiabetika
til type 2-diabetes

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.



For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	1. september 2026
Dokumentnummer	243864
Versionsnummer	2.1

© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2026



Indholdsfortegnelse

1. Begreber og forkortelser.....	6
2. Baggrund	7
3. Introduktion	7
3.1 Type 2-diabetes.....	7
3.2 Behandling af type 2-diabetes	8
3.3 Lægemidlerne	9
3.3.1 Udvikling i lægemiddelforbruget	11
4. Metoder	11
4.1 Kliniske spørgsmål.....	11
4.1.1 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	13
4.1.2 Dataekstraktion.....	14
4.1.3 Dataanalyse.....	14
4.1.4 Kvalitetsvurdering af evidensen.....	16
4.2 Andre forhold.....	16
4.2.1 Patientværdier og præferencer	16
4.2.2 Sundhedsøkonomi	16
4.3 Øvrige forhold med relevans for behandlingen	16
5. Resultater	17
5.1 Er der klinisk relevante forskelle mellem GIP/GLP-1-receptoragonisterne?	17
5.1.1 Identificeret litteratur	18
5.1.2 Studie- og populationskarakteristika	20
5.1.3 Resultater pr. effektmål	22
5.1.4 Ældre patienter > 75 år eller patienter med diabetesvarighed > 20 år	36
5.1.5 Patienter med svær overvægt	37
5.1.6 Andre forhold.....	38
5.1.7 Evidensens kvalitet	38
5.1.8 Samlet vurdering.....	39
5.2 Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?	40
5.2.1 Identificeret litteratur	40
5.2.2 Studie- og populationskarakteristika	43
5.2.3 Resultater pr. effektmål	46
5.2.4 Ældre patienter > 75 år eller patienter med diabetesvarighed > 20 år	55
5.2.5 Patienter med svær overvægt	56
5.2.6 Andre forhold.....	57



5.2.7	Evidensens kvalitet	57
5.2.8	Samlet vurdering.....	58
5.3	Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau?	58
5.3.1	Identificeret litteratur	59
5.3.2	Studie- og populationskarakteristika	60
5.3.3	Resultater pr. effektmål	62
5.3.4	Ældre patienter (> 75 år eller) eller patienter med > 20-års varighed af diabetes.....	86
5.3.5	Patienter med svær overvægt	88
5.3.6	Evidensens kvalitet	89
5.3.7	Andre forhold.....	89
5.3.8	Samlet vurdering.....	90
5.4	Er der klinisk relevante forskelle ved tillæg af et tredje eller fjerde lægemiddel?	93
5.4.1	Identificeret litteratur	93
5.4.2	Kliniske endemål	95
5.4.3	Trippel-terapi vs. to-stof terapi på surrogatmål og bivirkninger	98
5.4.4	Samlet vurdering.....	100
5.5	Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?	101
5.5.1	Identificeret litteratur	102
5.5.2	Studie- og populationskarakteristika	103
5.5.3	Dataanalyse.....	108
5.5.4	Resultater pr. effektmål	108
5.5.5	Særlige populationer i form af svær overvægt/insulinresistens, høj alder eller historik med svær hypoglykæmi.....	116
5.5.6	Andre forhold.....	119
5.5.7	Evidensens kvalitet	120
5.5.8	Samlet vurdering.....	120
6.	Øvrige forhold	122
6.1	Kriterier for seponering hos ældre patienter.....	122
6.2	Sundhedsøkonomi	124
7.	Opdatering	124
8.	Referencer	125
9.	Sammensætning af fagudvalg.....	138
10.	Versionslog	139
11.	Bilag.....	140
	Bilag 1: Søgestreng	140
	Bilag 2: Prismadiagram.....	145
	Bilag 3: AMSTAR-vurdering	146



Bilag 4: Medicinrådets netværksmetaanalyser	148
Bilag 5: Risiko for bias.....	149
Bilag 6: Klinisk sammenligningsgrundlag.....	153



1. Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CKD:	Nyresygdom
CVD:	<i>Cardiovascular disease</i> (kardiovaskulær sygdom)
CI:	Konfidensinterval
DPP-4:	Dipeptidylpeptidase-4
DES:	Dansk Endokrinologisk Selskab
DSAM:	Dansk Selskab for Almen Medicin
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
Gns.:	Gennemsnit
GIP:	Glukoseafhængig insulinotropisk polypeptid
GLP-1:	Glukagonlignende-peptid-1
GLP-1RA:	GLP-1-receptoragonister
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HbA1c:	Hæmoglobin A 1 c (mål for gennemsnitligt blodsukker de sidste 3 måneder)
HHF:	Indlæggelse pga. hjertesvigt
IRF:	Indsatser for rationel farmakoterapi (under Sundhedsstyrelsen)
MACE:	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RRR:	Relativ risikoreduktion
S.C.:	Subkutan
SGLT-2:	Natrium-glukose co-transporter 2
SU:	Sulfonylurinstoffer



2. Baggrund

Formålet med [Medicinrådets behandlingsvejledning](#) er at vejlede læger og regioner om rationelt valg af antidiabetika. Herunder hvilke antidiabetika, der er klinisk ligestillede. I praksis betyder 'klinisk ligestilling', at Medicinrådet på baggrund af effekt, bivirkninger og evt. praktiske forhold vurderer, at størstedelen (80-90 %) af patienterne bliver behandlet lige godt, uanset hvilket af de ligestillede lægemidler som patienterne behandles med.

De lægemidler som Medicinrådet vurderer som klinisk 'ligestillede' vil efterfølgende blive rangeret efter pris i Medicinrådets lægemiddelrekommandation og den nationale basisliste.

Behandlingsvejledningen tager udgangspunkt i de sidst opdaterede fælles retningslinjer for farmakologisk behandling af type 2-diabetes fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) [1], samt Sundhedsstyrelsens tidligere Nationale Rekommandationsliste [2].

Da den [første version af Medicinrådets behandlingsvejledning blev godkendt i november 2021](#), besluttede Medicinrådet samtidigt at opdatere den, når der forelå nye data fra kliniske endepunktsstudier. De data er nu publiceret, og Medicinrådets netværksmetaanalyser kan dermed opdateres.

Herudover er der opstået nye kliniske problemstillinger, som er relevante at belyse i opdateringen. Det gælder eksempelvis et spørgsmål om potentiel mereeffekt ved at tillægge GLP-1-RA som 3. valg oveni i SGLT-2-hæmmere og metformin fremfor at tillægge et billigere antidiabetikum (fx DPP-4-hæmmer og/eller SU-stof). I den opdaterede udgave vil denne problemstilling derfor udgøre et selvstændigt klinisk spørgsmål. Endelig er der markedsført et nyt basalinsulin til ugentlig brug, som vil blive inkluderet i opdateringen.

3. Introduktion

3.1 Type 2-diabetes

Type 2-diabetes udgør ca. 90 % af alle nydiagnosticerede patienter med diabetes. Sygdommen er karakteriseret ved insulinresistens og varierende grader af betacelle-svigt og skyldes både genetisk disponering samt miljøfaktorer som overvægt, fysisk inaktivitet, lav fødselsvægt mv. Incidensen er stigende med alder. De sjældnere former som monogenetisk diabetes, sekundær diabetes og prednisolon-induceret diabetes skal behandles iht. årsagen til diabetes og indgår derfor ikke i denne vejledning.

I Danmark har 335.000 (6,9 %) personer type 2 diabetes i 2025. Heraf er mindst 285.000 i behandling med et eller flere antidiabetika [1,3].



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

3.2 Behandling af type 2-diabetes

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

Den farmakologiske behandling omfatter blodsukkersænkende, lipidsænkende, blodtryksænkende og evt. antitrombotisk behandling. Type 2-diabetes har ofte et progredierende forløb med tiltagende svigtende betacellefunktion, og livsstilsændringer er for mange svære at fastholde livslangt. En dansk rapport fra 2020 viste, at en tredjedel af alle med type 2-diabetes var dysregulerede ($\text{HbA1c} \geq 58 \text{ mmol/mol}$, opgjort per 1. januar 2017) [4]. Behovet for behandling med flere lægemidler (polyfarmaci) vil derfor typisk tiltage over tid. Det er ikke ualmindeligt, at patienter tager 4-6 lægemidler for deres diabetes alene, hvoraf 1-3 lægemidler er blodsukkersænkende. Ifølge et dansk registerstudie fra 2022 anvendte 56 % kun ét antidiabetikum., mens andelen der anvendte 2, 3 eller 4 antidiabetika var hhv. 28 %, 13 % og 2,8 % [5].

Behandlingsmålet for type 2-diabetes individualiseres, hvor der tilstræbes lavest mulig HbA1c uden hypoglykæmi og uhensigtsmæssig polyfarmaci. Især skal lægemidler med risiko for hypoglykæmi (sulfonylurinstof, insulin) bruges med forsigtighed. Vejledende behandlingsmål iht. den nationale behandlingsvejledning fra DES/DSAM [1] ses i Tabel 3-1. Vejledende mål for HbA1c fra DES/DSAM's behandlingsvejledning [3].

Tabel 3-1. Vejledende mål for HbA1c fra DES/DSAM's behandlingsvejledning [3]

HbA1c	Population
$\leq 48 \text{ mmol/mol}$	Bør tilstræbes, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi. Dette anses for at være vigtigt for forebyggelsen af komplikationer på lang sigt.
$\leq 53 \text{ mmol/mol}$	Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes overfor risikoen for sendiabetiske komplikationer.
$\leq 58 \text{ mmol/mol}$	Hos skrøbelige patienter (lang diabetesvarighed, fremskreden alder, megen komorbiditet) og ved svingende blodglukose, hvor polyfarmaci inkluderer lægemidler med risiko for hypoglykæmi
58-70 mmol/mol	Hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed, kan et HbA1c på 58-70 mmol/mol være acceptabelt.



3.3 Lægemidlerne

I Tabel 3-2 ses en opdateret oversigt over de i Danmark markedsførte antidiabetika til behandling af type 2-diabetes.

Tabel 3-2. Overblik over markedsførte lægemidler (per 4.12.2025)

Lægemidler	Præparat	Administration	Kombinationer
Metformin	Generika (tabl.) Lyomet (depot)	Oral	Se de øvrige lægemidler
Sulfonylurinstoffer (SU-stoffer) (A10BB)			
Gliclazid	Diamicron Uno og generika	Oral	
<i>Glipizid</i>	Minodiab	Oral	
Glimepirid	Generika	Oral	
A10BX			
<i>Repaglinid</i>	Novonorm	Oral	
DPP4-hæmmere (A10BH)			
Alogliptin	Vipidia	Oral	Vipdomet
Linagliptin	Trajenta	Oral	Glyxambi (empagliflozin)
Saxagliptin	Onglyza	Oral	
Sitagliptin	Januvia og generika	Oral	Janumet, generika med metformin
<i>Vildagliptin</i>	Vildagliptin generika	Oral	Generika med metformin
SGLT-2-hæmmere (A10BK)			
Canagliflozin	Invokana	Oral	Vokanamet
Dapagliflozin	Forxiga	Oral	Xigduo
Empagliflozin	Jardiance	Oral	Synjardy Glyxambi (linagliptin)
GLP-1-receptoragonister (GLP-1RA) (A10BJ)			
Dulaglutid	Trulicity	Injektion (ugentlig)	
Liraglutid	Victoza	Injektion (daglig)	



Lægemidler	Præparat	Administration	Kombinationer
Semaglutid	Ozempic Rybelsus Ny <i>dosis</i>	Injektion (ugentlig) Oral (daglig)	
GIP/GLP-1 receptagonister (A10BX16)			
Tirzepatid	Mounjaro Ny	Injektion (ugentlig)	
Basalinsuliner (middel/langtidsvirkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger)			
Insulin human	Humulin NPH Insulatard	Injektion (2 x daglig)	
Insulin degludec	Tresiba	Injektion (daglig)	Xultophy (liraglutid)
Insulin detemir	Levemir	Injektion (1-2 x daglig)	
Insulin glargin	Abasaglar Lantus Semglee Toujeo	Injektion (daglig)	Suliqua (lixisenatid)
Insulin icodec	Awicli Ny	Injektion (ugentlig)	

Glipizid: Indgår fortsat ikke pga. større risiko for hypoglykæmi

Repaglinid: Indgår fortsat ikke, da det ikke er anbefalet i de danske behandlingsvejledninger

Vildagliptin: Indgår fortsat ikke, da der ikke er kardiovaskulære endepunktstudier.

[Rybelsus](#) er fra september 2025 markedsført i en ny formulering i doser på 1,5, 4 og 9 mg, der på sigt forventes at erstatte den nuværende formulering, hvor styrkerne er 3, 7 og 14 mg. Aktuelt er begge formuleringer på markedet. Endvidere er doser på 25 og 50 mg godkendt af EMA til type-2 diabetes, men endnu ikke markedsført.

Tabel 3-3. Rybelsus gammel og ny formulering.

	Gammel formulering	Ny formulering
Startdosis	3 mg	1,5 mg
Vedligeholdelsesdosis	7 mg	4 mg
Måldosis	14 mg	9 mg

Glibenclamid, ertuglifluzin, lixisenatid, exenatid og pioglitazon er udgået af det danske marked og vil derfor ikke indgå i opdateringen.



3.3.1 Udvikling i lægemiddelforbruget

Ifølge tal fra Sundhedsdatastyrelsen: [Salg af medicin i primærsektoren](#) [6] er forbruget af SU-stoffer faldet markant frem til 2023, i takt med at der er kommet nyere antidiabetika på markedet. Herefter er udviklingen vendt, idet antallet af nye brugere af gliclazid og særligt glimepirid nu for første gang i mange år stiger fra 2023-2025 (gliclazid fra 557 til 889, glimepirid fra 1.322 til 3.406 nye brugere). Forbruget af DPP4-hæmmere er stagneret fra 2017 frem til 2023, hvor der igen ses en stigning frem til 2025.

Forbruget af GLP-1RA er steget kraftigt frem til 2023 og er herefter stagneret. Antallet af nye brugere er faldet fra 2023 til 2025. Semaglutid (primært Ozempic, mindre grad Rybelsus) udgør nu stort set hele markedet. Forbruget af SGLT-2-hæmmere stiger fortsat markant frem til 2025.

4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på et tillæg til protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 17. december 2025. Den oprindelige protokol er fra d. 9. december 2020.

4.1 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet definerer kliniske spørgsmål, som skal danne grundlag for sammenligningen af effekt og sikkerhed mellem lægemidler. For hvert klinisk spørgsmål defineres patientgruppen (populationen), lægemidlerne (interventioner og komparatorer) og effektmål.

Følgende spørgsmål belyses i de nævnte afsnit:

- 5.1 Er der klinisk relevante forskelle mellem GIP/GLP-1-receptoragonisterne?
- 5.2 Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?
- 5.3 Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau?
- 5.4 Er der klinisk relevante forskelle ved tillæg af et tredje eller fjerde lægemiddel?
- 5.5 Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?

Subpopulationer

For alle kliniske spørgsmål indgår subpopulationer af patienter med type 2-diabetes:

- Uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer
- Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom
- Patienter med svær overvægt (BMI > 30)



- Ældre (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år)

For det kliniske spørgsmål om forskelle mellem lægemidlerne på klasseniveau (afsnit 5.3) indgår yderligere følgende subpopulationer:

- Patienter med kronisk nyresygdom defineret som nedsat eGFR (< 60 ml/min/1,73 m²). og/eller albuminuri (> 30 mg/g)
- Patienter med erkendt hjertekarsygdom.

Patienter med 'meget høj risiko' for hjertekarsygdom erstattes ved opdateringen i 2026 med kriterier baseret på [SCORE2-Diabetes](#) [7], som nu anbefales i den nationale behandlingsvejledning fra DES/DSAM [3] (se uddybning af forskelle i tabellen nedenfor).

Det er usikkert, hvordan disse to definitioner korrelerer. Derfor vil Medicinrådet gennemføre supplerende beregninger med henblik på, om der er behov for at omdefinere eller evt. opdele kategorien af patienter med høj/meget høj risiko efter forskellige cut-off værdier for SCORE2-Diabetes (fx 10 eller 20 %).

Tabel 4-1. Sammenligning af eksisterende risikovurdering for kardiovaskulær sygdom med SCORE2-Diabetes

Prædiktions-værktøj	Medicinrådets eksisterende definition af 'meget høj risiko' for hjertekarsygdom	SCORE2-Diabetes
Modeltype	Binær, cut-off baseret	Multivariat, kontinuerlig med variabelinteraktion (variablernes virkning afhænger af køn og alder)
Definition af risiko for hjertekarsygdom:	Høj risiko for hjerte-kar-sygdom: Mindst tre eller flere risikofaktorer:	10 års risiko for MACE: Lav: <5% Middel: 5 – <10 % Høj: 10 – <20 % Meget høj: >20 %
Variable	• Mandligt køn • Alder > 60 år • Hypertension > 130/80 mmHg trods behandling, • LDL-kolesterol > 1,8 mmol/l trods behandling • Familiær disposition til tidlig hjertekarsygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder) • Rygning > 10 pakkeår.	• Land (Danmark er lavrisikoland) • Køn • Alder • Alder ved diabetesdebut • Rygestatus • Systolisk blodtryk • Totalt kolesterol • HDL • HbA1c • eGFR



De kliniske spørgsmål danner udgangspunkt for den systematiske litteratursøgning, evidensgennemgang og evt. andre overvejelser, der efterfølgende munder ud i en klinisk rækkefølge af lægemidlerne og et klinisk sammenligningsgrundlag.

I den kliniske rækkefølge af lægemidlerne angives, hvilke lægemidler der er klinisk ligestillede (og i hvilke doser) og dermed er mulige 1. valg. Når to eller flere lægemidler er klinisk ligestillede, anbefaler Medicinrådet som udgangspunkt det eller de lægemidler, der er forbundet med de laveste omkostninger, beregnet ud fra de doser, der er defineret i det kliniske sammenligningsgrundlag.

Medicinrådets vurderinger af forskelle mellem lægemidlerne er baseret på både statistisk signifikans og klinisk relevans. Statistisk signifikans bliver vurderet ud fra de relative forskelle (fx om konfidensintervallet inkluderer 1,0), mens den kliniske relevans bliver vurderet ud fra punkttestimatet for de absolutte forskelle.

For hvert effektmål har Medicinrådet defineret den mindste klinisk relevante forskel i absolutte tal. Fx. absolut risikoreduktion (ARR) eller *numbers needed to treat* (NNT i overlevelse eller kardiovaskulær hændelse eller gennemsnitlig ændring i HbA1c eller vægt). Baggrunden for valg af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle kan ses i Medicinrådets tillæg til protokol fra december 2025 og er yderligere uddybet i protokollen fra 2020.

4.1.1 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Tidligere litteratursøgning

Den tidligere udgave af behandlingsvejledningen tog udgangspunkt i en omfattende netværksmetaanalyse (NMA) af Palmer et al., som dækker litteraturen for flere af de kritiske og vigtige effektmål frem til august 2020 [8]. For klinisk spørgsmål 3 (basalinsulinerne) blev der fundet flere metaanalyser, som dækkede litteraturen frem til juli 2017. For alle spørgsmål blev der udført opdaterede søgninger efter nyere RCT's. For uddybning henvises til den tidligere version af behandlingsvejledningen.

Opdateret litteratursøgning efter nyere randomiserede studier

I den opdaterede litteratursøgning blev der søgt efter nyere randomiserede studier (RCT's) publiceret fra 1. januar 2021 til januar 2026 (EMBASE 7. januar og Pubmed 12. januar 2026, se bilag 1). Opdatering af klinisk spørgsmål 3 med et nyt (ugentlig) basalinsulin tog udgangspunkt i EMA's EPAR og litteratur indsendt af virksomheden.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet iht. kriterierne (herunder PICO) i protokollen. To personer (den ene forsøgsvis erstattet af AI) screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Ved tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau og fortsat tvivl om egnethed afklaret med fagudvalget.

Lægemedelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.



Detaljer for litteraturudvælgelse (PRISMA-diagrammer) kan ses i Bilag 3.

4.1.2 Dataekstraktion

De relevante effektmålsdata fra de nye RCT's blev forsøgsvis ekstraheret af AI og en person og efterfølgende kontrolleret uafhængigt af to personer.

4.1.3 Dataanalyse

Medicinrådet udarbejder NMA for de kritiske kliniske endepunkter: Mortalitet (OS), kardiovaskulære hændelser (MACE), indlæggelse for hjertesvigt (HHF), nyresygdom (kombineret nyreendepunkt CKD), dialysekrævende nyresygdom (ESRD) samt for det vigtige effektmål 'behandlingsophør pga. bivirkninger'. I tilfælde hvor det ikke er muligt at udarbejde NMA, er resultaterne fra de relevante studier beskrevet deskriptivt. Effektmålene HbA1c, vægt og svær hypoglykæmi belyses med nyeste NMA'er fundet i litteraturen.

Medicinrådet har i 2026 opdateret sine tidligere NMA'er, samt for det vigtige effektmål 'behandlingsophør pga. bivirkninger'. Nye NMA er udarbejdet for det nye kritiske effektmål 'dialysekrævende nyresygdom'. Disse NMA dækker de kliniske spørgsmål:

1. Forskelle mellem GIP/GLP-1RA
2. Forskelle mellem SGLT-2-hæmmere
3. Forskelle mellem klasserne (GIP/GLP-1RA, SGLT-2-hæmmere, DPP-4 hæmmere, SU-stoffer)

Endelig har Medicinrådet i 2026 udarbejdet nye NMA'er for kombinationsbehandling med GIP/GLP-1RA, SGLT-2-hæmmere for de kritiske kliniske endepunkter (OS, MACE, HHF, CKD, ESRD) og behandlingsophør pga. bivirkninger, som det har været muligt at finde data for fra mere end ét studie.

Lægemidlerne sammenlignes i NMA'er, der er baseret på hazard ratio (HR) for de kritiske kliniske endepunkter og odds ratio (OR) for behandlingsophør pga. bivirkninger. Estimer og tilsvarende konfidensintervaller for de parvise sammenligninger af lægemidlerne og placebo blev som udgangspunkt estimeret i en *random effects* frekventistisk NMA i R version 4.5.2 med netmeta-pakken version 3.2.0.

Beregning af absolutte forskelle

For totalpopulationen er den absolutte risikoreduktion mellem alle lægemidler beregnet ud fra NMA'ens estimer for de parvise lægemiddelsammenligninger og en 5-års risiko estimeret ud fra medianrisikoen i placeboarmene under antagelse af tidskonstant hændelsesrate.

For subgrupperne, som har forskellige risikoniveauer (basalinerisiko) for hjertekar- og nyresygdom blev den absolutte risikoreduktion efter 5 år beregnet indenfor hver subgruppe beregnet ud fra NMA'ens estimer for de parvise lægemiddelsammenligninger og 5-års risikoen ved baseline for hver subgruppe, som beskrevet i Palmer et al.[8]. Basalinerisiko for subgrupper blev udregnet som en 5-års



risiko på baggrund af risikostratificeringen i Palmer et al. Tabel 4-2 viser, hvordan Palmers risikostratificering er 'oversat' til Medicinrådets subpopulationer. Baselinerisiko blev udledt fra the RECODE risk calculator (<https://sanjaybasu.shinyapps.io/recodesi/>), der inkluderer mandligt køn, høj alder, forhøjet blodtryk, blodlipider og HbA1c trods behandling, samt mikroalbuminuri.

For det kombinerede nyreendepunkt (CKD) er den absolutte forskel for subgrupperne ikke tidligere estimeret, da det ikke har været muligt at finde et validt estimat for patienternes baselinerisiko. Da der ved opdateringen i 2026 er publiceret flere kliniske endepunktsstudier, som inkluderer patienter med kronisk nyresygdom, vil der i det omfang det er muligt blive udført nye NMA for denne subgruppe.

For patienter med 'meget høj risiko for hjertekarsygdom' er effektmålet MACE i 2026 beregnet for både en 5 og 10- års risiko, jf. at klinikerne i dag vurderer patienternes 10- års risiko ved brug af SCORE-2 DIABETES.

Tabel 4-2. Risikostratificering defineret af Palmer et al. [8] og Medicinrådet

Baselinerisiko i Palmer [8]	Subgruppe defineret af Medicinrådet
No or few (<3) cardiovascular risk factors (very low)	Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer
Three or more cardiovascular risk factors (low)	Patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom 2021: Mindst 3 risikofaktorer 2026: 1- årsrisiko for MACE på 10 % vurderet med SCORE-2-DIABETES
Cardiovascular disease (moderate)	Patienter med erkendt hjertekarsygdom
Chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate 45-75 mL/min per 1.73 m ² with albuminuria >300 mg/g or estimated glomerular filtration rate 15-45 mL/min per 1.73 m ²) (high)	Patienter med erkendt nyresygdom
Cardiovascular disease and chronic kidney disease (very high)	Er ikke defineret som en selvstændig subgruppe



4.1.4 Kvalitetsvurdering af evidensen

Kvaliteten af de NMA'er og systematiske oversigtsartikler, hvor Medicinrådet anvender effektestimaterne, blev vurderet med AMSTAR 2 af to personer uafhængigt af hinanden (se bilag 3). For artikler, som har kvalitetsvurderet evidensen ved Cochrane risk of bias tool eller GRADE, blev disse vurderinger anvendt. Resultaterne af egne NMA'er blev vurderet med GRADE.

4.2 Andre forhold

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

4.2.1 Patientværdier og præferencer

Der er under udarbejdelsen af anbefalingerne taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling, herunder forskelle i bivirkninger, administrationsformer (fx oral vs. injektion, daglig vs. ugentlig behandling). Dette er blevet gjort ved at inddrage viden fra patienterne i fagudvalget.

For insulinpræparaterne kan korrekt dosis og adhærens medvirke til at reducere risikoen for hypoglykæmi. Derfor er overvejelser vedr. brugervenlighed og adhærens inddraget i udarbejdelsen af anbefalinger for insulinanalogerne.

4.2.2 Sundhedsøkonomi

I tilfælde af, at der bliver fundet klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, kan Medicinrådet supplere den kliniske gennemgang med en økonomisk beregning af de samlede lægemiddelomkostninger ved at undgå en given hændelse, og inddrage dette i Medicinrådets anbefaling af lægemiddelrækkefølgen.

4.3 Øvrige forhold med relevans for behandlingen

For gruppen af ældre patienter (> 75 år) og/eller patienter med langvarig diabetes (> 20 år) har Medicinrådet beskrevet overvejelser og kriterier for seponering, der er baseret på fagudvalgets kliniske viden og erfaring. Afsnittet er skærpet ved opdateringen i 2026.



5. Resultater

I de følgende afsnit beskriver Medicinrådet for hvert klinisk spørgsmål de anvendte studier og resultater, der ender ud i en samlet klinisk rækkefølge for lægemidlerne. Den kliniske rækkefølge er baseret på en samlet vægtning af fordele og ulemper, herunder effekt, bivirkninger og andre forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget imellem lægemidlerne.

Medicinrådet skelner mellem statistisk signifikans og klinisk relevans. Statistisk signifikans indikerer, at der med overvejende sandsynlighed er forskel imellem lægemidlerne, men siger intet om, hvor stor denne forskel er, og om den i praksis har betydning for patienterne. Skal man fx behandle 50 eller 500 eller 1.000 patienter i 5 år for at undgå ét tilfælde af kardiovaskulær hændelse? Eller hvad betyder en forskel i et gennemsnitligt vægttab på 0,5 kg, 1 eller 5 kg over 5 år? Hvis der er statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, vil Medicinrådet vurdere om forskellen også er klinisk relevant. Der sker på baggrund af de grænser for mindste klinisk relevante forskelle, som Medicinrådet har defineret i protokollen.

5.1 Er der klinisk relevante forskelle mellem GIP/GLP-1-receptoragonisterne?

Population

Vurderingen omfatter følgende subpopulationer:

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

Herudover vil Medicinrådet kort opsummere resultater for patienter med hjertekarsygdom og/eller nyresygdom, da det er relevant at se disse tal i sammenhæng med resultaterne for patienter uden hjertekar- eller nyresygdom.

Interventioner

Medicinrådets opdaterede protokoltillæg omfatter dulaglutid, liraglutid, semaglutid og tirzepatid (nyt), der anvendes som daglig eller ugentlig subkutan (s.c.) injektion. Semaglutid findes også i en oral formulering (3, 7 og 14 mg) og er nu også markedsført i en ny formulering i doser på 1,5, 4 og 9 mg (se Tabel 3.2). Lægemidler sammenlignes i de doser, som har vist dokumenteret effekt på kliniske endepunkter. Herudover udføres subgruppeanalyser, hvor lægemidlerne sammenlignes i de af EMA anbefalede maksimale doser til type-2 diabetes iht. de godkendte produktresuméer.



Effektmål

Kritiske effektmål:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)
- Nyresygdom (CKD)
- Dialysekrævende nyresygdom (ESRD). **Nyt i 2026**

Vigtige effektmål:

- Vægtreduktion
- HbA1c
- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

5.1.1 Identificeret litteratur

Den første version 1.0 fra 2021 tog udgangspunkt i litteraturen fra en omfattende NMA af Palmer et al 2021 [8]. Denne sammenlignede dog ikke GLP-1RA indbyrdes. De vigtige effektmål HbA1c og vægt blev derfor belyst med en NMA af Nuhoho et al. [9].

Ved opdateringen i 2026 er der identificeret en nyere NMA af Nong et al. 2025 [10], der er baseret på den tidligere NMA af Palmer 2021 [8] og en anden NMA af Shi et al. 2023 [11] (indgår bl.a. i NICE opdaterede guideline fra februar 2026). Nong 2025 inkluderer RCT's publiceret frem til den 31. juli 2024, og den har derfor ikke de nyeste kliniske endepunktsstudier med, som blev identificeret i Medicinrådets litteratursøgning efter RCT's og kan derfor ikke bruges til at belyse disse. Til forskel fra Palmer opgør Nong 2025 effekten for HbA1c og vægt på stofniveau og vil derfor erstatte den tidligere anvendte NMA af Nuhoho et al. suppleret med data fra evt. nyere RCT.

Tabel 5-1. Nyere systematiske reviews af GLP-1RA

Reference	Population	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Nong 2025 [10]	Type 2-diabetes	869 studier	HbA1c Vægt	GRADE anvendt

Den systematiske litteratursøgning efter nyere RCT's fra januar 2026 resulterede i 3 nye studier, der belyser effekten af de relevante GIP/GLP-1RA på mindst et af de kliniske endepunkter. Tabel viser den samlede oversigt over studier.



Tabel 5-2. Oversigt over studier inkluderet i Medicinrådets NMA af kliniske endepunkter

Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsygdom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
LEADER [Marso 2016] [12]	81 % (herunder også kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min)	Liraglutid 1,8 mg x 1 dagligt	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	46
PIONEER-6 [Husein 2019] [13]	84,7 % (herunder også kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min)	Semaglutid (oral) 14 mg x 1 dagligt	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	16
REWIND [Gerstein 2019] [14]	31,5 %	Dulaglutid 1,5 mg x 1 ugentligt	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	65
SUSTAIN-6 [Marso 2016] [15]	83 % (herunder også kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min)	Semaglutid (s.c.) 0,5 mg / 1 mg x 1 ugentligt	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	25
SOUL Nyt [McGuire 2025, Mann 2025] [16,17] [Pop-Busui 2026] [18]	71 % (herunder også kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min)	Semaglutid (oral) 14 mg x 1 dagligt	Mortalitet, MACE, CKD	47,5 (mean) (median 49,5)
FLOW Nyt [Perkovic 2024 og Pratley 2024] [19,20] Mahaffey [2025] [21]	Kronisk nyresygdom (80 % med eGFR < 60 ml/min) 23 % med havde tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi?	Semaglutid (s.c) 1 mg ugentlig	Mortalitet, MACE, CKD, ESRD (initiation kidney replacement therapy) (HbA1c, vægt, ophør pga. bivirkninger)	3,4 år
SURPASS-CVOT Nyt [Nicholls 2025] [22]	100 %	Tirzepatid op til 15 mg (opnået hos 73 %) vs dulaglutid 1,5 mg	Mortalitet, MACE, CKD (kun rap. som AE), HbA1c, vægt, ophør pga. bivirkninger)	47,6 måneder



5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Opfølgningstiderne varierede mellem studier fra 16 måneder i PIONEER-6 (semaglutid oral) til 65 måneder i REWIND (dulaglutid) [13,14].

Risikofaktorer for hjertekarsygdom i studierne

Deltagere uden erkendt hjertekarsygdom i studierne **LEADER** (liraglutid), **PIONEER-6** (semaglutid oral) og **SUSTAIN-6** (semaglutid s.c.) inkluderede personer over 60 år med minimum en af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom [12,13,15]:

- mikroalbuminuri eller makroalbuminuri
- hypertension og hypertrofi svarende til venstre ventrikel
- systolisk eller diastolisk dysfunktion svarende til venstre ventrikel
- ankel-brachial index < 0,9.

I **REWIND** (dulaglutid) inkluderede deltagerne uden erkendt hjertekarsygdom personer over 55 år med minimum en af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom [14]:

- eGFR < 60 ml/min
- ankel-brachial index < 0,9
- hypertension og hypertrofi svarende til venstre ventrikel
- mikroalbuminuri eller makroalbuminuri

og personer over 60 år med minimum to af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom:

- aktuel ryger
- dyslipidæmi
- hypertension
- abdominal fedme.

SOUL (oral semaglutid) inkluderede patienter med type 2-diabetes over 50 år med enten erkendt hjertekarsygdom (71 %), cerebrovaskulær sygdom, symptomatisk perifer arteriel sygdom eller kronisk nyresygdom (eGFR < 60 ml/min) [16–18].

FLOW (s.c. semaglutid) inkluderede patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (defineret ved eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² og urinalbumin/kreatinin-ratio >300 og <5000 eller eGFR 25-<50 ml/min/1,73 m² og urinalbumin/kreatinin-ratio >100 og <5000). 80 % havde eGFR < 60 ml/min [21]. Ca. 23 % havde tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi, og ca. 19 % havde kronisk hjertesvigt. Primært outcome var et sammensat 'nyre-enderpunkt', som også inkludererede kardiovaskulær død. Selve nyreenderpunktet omfattede nyresvigt defineret som initiering af langtidsdialyse, nyretransplantation eller eGFR <15 ml/min/1,73 m²) i mindst 28 dage, mindst 50%



reduktion i eGFR fra baseline eller død af nyresygdom [19]. Hjertesvigt blev til forskel fra andre studier opgjort som et kombineret endepunkt af ikke planlagt hospitalsindlæggelse eller 'urgent visit' pga. nyopstået eller forværret HF og med initiering eller intensiveret diuretisk/vasoaktiv behandling eller kardiovaskulær død [20].

SURPASS-CVOT (tirzepatid vs. dulaglutid) inkluderede patienter over 40 år med aterosklerotisk hjertekarsygdom [22].

Samlet vurdering af risikofaktorer for hjertekarsygdom

Andelen af patienter med erkendt hjertekarsygdom er ensartede i studierne af liraglutid, semaglutid s.c. og oral semaglutid (71-85 %) [12,13,15]. I studiet af tirzepatid vs. dulaglutid har 100 % erkendt hjertekarsygdom [22]. Andelen i REWIND-studiet af dulaglutid er lavere (32 %), men inkluderede her ikke deltagere med tegn på iskæmisk hjertesygdom baseret på stress-test eller billeddiagnostik (minimum 50 % karstenose svarende til kranspulsårer, karotidkar eller underekstremitetsarterier) [14]. Disse karakteristika blev klassificeret som erkendt hjertesygdom i studierne for de øvrige lægemidler. På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at studierne er tilstrækkeligt sammenlignelige til at indgå i Medicinrådets NMA.

Andelen af patienter med kronisk nyresygdom (eGFR < 60 ml/min) varierer fx 23 % i SURPASS-CVOT til 80 % i FLOW. På denne baggrund vil FLOW-studiet indgå i sammenligningen med de andre lægemiddelklasser i subgruppeanalysen for patienter med erkendt nyresygdom.

Dosis i studierne

Tabel 5-3 viser en oversigt over godkendte doser (produktresumé [23–27]) og de anvendte doser i de kardiovaskulære kliniske endepunktstudier for de fem relevante GLP-1RA.

Tabel 5-3. Oversigt over GLP-1RA og doser

Lægemiddel	Vanlig vedligeholdelsesdosis iht. produktresumé (maxdosis)	Måldosis i de kliniske endepunktstudier
Dulaglutid [23]	0,75, 1,5 el. 3,0 mg ugentligt (4,5 mg)	1,5 mg ugentligt
Liraglutid [24]	1,2 el. 1,8 mg dagligt	1,8 mg dagligt
Semaglutid (s.c) [25]	0,5 el. 1 mg ugentligt (2 mg)	0,5 mg / 1 mg ugentligt
Semaglutid (oral) gl. formulering [26]	7 el. 14 mg dagligt	14 mg dagligt
Semaglutid (oral) ny formulering*	4, 9, 25 mg dagligt (50 mg)	-
Tirzepatid [27]	5, 10 el. 15 mg ugentligt	15 mg ugentligt (gennemsnitsdosis 12,3 mg)

*per 13. marts 2026 er 25 og 50 mg ikke markedsført i DK.



I **REWIND** (dulaglutid) blev deltagerne randomiseret 1:1 til dulaglutid 1,5 mg eller placebo, og af opgørelsen for studiet fremgår det, at de aktivt behandlede deltagere var kompliente svarende til 82 % af follow-up-perioden [14].

I **LEADER** (liraglutid)-studiet blev der anvendt en måldosis på 1,8 mg i den aktivt behandlede gruppe, dog med mulighed for titrering af liraglutide til maksimale tolerable dosis. Median daglig dosis blev angivet til 1,78 mg (IQR [1,54 til 1,79]) og de aktivt behandlede patienter blev angivet som kompliente svarende til 84 % af follow-up-perioden [12].

I **SUSTAIN-6** (semaglutid s.c.) blev deltagerne randomiseret 1:1:1:1 til semaglutid 0,5 mg, semaglutid 1,0 mg eller placebo svarende til volumen for hver af de to aktive behandlingsarme. De aktivt behandlede deltagere var kompliente svarende til 88 % og 85 % af follow-up-perioden for dosisregimerne svarende til hhv. 0,5 mg og 1 mg. Resultaterne for de kardiovaskulære og renale endepunkter blev primært opgjort på baggrund af den samlede deltagerpopulation uafhængigt af behandlingsdosis [15].

Patienterne i **PIONEER-6** (semaglutid oral) blev randomiseret 1:1 til oral semaglutide eller placebo med optitrering til en måldosis på 14 mg, dog med efterfølgende mulighed for dosisreduktion til maksimale tolerable dosis i tilfælde af bivirkninger. Ved studiets afslutning var 82 % af de aktivt behandlede deltagere i behandling med en dosis på 14 mg [13].

Patienterne i **SOUL** (semaglutid oral) blev (som i PIONEER-6) randomiseret 1:1 til oral semaglutide eller placebo med optitrering til en måldosis på 14 mg, dog med efterfølgende mulighed for dosisreduktion til maksimale tolerable dosis i tilfælde af bivirkninger. Ved studiets afslutning var godt 78 % (grafisk aflæst fig S3A) af de aktivt behandlede deltagere i behandling med en dosis på 14 mg. 76 % var i behandling med metformin ved baseline. 27 % var i behandling med SGLT-2-hæmmer og 51 % var i behandling med insulin [16–18].

Patienterne i **FLOW** (s.c. semaglutid) blev optitreret til 1,0 mg per uge. Længere optitreringsintervaller, pauser eller lavere vedligeholdelsesdosis var muligt, hvis der opstod uacceptable bivirkninger [19–21].

Patienterne i **SURPASS-CVOT** (tirzepatid vs. dulaglutid) blev optitreret til max 15 mg tirzepatid per uge. Efter 36 måneder modtog 72,7 % af patienterne denne dosis. Gennemsnitsdosis (aflæst fra fig S4) kan beregnes til 12,3 (SD 3,0) mg. Dulaglutid blev givet i fast dosis på 1,5 mg per uge [22].

5.1.3 Resultater pr. effektmål

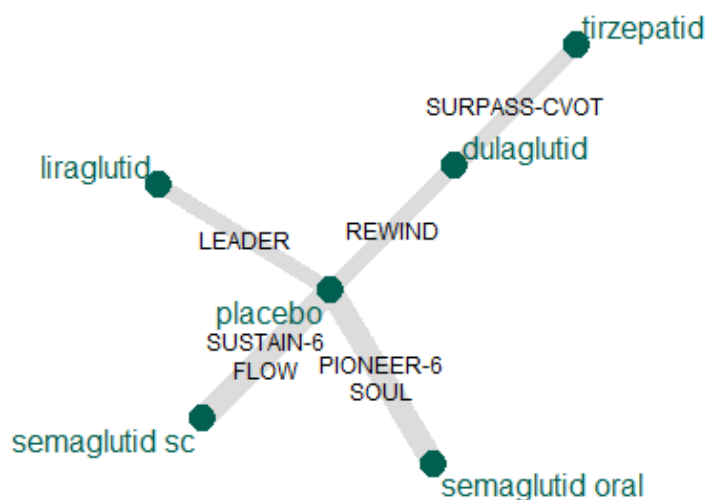
I dette afsnit præsenteres resultaterne fra Medicinrådets NMAer for mortalitet, MACE, HHF, CKD, ESRD og ophør pga. bivirkninger (se Bilag 4). Effektmålene HbA1c og vægt belyses med NMA af Nong et al 2025 [10]. Der er ikke fundet data for livskvalitet til brug for sammenligningen mellem de enkelte GLP-1RAer inkl. tirzepatid.



Mortalitet (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,2 per 100 patientår)

Mortalitet dækker alle tilfælde af død (uanset årsag), som er rapporteret i studiernes opfølgningstid.



Figur 5.1. Medicinrådets NMA for mortalitet

Medicinrådets opdaterede NMA fra 2026 finder ingen statistisk signifikante forskelle i mortalitet mellem dulaglutid, liraglutid, oral semaglutid, s.c. semaglutid og tirzepatid. Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-4 og Tabel 5-5.

Tabel 5-4. Relative forskelle for mortalitet HR (95 % CI)

	dulaglutid			
liraglutid	0,94 (0,47; 1,91) ¹	liraglutid		
semaglutid oral	0,83 (0,44; 1,57) ¹	0,88 (0,46; 1,67) ¹	semaglutid oral	
semaglutid s.c.	1,00 (0,53; 1,87) ¹	1,06 (0,56; 1,99) ¹	1,20 (0,69; 2,10) ¹	Semaglutid s.c.
tirzepatid	0,84 (0,51; 1,38) ²	0,89 (0,38; 2,10) ¹	1,01 (0,45; 2,26) ¹	0,84 (0,38; 1,87) ¹

HR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

1. Estimaterne er meget usikre (brede konfidensintervaller).

2. Netværksestimatet er usikkert. Mere sikkert ved direkte sammenligning er HR 0,84 (0,75; 0,94) [22]



Tabel 5-5. Absolutte forskelle for mortalitet 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	dulaglutid			
liraglutid	0,51 (-7,91; 4,99)	liraglutid		
semaglutid oral	1,56 (-5,08; 5,27)	1,05 (-5,64; 4,78)	semaglutid oral	
semaglutid s.c.	0,02 (-7,60; 4,38)	-0,48 (-8,17; 3,89)	-1,53 (-8,11; 2,46)	semaglutid s.c.
tirzepatid	1,47 (-3,37; 4,56)	0,96 (-9,04; 5,57)	-0,08 (-9,25; 4,33)	1,45 (-7,61; 5,84)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Resultater adskiller sig fra Medicinrådets tidligere NMA fra 2021, der umiddelbart fandt bedre effekt af oral semaglutid (14 mg) sammenlignet med både dulaglutid og s.c. semaglutid. Sidstnævnte er paradoksalt set ud fra en klassisk *exposure-response* sammenhæng [15]. Resultater fra 2021 for oral semaglutid var dog alene baseret på **PIONEER-6**-studiet (n=3.183, ca. 16 måneders opfølgning), hvor der ikke var effekt på det primære effektmål (MACE), og mortalitet var et eksplorativt sekundært endepunkt. I **SOUL**-studiet (n=9.650, ca. 4 års opfølgning), der indgår i Medicinrådets opdaterede NMA i 2026, reducerede oral semaglutid derimod ikke mortalitet ift. placebo. Herudover bidrager de nye studier **FLOW** (s.c. semaglutid) og **SURPASS-CVOT** (tirzepatid vs. dulaglutid) med nye data for disse lægemidler. Det skal hertil bemærkes, at forskellen i mortalitet (sekundært endepunkt) mellem tirzepatid og dulaglutid var signifikant i SURPASS-CVOT, hvor de to lægemidler blev direkte sammenlignet HR 0,84 (0,75; 0,75). ARR ca. 1,6 %-point.

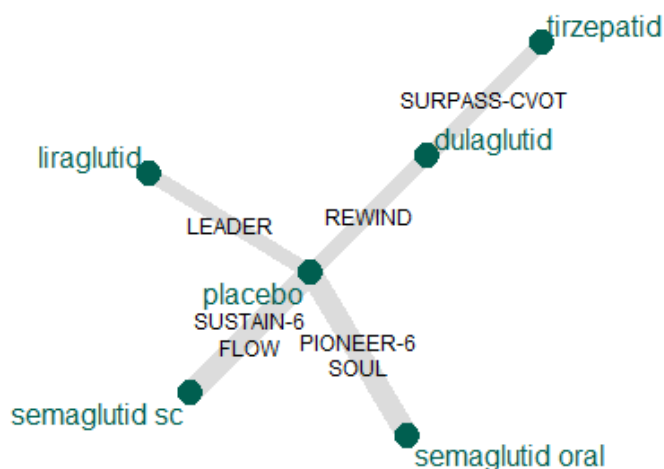
Subgrupper baseret på risikoprofil

De absolutte forskelle i mortalitet for subgrupper med forskellig risikoprofil er heller ikke statistisk signifikante mellem lægemidlerne, da de er beregnet ud fra de relative forskelle (se bilag 4).

MACE (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

MACE er her defineret som 3P-MACE. Dvs. det sammensatte endepunkt, der omfatter kardiovaskulær betinget død, non-fatalt myokardieinfarkt (AMI) eller non-fatal apopleksi.



Figur 5.2. Medicinrådets NMA for MACE

Medicinrådets opdaterede NMA i 2026 finder fortsat ingen statistisk signifikante forskelle for MACE mellem dulaglutid, liraglutid, oral semaglutid og s.c. semaglutid. NMAen viser heller ikke relative forskelle mellem disse lægemidler og tirzepatid (GIP/GLP-1RA). SURPASS-CVOT, der direkte sammenligner tirzepatid og dulaglutid fandt heller ikke signifikant forskel mellem de to lægemidler på MACE, der var det primære effektmål i studiet.

Der var heller ingen forskelle for non-fatal stroke, der indgår som et delmål i MACE (se bilag 4). Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-6 og Tabel 5-7.

Tabel 5-6. Relative forskelle for MACE HR (95 % CI)

	dulaglutid			
liraglutid	0,99 (0,85; 1,16)	liraglutid		
semaglutid oral	0,97 (0,83; 1,13)	0,98 (0,84; 1,14)	semaglutid oral	
semaglutid s.c.	0,90 (0,75; 1,08)	0,91 (0,76; 1,09)	0,93 (0,77; 1,11)	semaglutid s.c.
tirzepatid	0,92 (0,83; 1,01)	0,93 (0,77; 1,12)	0,95 (0,79; 1,14)	1,02 (0,83; 1,26)

HR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.



Tabel 5-7. Absolutte forskelle for MACE 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	dulaglutid			
liraglutid	0,16 (-2,14; 2,17)	liraglutid		
semaglutid oral	0,43 (-1,78; 2,37)	0,27 (-1,90; 2,18)	semaglutid oral	
semaglutid s.c.	1,42 (-1,12; 3,58)	1,26 (-1,24; 3,40)	0,99 (-1,47; 3,10)	semaglutid s.c.
tirzepatid	1,11 (-0,21; 2,33)	0,96 (-1,63; 3,16)	0,69 (-1,86; 2,86)	-0,30 (-3,26; 2,17)

ARR > 2 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

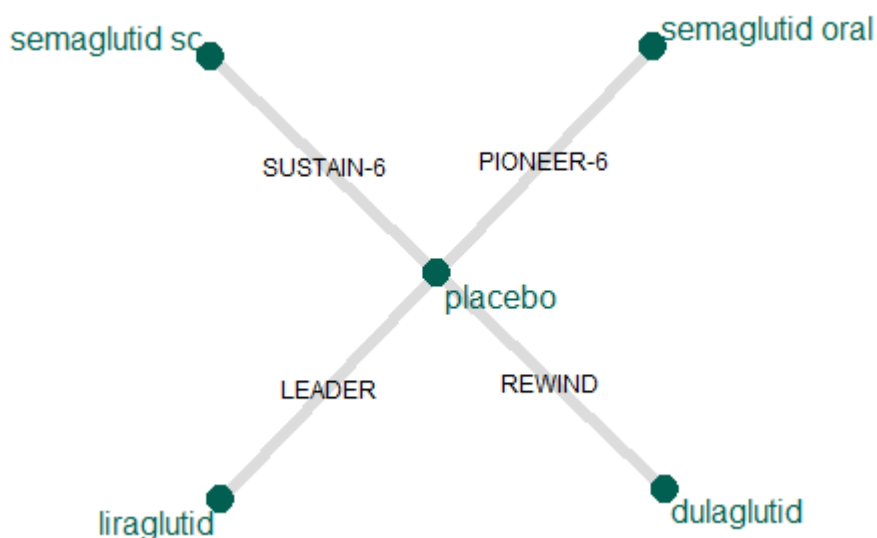
Subgrupper baseret på risikoprofil

De absolutte forskelle i MACE for subgrupper med forskellig risikoprofil er heller ikke statistisk signifikante mellem lægemidlerne, da de er beregnet ud fra de samme relative forskelle som den totale studiepopulation (se tal i Bilag 4).

Hjertesvigt – indlæggelse HHF (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: for 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

HHF er defineret som indlæggelser pga. af hjertesvigt.





Figur 5.3. Medicinrådets NMA for HHF

Medicinrådets NMA fra 2026 finder fortsat ingen statistisk signifikante forskelle mellem dulaglutid, liraglutid, oral semaglutid og s.c. semaglutid. Bemærk, at der ikke indgår data for tirzepatid eller nye data for de andre lægemidler i opdateringen, da HHF ikke er rapporteret som et selvstændigt effektmål i de nye studier **SOUL** (oral semaglutid), **FLOW** (s.c. semaglutid) og **SURPASS-CVOT** (tirzepatid).

Estimater for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-8 og Tabel 5-9.

Tabel 5-8. Relative forskelle for indlæggelser pga. hjertesvigt (HHF). HR (95 % CI)

	dulaglutid		
liraglutid	0,94 (0,72; 1,21)	liraglutid	
semaglutid oral	0,92 (0,50; 1,71) ¹	0,99 (0,54; 1,83) ¹	semaglutid oral
semaglutid s.c.	1,19 (0,79; 1,81) ¹	1,28 (0,85; 1,92) ¹	1,29 (0,65; 2,58) ¹

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

1. Estimaterne er usikre (brede konfidensintervaller).



Tabel 5-9. Absolutte forskelle for HHF 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	dulaglutid		
liraglutid	0,34 (-1,13; 1,49)	liraglutid	
semaglutid oral	0,40 (-3,68; 2,68)	0,06 (-4,01; 2,33)	semaglutid oral
semaglutid s.c.	-1,02 (-4,15; 1,12)	-1,36 (-4,47; 0,77)	-1,41 (-7,43; 1,75)

ARR > 2 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Subgrupper baseret på risikoprofil

De absolutte forskelle i HHF for subgrupper med forskellig risikoprofil er heller ikke statistisk signifikante mellem lægemidlerne, da de er beregnet ud fra de samme relative forskelle som for den totale studiepopulation (se bilag 4).

Patienter med hjertesvigt

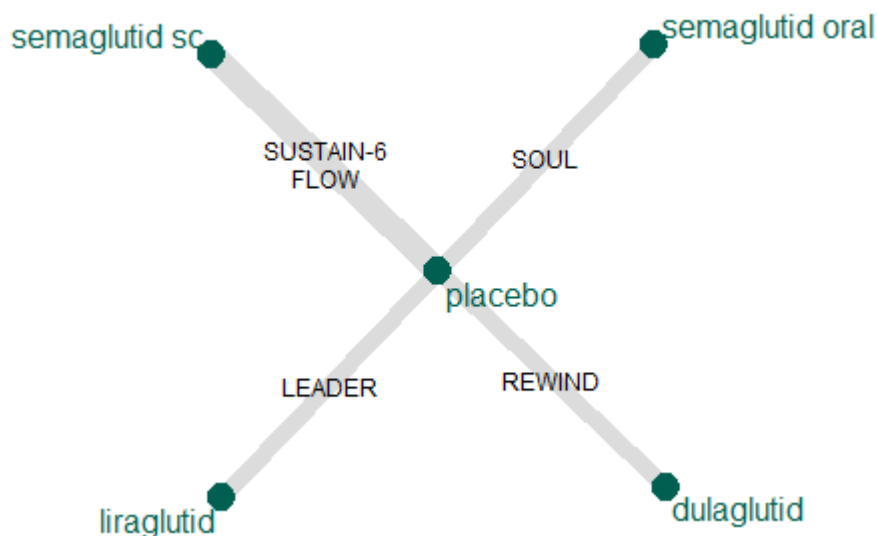
De nye studier (**FLOW, SOUL, SURPASS-CVOT**) opgør ikke HHF som et selvstændigt effektmål. En subgruppeanalyse af SOUL-studiet, publiceret af Pop Busui et al. i 2026 [18], har opgjort HHF for subpopulationerne med og uden hjertesvigt ift. placebo (se figur 3 B). HR 0,96 (0,70; 1,32). ARR -0,02 per 100 personår for subgruppen uden hjertesvigt (n=7.418).

For subpopulationen med hjertesvigt er ARR (0,48 per 100 personår n=2.229) umiddelbart klinisk relevant, men ikke statistisk signifikant (HR 0,78 (0,57; 1,07)), hvilket kan skyldes manglende statistisk styrke.

Nyresygdom (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

De anvendte nyreendepunkter var nogenlunde konsistente mellem studierne (se afsnit 5.1.2).



Figur 5.4. Medicinrådets NMA for nyresygdom

Medicinrådets NMA fra 2026 finder fortsat ikke statistisk signifikante forskelle mellem dulaglutid, liraglutid, og s.c. semaglutid for det kombinerede nyreendepunkt. Opdateringen omfatter nu også data for oral semaglutid (**SOUL**), som heller ikke adskiller sig fra de øvrige lægemidler. Herudover indgår nye data for s.c. semaglutid (**FLOW**). Tirzepatid (**SURPASS-CVOT**) er ikke inkluderet, da der ikke er fundet data for nyreendepunktet.

Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-10 og Tabel 5-11.

Tabel 5-10. Relative forskelle for nyresygdom (CKD kombineret endepunkt) HR (95 % CI)

	dulaglutid		
liraglutid	0,92 (0,71; 1,19)	liraglutid	
semaglutid oral	1,01 (0,73; 1,41)	1,10 (0,78; 1,57)	semaglutid oral
semaglutid s.c.	0,88 (0,68; 1,12)	0,95 (0,72; 1,26)	0,87 (0,62; 1,22)

HR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.



Tabel 5-11. Absolutte forskelle for nyresygdom (CKD kombineret endepunkt) 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	dulaglutid		
liraglutid	0,95 (-2,15; 3,41)	liraglutid	
semaglutid oral	-0,13 (-4,51; 3,16)	-1,08 (-5,82; 2,41)	semaglutid oral
semaglutid s.c.	1,43 (-1,36; 3,67)	0,49 (-2,70; 2,98)	1,57 (-2,48; 4,56)

ARR > 2 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Subgrupper baseret på risikoprofil

De absolutte forskelle i det kombinerede nyreendepunkt for subgrupper med forskellig risikoprofil er heller ikke statistisk signifikante mellem lægemidlerne, da de er beregnet ud fra de samme relative forskelle som den totale studiepopulation. ARR for subgrupperne blev ikke beregnet i NMA'en fra 2021 pga. manglende data for baselinerisiko for det kombinerede nyreendepunkt.

Patienter med kronisk nyresygdom

FLOW-studiet af s.c. semaglutid inkluderer, som det eneste studie af GLP-1RA, patienter med kronisk nyresygdom. I dette studie var effekten på det kombinerede nyreendepunkt signifikant bedre end placebo HR 0,79 (0,66; 0,94), og den ARR var også klinisk relevant (ARR > 2 %-point). Data fra dette studie vil indgå i sammenligningen med de øvrige lægemiddelklasser i afsnit 5.3.

Dialysekrævende nyresygdom (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,1 per 100 patientår)

Dialysekrævende nyresygdom eller end-stage-renal-disease (ESRD) defineres her som patienter, som er i dialysebehandling eller har gennemgået nyretransplantation. Heri indgår ikke patienter med eGFR < 15 ml/min., som indgår i definitionen af ESRD i nogle studier.

Effekt målet er kun opgjort for s.c. semaglutid (**FLOW**), der inkluderede patienter med kronisk nyresygdom. Forskellen dialysekrævende nyresygdom var her ikke signifikant forskellig fra placebo HR 0,84 (0,63; 1,12). Data fra dette studie vil indgå i sammenligningen med de øvrige lægemiddelklasser i afsnit 5.3.



Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 10 %-point ved 1-års behandling

Dette effektmål opgøres som antal patienter, som er ophørt med behandlingen under studiet pga. bivirkninger.

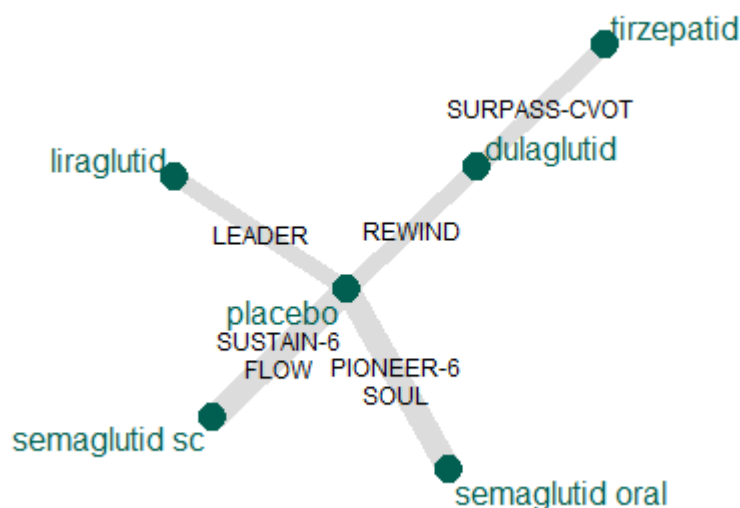


Fig 5.5. Medicinrådets NMA for behandlingsophør pga. bivirkninger

Medicinrådets opdaterede NMA i 2026 finder fortsat ikke statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne for andel patienter, der ophører med behandlingen pga. bivirkninger. Det nye lægemiddel tirzepatid adskiller sig heller ikke signifikant fra de øvrige. Odds-ratio (OR) for de relative forskelle fremgår af Tabel 5-12.

Tabel 5-12. Relative forskelle forbehandlingsophør pga. bivirkninger. OR (95 % CI)

	dulaglutid			
liraglutid	0,83 (0,34; 2,03)	liraglutid		
semaglutid oral	1,07 (0,49; 2,33)	1,28 (0,59; 2,79)	semaglutid oral	
semaglutid s.c.	1,01 (0,46; 2,21)	1,21 (0,56; 2,65)	0,95 (0,50; 1,80)	semaglutid s.c.
tirzepatid	1,35 (0,73; 2,52)	1,62 (0,55; 4,82)	1,27 (0,47; 3,42)	1,34 (0,49; 3,63)



OR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

De absolutte forskelle er beregnet ud fra den gennemsnitlige hændelsesrate i studierne placeboarme og er i alle tilfælde mindre (< 10 %-point på 1 år) end den forskel, som Medicinrådet har defineret som klinisk relevant. Se Tabel 5-13.

Generelt er alle estimater forbundet med stor usikkerhed.

Tabel 5-13. Absolutte forskelle for behandlingsophør pga. bivirkninger. AAR

	dulaglutid			
liraglutid	1,59 (-8,71; 6,62)	liraglutid		
semaglutid oral	-0,65 (-10,90; 5,02)	-2,24 (-12,49; 3,43)	semaglutid oral	
semaglutid s.c.	-0,11 (-10,04; 5,32)	-1,70 (-11,62; 3,73)	0,54 (-7,29; 5,27)	semaglutid s.c.
tirzepatid	-3,19 (-12,27; 2,63)	-4,78 (-23,03; 3,80)	-2,54 (-18,84; 5,58)	-3,08 (-19,44; 5,06)

ARR > 10 %-point udtrykker kliniske relevant flere bivirkninger for lægemiddel i kolonne 1.
Meget usikre estimater for alle sammenligninger.

HbA1C (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 5 mmol/mol (0,5 %) efter 2 år

Ved opdateringen i 2026 bliver forskelle i HbA1c som udgangspunkt belyst med data fra en nyere NMA af Nong 2025, som er den mest opdaterede og omfattende på området [10]. Resultater for både vægt og HbA1c er baseret på studier af mindst 24 ugers varighed, der sammenligner tillæg af GIP/GLP-1RA til baggrundsbehandling bestående af et til to øvrige orale blodsukkersænkende lægemidler for at begrænse variabiliteten mellem studiepopulationerne. Metformin var en del af baggrundsbehandlingen hos langt størstedelen af patienterne i de inkluderede studier [10].

Nong klassificerer ud fra sammenligning med placebo, tirzepatid som *most effective*, mens semaglutid og de øvrige GLP1-RA'er alle er klassificeret som *intermediate effective*.

I de indirekte sammenligninger imellem lægemidlerne medførte tirzepatid også statistisk signifikant større reduktion i HbA1c end de øvrige GLP-1RAerne. Forskellene var også kliniske relevante (> 0,5 %) på nær sammenligningen med s.c. semaglutid (forskul i HbA1c: -0,42 %). Resultaterne fremgår af Tabel 5-14.



Tabel 5-14. Forskelle i gennemsnitlig ændring i HbA1C (%)

Intervention				
Dulaglutid	Dulaglutid			
Liraglutid	0,09 (-0,07; 0,25)	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	-0,39 (-0,59; -0,19)	-0,48 (-0,65; -0,31)	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	-0,19 (-0,40; 0,02)	-0,28 (-0,46; -0,10)	0,20 (-0,01; 0,42)	Semaglutid oral
Tirzepatid	-0,81 (-1,03; -0,58)	-0,90 (-1,11; -0,69)	-0,42 (-0,65; -0,20)	-0,62 (-0,87; -0,38)

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Forskel > 0,5 indikerer klinisk relevant bedre effekt. **Grøn**: Forskel klinisk relevant, moderat evidens kvalitet (indirekte estimat) [10]. **Orange**: moderat evidens kvalitet (indirekte estimat) og **Lys orange**: lav evidens kvalitet (Indirekte estimat – ikke baseret på relevant sammenligningsdosis).

Sammenligning under hensyn til doser

Nong et al. tager dog ikke højde for, at de doser, der er anvendt i studierne, ikke altid er sammenlignelige.

Fx blev tirzepatid givet i doser op til anbefalet maxdosis, som er 15 mg ugentlig, mens studierne af s.c. semaglutid kun inkluderede doser op til 1 mg, men ikke 2 mg, som er den maksimalt anbefalede dosis ved type-2 diabetes.

I **SURPASS-2 studiet** (som indgår i Nong et al.), hvor tirzepatid 5-15 mg blev direkte sammenlignet med s.c. semaglutid 1 mg, var tirzepatid 10 og 15 mg, men ikke 5 mg klinisk relevant mere effektivt sammenlignet med semaglutid 1 mg (forskelle 2,5, 5,5 og 6,6 mmol/mol) [28].

I **SUSTAIN-FORTE** (som ikke indgår i Nong) blev 1.115 patienter med mangelfuldt reguleret HbA1c (8-10 %) randomiseret til 40 ugers dobbeltblindet behandling med enten 1 eller 2 mg s.c. semaglutid i tillæg til metformin og evt. SU. Reduktion i HbA1c efter 40 uger var statistisk signifikant større for 2 mg end 1 mg (forskel 0,23 %, *trial produkt estimand* svarende til ca. 2 mmol/mol) og uafhængig af om SU indgik i basisbehandlingen [29].

Det indikerer, at den forskel, som Nong finder mellem s.c. semaglutid og tirzepatid i HbA1c, reelt vil være mindre, hvis de to lægemidler anvendes i sammenlignelige doser.



For dulaglutid har den anvendte dosis i studierne også betydning for sammenligningen i Nongs NMA, men forskellen mellem tirzepatid og dulaglutid er stadig klinisk relevante, når lægemidlerne anvendes i sammenlignelige doser.

I **SURPASS J-mono** (som indgår i Nong NMA), hvor tirzepatid 5, 10 og 15 blev sammenlignet med en lav dosis af dulaglutid (0,75 mg) var alle tirzepatid doser signifikant og klinisk relevant mere effektive end dulaglutid (Forskel i HbA1c 1-1,5 % efter 52 uger) [30]. I **SURPASS-CVOT** (indgår ikke i Nong NMA) hvor tirzepatid i en gennemsnitsdosis på ca. 12,3 mg blev sammenlignet med en højere dosis af dulaglutid på 1,5 mg, var forskellen i HbA1c 0,87 % efter 36 måneder mindre, men stadig klinisk relevant.

I et randomiseret dosis-responsstudie (**AWARD-11**) hvor dulaglutid blev sammenlignet i doserne 1,5, 3,0 og 4,5 mg ugentlig var reduktionen i HbA1c efter 36 uger ift. baseline hhv. -1,54, -1,64 og -1,77 %, med statistisk signifikant forskel mellem 4,5 mg og 1,5 mg (forskel 0,24% eller 2,6 mmol/mol) [31].

I **SURPASS-SWITCH** blev 282 patienter med mangelfuldt reguleret HbA1c (HbA1c 7-9,5 %) på dulaglutid (0,75 eller 1,5 mg) randomiseret ublindt til dosisøgning af dulaglutid (4,5 mg opnået af 90 %) eller tirzepatid (15 mg opnået af 80 %). Tirzepatid medførte statistisk signifikant større HbA1c-reduktion (forskel -0,77 %), hvilket er klinisk relevant og nogenlunde på niveau med netværkestimatet fra Nong 2025 [32].

Oral semaglutid i ny formulering

PIONEER PLUS har sammenlignet den nuværende orale formulering af semaglutid 14 mg med en ny formulering på 25 og 50 mg. Begge styrker af den nye formuleringen reducerede på 52 uger HbA1c statistisk signifikant mere end den gamle formulering på 14 mg (forskel hhv. -0,3 % og -0,5 %) [33].

Vægtreduktion (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 5 kg eller 5 % efter 2 år

Forskelle i vægtreduktion er, ligesom HbA1c, belyst med NMA'en af Nong 2025 med forbehold for, at de anvendte doser ikke i alle tilfælde er sammenlignelige.

Mht. vægtreduktion ift. placebo klassificerer Nong også tirzepatid som *most effective*, mens semaglutid og de øvrige GLP1-RA'er alle klassificeres som *intermediate effective*.

I de indirekte sammenligninger mellem lægemidlerne medførte tirzepatid statistisk signifikant større vægtreduktion end GLP-1RA'erne. Forskellene var også klinisk relevante ift. dulaglutid (-7 kg), liraglutid (-6,3 kg) og oral semaglutid (-5,8 kg). Resultaterne fremgår af Tabel 5-15.



Tabel 5-15. Forskelle i effekt for vægtreduktion (kg)

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Liraglutid	-0,69 (-0,09; -1,30)	Liraglutid			
Semaglutid s.c.	-2,80 (-2,04; -3,55)	-2,10 (-1,43; -2,78)	Semaglutid s.c.		
Semaglutid oral	-1,24 (-0,44; -2,04)	-1,3 (-3,32; 0,72)	1,60 (-0,78; 3,98)	Semaglutid oral	
		-0,55 (-1,26; 0,16)	1,56 (0,72; 2,39)		
Tirzepatid	-6,99 (-6,16; -7,82)	-6,30 (-5,52; -7,07)	-4,06 (-2,39; -5,74)	-5,75 (-4,81; -6,69)	Tirzepatid
			-4,19 (-3,35; -5,03)		

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Forskel ≥ 5 kg indikerer klinisk relevant bedre effekt. **Lys orange**: Forskel klinisk relevant, moderat evidens kvalitet (indirekte estimat) [10]. **Mørk orange**: høj evidens kvalitet (direkte estimat). **Orange**: moderat evidens kvalitet (indirekte estimat) og **Lys orange**: lav evidens kvalitet (Indirekte estimat – ikke baseret på relevant sammenligningsdosis).

Sammenligning under hensyn til doser

Resultaterne for vægtreduktion fra Nong 2025, skal ligesom for HbA1c, tolkes med forbehold for, at de doser, der er anvendt i studierne, ikke altid er sammenlignelige.

I **SURPASS-2 studiet** (som indgår i Nong), hvor tirzepatid 5-15 mg blev direkte sammenlignet med s.c. semaglutid 1 mg, var tirzepatid 10 og 15 mg, men ikke 5 mg statistisk signifikant mere effektivt sammenlignet med semaglutid 1 mg, men forskellen var kun klinisk relevant (≥ 5 kg) ved sammenligning med 15 mg [28].

I **SUSTAIN-FORTE** (som ikke indgår i Nong) resulterede s.c. semaglutid 2 mg i ca. 1 kg større vægtreduktion efter 40 uger sammenlignet med 1 mg [29], hvilket indikerer, at forskellen mellem tirzepatid og s.c. semaglutid formentlig er en smule mindre, hvis lægemidlerne anvendes i sammenlignelige doser.

I **SURPASS J-mono** (som indgår i Nong) blev tirzepatid 5, 10 og 15 mg sammenlignet med en lav dosis af dulaglutid (0,75 mg). Alle tirzepatid doser var signifikant og klinisk relevant mere effektive end lavdosis dulaglutid (Forskel i 5,3-10,2 kg efter 52 uger) [30].

I **SURPASS-CVOT** (indgår ikke i NMAen), hvor tirzepatid (gennemsnitsdosis 12,3 mg) blev sammenlignet med dulaglutid 1,5 mg, svarer den fundne forskel i vægtreduktion (6,8 kg) til resultatet fra Nongs NMA (6,99 kg) [22].



I **SURPASS-SWITCH**, hvor både tirzepatid og dulaglutid blev givet i maksimal dosis i 40 uger, fandt tilsvarende forskel mellem tirzepatid 15 mg og dulaglutid 4,5 mg (6,9 kg) [32].

I det randomiserede dosis-responsstudie (**AWARD-11**), hvor dulaglutid blev sammenlignet i doserne 1,5, 3,0 og 4,5 mg ugentlig, var reduktionen i vægt statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant større for 4,5 mg end for 1,5 mg (forskul 1,6 kg ved både 36 og 52 uger) [34].

Oral semaglutid i ny formulering

PIONEER PLUS har sammenlignet den nuværende orale formulering af semaglutid 14 mg med en nye formulering på 25 og 50 mg. Begge styrker af den nye formuleringen reducerede på 52 uger vægt statistisk signifikant mere end den gamle formulering på 14 mg (forskul hhv. ca. 2,3 kg og 3,6 kg) [33].

Sammenligning under hensyn til doser

De viste tal afspejler de doser, som har været anvendt i de kliniske endepunktsstudier, hvor dulaglutid blev anvendt i en ugentlig dosis på 1,5 mg, og s.c. semaglutid blev anvendt i doser på 0,5 og 1 mg. Begge lægemidler kan dosisøges iht. produktresumé til hhv. 4,5 og 2 mg.

I det randomiserede dosis-responsstudie (**AWARD-11**) var der ikke forskel i ophør pga. bivirkninger for dulaglutid i doserne 1,5, 3,0 og 4,5 mg efter 36 uger [35].

I **SUSTAIN-FORTE** var der heller ikke forskel mellem 1 og 2 mgs s.c. semaglutid [29].

Oral semaglutid i ny formulering

I **PIONEER PLUS** var der ikke betydende forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger for nuværende orale formulering af semaglutid 14 mg (10 %) og den nye formulering på 25 (12 %) og 50 mg (13 %). 14 mg af den nuværende formulering svarer til 9 mg af den nye formulering [33].

Livskvalitet (vigtig)

Der er ved systematisk litteratursøgning ikke fundet relevante NMA'er eller randomiserede studier til at belyse forskellen mellem lægemidlerne på dette effektmål.

5.1.4 Ældre patienter > 75 år eller patienter med diabetesvarighed > 20 år

Der er fortsat ikke fundet studier, hvor GLP-1RA er indbyrdes sammenlignet hos ældre patienter over 75 år eller patienter med lang diabetesvarighed (> 20 år).

I søgningen fra 2021 blev der identificeret en enkelt posthoc analyse af liraglutid (**LEADER**) sammenlignet med placebo rapporteret i et *Letter* med data for i alt 836 ældre patienter over 75 år. Effekten på mortalitet, MACE og HHF var selvstændigt statistisk signifikant bedre for liraglutid end placebo i denne aldersgruppe. Der blev ikke rapporteret effekter på nyresygdom eller behandlingsophør pga. bivirkninger [36].



Subgruppeanalyser af de kliniske endepunktsstudier (jf. afsnit 5.1.2) viser generelt konsistent effekt i det primære kliniske effektmål (MACE) mellem aldersgrupper over og under 65 år, men andre effektmål, herunder bivirkninger, er typisk ikke opgjort på subgruppeniveau.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør og svær hypoglykæmi

I den opdaterede litteratursøgning i 2026 blev der fundet en subgruppeanalyse af tirzepatid med ældre > 65 år (BMI < 30) baseret på **SURPASS 1-5**. Der var ikke selvstændige data for ældre over 65 år. Bivirkningsdata for ældre > 65 fandt ca. 2 % flere behandlingsophør pga. bivirkninger sammenholdt med totalpopulationen for alle doser (5, 10 og 15 mg). Forekomsten af svær hypoglykæmi var < 1 % i alle studier [37].

I den systematiske litteratursøgning fra 2021 blev der kun fundet tre subgruppeanalyser af behandlingsophør pga. bivirkninger blandt patienter i aldersgruppen > 65 år sammenlignet med yngre patienter, men ingen data for aldersgruppe > 75 år [38–41].

I en posthoc analyse af de syv **PIONEER**-studier med oral semaglutid i varierende doser (3-14 mg) var der i de enkelte studier op til 11 % lavere frekvens af behandlingsophør pga. bivirkninger i aldersgruppen 45-65 år sammenlignet med aldersgruppen > 65 år [39].

I en subgruppeanalyse af **SUSTAIN 7** resulterede s.c. semaglutid 1 mg i præmature behandlingsophør pga. bivirkninger hos 18,9 % i aldersgruppen > 65 år og 7,7 % i aldersgruppen < 65 år (forskel 11,2 %-point), mens der kun var marginale forskelle mellem aldersgrupperne for semaglutid 0,5 mg eller dulaglutid 0,75-1,5 mg [38].

I en subgruppeanalyse af **REWIND**-studiet (dulaglutid) forekom behandlingsophør pga. bivirkninger hos 11,0 % af patienterne > 65 år og 4,8 % af patienter < 65 år, men interaktionen mellem aldersgrupperne var ikke statistisk signifikant [40].

Samlet vurdering for ældre patienter

Samlet set vurderer Medicinrådet, at de undersøgte GLP-1RA viser konsistent effekt hos patienter i alderen over og under 65 år. På baggrund af et enkelt studie ses også konsistent effekt for patienter i aldersgruppen > 75 år. Der er en tendens til flere bivirkningsrelaterede behandlingsophør blandt patienter i aldersgruppen over 65 år, men dette forhold er uafklaret for aldersgruppen over 75 år, da der ikke er fundet data, som kan belyse det i denne aldersgruppe. (Se i øvrigt afsnit 6.1, der uddyber, hvilke bivirkninger der bør føre til seponering hos ældre).

5.1.5 Patienter med svær overvægt

Kliniske endemål (MACE)

I de fem kliniske endepunktsstudier, der indgår i Medicinrådets NMA for GLP-1 RA, er der foretaget subgruppeanalyser for patienter med BMI over 30 for det kritiske effektmål MACE. Ingen af studierne viser statistisk signifikante eller klinisk relevante forskelle mellem patienter med BMI $\geq$ og < 30 kg/m². Der er ikke foretaget subgruppeanalyser for andre effektmål.



Vægt

Ved opdateringen i 2026 blev der fundet to studier, der undersøger effekten af den maksimalt anbefalede maxdosis til type-2 diabetes på vægttab hos patienter med type-2 diabetes og BMI > 30.

I **SUSTAIN-FORTE** resulterede 40 ugers behandling med s.c. semaglutid 2 mg vs. 1 mg i et vægttab på -0,3 kg (-1,44; 0,88) i subgruppen med BMI ≥ 35 (n=400). Til sammenligning var forskellen -1,4 kg (-2,43; -0,45) ved BMI < 35 (n=561) [42]. Med andre ord blev der ikke observeret et større vægttab i gruppen med meget svær overvægt (BMI > 35).

I **AWARD-11**, hvor dulaglutid blev sammenlignet i doserne 1,5, 3,0 og 4,5 mg ugentlig, var størrelsen af vægtreduktion i ikke forskellige subgrupperne med BMI hhv. < 35, > 35 og >40 [34]. Således førte højere dosis ikke til yderligere vægttab hos patienter med meget svær overvægt.

5.1.6 Andre forhold

GIP/GLP-1RA adskiller sig i administrationsform og dosisinterval. Medicinrådet vurderer på baggrund af input fra patientrepræsentanterne i fagudvalget og fagudvalgets kliniske erfaring, at de fleste patienter vil foretrække ugentlig fremfor daglig subkutan administration, men der kan være individuelle patientpræferencer for hhv. daglig oral behandling eller subkutan ugentlig behandling.

5.1.7 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har vurderet, at de studier, der indgår i Medicinrådets NMAer, er forbundet med lav risiko for bias (høj evidenskvalitet). Denne vurdering er baseret på Palmer 2021 og den opdaterede vurdering af Nong et al 2025, der også inkluderer **FLOW**-studiet. Medicinrådet har vurderet, at de studier (**SOUL** og **SURPASS-CVOT**), der ikke indgår i Nong 2025 er forbundet med nogle betænkeligheder (se bilag 5).

Pga. den indirekte sammenligning nedgraderes effektestimaterne generelt med ét niveau pga. *indirectness* til moderat evidenskvalitet. Undtaget er sammenligningen med dulaglutid og tirzepatid, der i SURPASS-CVOT er sammenlignet direkte (høj kvalitet). Til gengæld bliver sammenligninger med tirzepatid og de øvrige lægemidler nedgraderet to niveauer for *indirectness* (lav kvalitet), fordi de sammenlignes gennem flere trin i netværket (længere vej gennem netværket, fordi sammenligning sker gennem dulaglutid og dernæst placebo).

For de kritiske effektmål 'mortalitet' er estimerne for sammenligning af lægemidlerne generelt forbundet med stor usikkerhed (*imprecision*), hvilket giver anledning til at nedgradere yderligere et niveau (lav evidenskvalitet). Undtaget er sammenligningen mellem tirzepatid og dulaglutid (høj kvalitet). Resultaterne for de øvrige kritiske effektmål giver ikke anledning til yderligere nedgradering.

Estimer for det vigtige effektmål 'behandlingsophør pga. bivirkninger' er også meget usikre. Nong 2025, som blev anvendt til at belyse de vigtige effektmålene HbA1c og



vægt, er udarbejdet i henhold til GRADE. Evidenskvaliteten for de indirekte sammenligninger mellem GIP/GLP-1RA blev vurderet af lav eller moderat kvalitet, idet der for alle sammenligninger er nedgraderet mindst ét niveau for *indirectness*.

5.1.8 Samlet vurdering

Medicinerådets NMA finder ikke kliniske relevante forskelle i de kritiske kliniske endepunkter mortalitet, MACE, HFF, CKD eller det vigtige effektmål behandlingsophør pga. bivirkninger mellem dulaglutid, liraglutid, s.c. semaglutid og oral semaglutid. Disse endepunkter analyseres, ligesom i 2021, derfor for den samlede klasse af GLP-1RA i den efterfølgende sammenligning med de øvrige klasser (SGLT2-hæmmere, DPP4-hæmmere og SU-stoffer se afsnit 5.3).

Tirzepatid (GIP/GLP-1RA) adskilte sig i Medicinerådets NMAer ikke fra de enkelte GLP-1RA for effektmålene mortalitet og MACE. Studiet hvor tirzepatid blev direkte sammenlignet med dulaglutid fandt heller ikke forskel for MACE, der var det primære endepunkt, men forskel i mortalitet, der var et sekundært endepunkt. Studiet rapporterede ikke data for HFF og CKD og tirzepatid indgår derfor ikke i NMA'erne for disse effektmål.

Da tirzepatid samtidig har en anden virkningsmekanisme vil klassen GIP/GLP-1RA blive analyseret for sig. I øvrigt er det ikke muligt at slå data for GIP/GLP-1RA og GLP-1RA sammen da studiedesignet SURPASS-CVOT ikke indeholder en placeboarm.

For de vigtige effektmål HbA1c og vægt blev der ikke fundet klinisk relevante forskelle mellem de fire GLP-1RA dulaglutid, liraglutid, s.c. semaglutid, oral semaglutid. Tirzepatid blev fundet mere klinisk effektivt end nogle, men ikke andre GLP-1RA på både HbA1c og vægt - også i sammenligningen med dulaglutid i maksimalt godkendte doser. Forskellene mellem tirzepatid og s.c. semaglutid på HbA1c og vægt var dog ikke klinisk relevante når de anvendes i sammenlignelige/maksimalt godkendte doser ved type-2 diabetes. Derfor sammenlignes effekten for HbA1c og vægt, til forskel fra 2021, for hvert enkelt lægemiddel i den efterfølgende sammenligning med de øvrige klasser.

På baggrund af data for de kritiske kliniske endepunkter vurderer Medicinerådet, at lægemidlerne er klinisk sammenlignelige i følgende doser.

Tabel 5-16. Klinisk ligestillede GIP/GLP-1RA og GLP-1RA og sammenligningsdoser

Lægemiddel	Ligestillede doser (sammelningsgrundlag)
Dulaglutid	1,5 mg x 1 ugentligt
Liraglutid	1,8 mg x 1 dagligt
Semaglutid (s.c)	0,5 mg / 1 mg ugentligt
Semaglutid (oral) gl. formulering	7-14 mg x 1 dagligt
Tirzepatid	10-15 mg



5.2 Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?

Population

Vurderingen omfatter følgende subpopulationer:

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

Herudover vil Medicinrådet kort opsummere resultater for patienter med hjertekarsygdom og/eller nyresygdom, da det er relevant at se disse tal i sammenhæng med resultaterne for patienter uden hjertekar- eller nyresygdom.

Intervention

Medicinrådets protokol omfatter de tre lægemidler canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin, der alle anvendes som oral terapi med dosering x 1 dagligt.

Effektmål

De kritiske effektmål defineret i protokollen er:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)
- Nyresygdom (CKD).
- Dialysekrævende nyresygdom (end-stage-renal-disease).

Vigtige effektmål er:

- Vægtreduktion
- HbA1c
- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

5.2.1 Identifieret litteratur

Netværksmetaanalyser

Den nyeste NMA af Nong et al. 2025 [10] sammenligner ikke SGLT-2-hæmmerne individuelt, men behandler dem som samlet klasse. Medicinrådet bruger den derfor alene her som supplerende kilde til litteratur og risiko for bias vurderinger for Medicinrådets egen NMA for de kritiske kliniske endepunkter (mortalitet, MACE, HHF, CKD og dialysekrævende nyresygdom).

De oprindelige to NMA'er fra 2021 versionen af behandlingsvejledningen benyttes uændret til at belyse HbA1c og vægt da der er konsensus om klasseeffekt på disse effektmål (Tabel 5-17) [8,43]. En NMA er udgået fra 2021 versionen, da den kun omhandlede ertugliflozin, som siden er udgået fra det danske marked.



Evaluering af effektmålet bivirkningsrelateret behandlingsophør vil fortsat blive foretaget på baggrund af egen NMA, da der ved systematisk litteratursøgning ikke er fundet relevante NMA'er til belysning af dette endepunkt.

Tabel 5-17. Systematiske reviews fundet i litteratursøgningen for SGLT-2-hæmmere.

Reference	Population	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Nong 2025 [10]	Type 2-diabetes	869	HbA1c Vægt	GRADE anvendt
Maloney 2019 [43]	Type 2-diabetes	42	HbA1c Vægt	PRISMA-guidelines og Cochrane risk of Bias tool anvendt
Wang 2019 [44]	Type 2-diabetes	29	Vægt	PRISMA-guidelines og Cochrane risk of Bias tool anvendt

Maloney et al.

Maloney et al. [43] udførte en modelbaseret metaanalyse med standardisering i forhold til baseline HbA1c (8,0 %), vægt (90 kg) og behandlingsvarighed (26 uger). Studier i mere specielle populationer (fx nedsat nyrefunktion) blev ekskluderet fra analysen, der blev foretaget i henhold til PRISMA-guidelines og bl.a. inkluderede 42 RCT's med SGLT-2-hæmmere (canagliflozin (n = 9), dapagliflozin (n = 15), empagliflozin (n = 12) og ertugliflozin (n = 6).

Wang et al.

Wang et al. [44] på baggrund af Cochrane risk-of-bias metoden inkluderede 29 RCT's, der alle havde undersøgt effekten af SGLT-2-hæmmer monoterapi (>12 ugers varighed) på vægten hos voksne patienter med type 2-diabetes.

Randomiserede studier

Den systematiske litteratursøgning efter nyere RCT's fra 1. januar 2021 til januar 2026 resulterede i 7 nyere studieartikler, der belyser effekten af de relevante SGLT-2-hæmmere på mindst et af relevante kritiske kliniske effektmål.

Nedenstående tabel angiver de kliniske endepunkt studier, der indgår i Medicinrådets NMA for SGLT-2-hæmmere (Tabel 5-18).



Tabel 5-18. Oversigt over studier inkluderet i Medicinrådets NMA for SGLT-2-hæmmere

Studie	Andel af studiepopulation med		Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måned)
	Hjertekar-sygdom (CVD)	Nyre-sygdom (CKD)			
CANVAS Program (CANVAS + CANVAS-Renal) [Neal 2017] [45]	66 %	20 %	Canagliflozin 100 mg / 300 mg	Mortalitet MACE HHF CKD	43
CREDENCE [Perkovic 2019] [46]	50 %	100 %	Canagliflozin 100 mg	Mortalitet MACE HHF CKD ESRD	31
DECLARE-TIMI Wiviott 2019] [47]	41 %	8 %	Dapagliflozin 10 mg	Mortalitet MACE HHF CKD	50
EMPA-REG [Wanner 2016] [Zinman 2015] [48,49]	100 %	26 %	Empagliflozin 10 mg / 25 mg	Mortalitet MACE HHF	37
DAPA-CKD Nyt [Wheeler 2021] [50]	12 %	100 %	Dapagliflozin 10 mg	Mortalitet CKD ESRD ophør pga. bivirkninger	30
DAPA-HF Nyt [Petrie 2020] [51]	100 %	46 %	Dapagliflozin 10 mg	Mortalitet HHF ophør pga. bivirkninger	18
[Jhund 2021] [52]				CKD	
EMPACT-MI Nyt [Petrie 2025] [53]	100 %	67 %	Empagliflozin 10 mg	Mortalitet HFF ophør pga. bivirkninger	18
EMPA-KIDNEY Nyt [Herrington 2023] [54]	26 %	100 %	Empagliflozin 10 mg	CKD	24
EMPEROR-Preserved Nyt [Filippatos 2022] [55]	100 %	51 %	Empagliflozin 10 mg	Mortalitet HFF CKD ophør pga. bivirkninger	26



Studie	Andel af studiepopulation med		Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måned)
	Hjertekar-sygdom (CVD)	Nyre-sygdom (CKD)			
EMPEROR-Reduced Nyt [Anker 2021] [56]	100 %	50 %	Empagliflozin 10 mg	HFF CKD	16

For subgrupperne ældre patienter over 75 år og patienter med svær overvægt er der ved opdateringen i 2026 fundet data for effekten af canagliflozin i posthoc-analyser med poollet data fra **CANVAS** og **CREDENCE** studierne [57,58].

5.2.2 Studie- og populationskarakteristika

Risikofaktorer

Deltagere uden erkendt hjertekarsygdom i **CANVAS** (canagliflozin) inkluderede personer over 50 år med minimum to af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom [45]:

- diabetesvarighed svarende til mindst 10 år
- hypertension i form af systolisk BT > 140 mm Hg på trods af behandling med mindst ét blodtrykssænkende lægemiddel
- aktuel ryger
- mikro- eller makroalbuminuri
- plasma HDL-kolesterol < 1 mmol/l.

Deltagerne i **CREDENCE** (canagliflozin) var defineret ved tilstedeværelse af kronisk nyresygdom i form af eGFR på 30-90 ml/min samt makroalbuminuri (albumin/kreatinin-ratio > 300-5000), og 50 % af disse havde desuden erkendt kardiovaskulær sygdom [46].

DECLARE-TIMI (dapagliflozin) inkluderede deltagere uden erkendt hjertekarsygdom - mænd over 55 år / kvinder over 60 år med minimum en af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom [47]:

- hypertension i form af systolisk BT > 140 mmHg og diastolisk BT > 90 mmHg eller behandling med mindst et blodtrykssænkende lægemiddel
- dyslipidæmi i form af LDL-kolesterol > 3.36 mmol/l eller anvendelse af kolesterolsænkende behandling
- aktuel ryger.

DAPA-CKD (dapagliflozin) inkluderede deltagere med kronisk nyresygdom i form af eGFR på 25-75 ml/min samt makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin-ratio > 200 mg/g) og 12 % af disse havde kronisk hjertesvigt [50].

DAPA-HF (dapagliflozin) inkluderede deltagere med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV, LVEF ≤40 %, forhøjet pro-BNP). Kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min var tilstede hos 46 % [51].



EMPACT-MI (empagliflozin) inkluderede deltagere 14 dage efter akut myokardieinfarkt med høj risiko for kronisk hjertesvigt baseret på nyopstået pumpesvigt (LVEF < 45 %) eller kliniske tegn og symptomer på behandlingskrævende hjertesvigt. Desuden mindst et ekstra risikoberigende inklusionskriterie, herunder fx type 2 diabetes. Kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min var tilstede hos 67 % [53].

EMPA-KIDNEY (empagliflozin) inkluderede deltagere med kronisk nyresygdom i form af eGFR på 20-45 ml/min uafhængigt af albuminuri eller eGFR på 45-90 ml/min samt makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin-ratio > 200 mg/g). 46 % af den totale population (med og uden diabetes) havde kendt kardiovaskulær sygdom [54].

EMPEROR-Preserved (empagliflozin) inkluderede deltagere med kronisk hjertesvigt med bevaret pumpefunktion i form af LVEF > 40 %), forhøjet pro-BNP, strukturelle forandringer i hjertet eller tidligere indlæggelseskrævende hjertesvigt. Kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min forekom hos 51 % [55].

EMPEROR-Reduced (empagliflozin) inkluderede deltagere med kronisk hjertesvigt med nedsat pumpefunktion i form af LVEF ≤ 40 %, NYHA II-IV og i maksimal antikongestiv behandling. Kronisk nyresygdom i form af eGFR < 60 ml/min forekom hos 50 % [56].

Andelen af patienter med hjertesygdom var 100 % i de fleste empagliflozin studier (**EMPA-REG**, **EMPEROR-Preserved**, **EMPEROR-Reduced** og **EMPACT-MI**)[48,49,53,55,56], mens andelen var 26 % i et enkelt studie (**EMPA-KIDNEY**)[54]. Andelen var overordnet noget lavere (50 %-66 %) i studierne vedrørende canagliflozin (**CREDENCE**, **CANVAS**)[45,46] og 12-100 % for dapagliflozin (**DECLARE-TIMI**, **DAPA-CKD**, **DAPA-HF**)[47,50-52].

Andelen af patienter med kronisk nyresygdom (eGFR < 60 ml/min) varierer fx 8 % i **DECLARE-TIMI** til 100 % i **CREDENCE**, **DAPA-CKD** og **EMPA-KIDNEY**. På denne baggrund vil **CREDENCE**, **DAPA-CKD** og **EMPA-KIDNEY** -studierne indgå i sammenligningen med de andre lægemiddelklasser i subgruppeanalysen for patienter med erkendt nyresygdom.

Jf. Tabel 5-18 ovenfor var der god overensstemmelse mellem opfølgningstiderne i studierne for de forskellige SGLT-2-hæmmere, fraset de nye kardiovaskulære outcome studier for empagliflozin (**EMPACT-Preserved**, **EMPACT-Reduced**, **EMPACT-MI**) og dapagliflozin (**DAPA-HF**), som alle havde opfølgningstider på under eller omkring to år [51,53,55,56].

Dosis i studierne sammenholdt med dansk klinisk praksis

Tabel 5-19 viser en oversigt over godkendte doser (produktresumé) og de anvendte doser i de kardiovaskulære kliniske endepunktstudier for de fire SGLT-2-hæmmere. Alle lægemidler administreres som oral tablet x 1 dagligt, typisk om morgenen.



Tabel 5-19. Oversigt over doser for SGLT-2-hæmmere

Lægemiddel	Vanlig vedligeholdelsesdosis iht. produktresumé	Måldosis i de kliniske endepunktstudier
Canagliflozin [59]	100 mg / 300 mg x 1 dagligt	100 mg / 300 mg x 1 dagligt
Dapagliflozin [60] [Wheeler 2021, Petrie 2020] [50,51]	10 mg x 1 dagligt	10 mg x 1 dagligt
Empagliflozin [61]	10 mg / 25 mg x 1 dagligt	10 mg / 25 mg x 1 dagligt
Empagliflozin [61] [Petrie 2025 Herrington 2023 Filippatos 2022 Anker 2021] [53–56]	10 mg x 1 dagligt	10 mg x 1 dagligt

CANVAS-programmet indeholdt to delstudier i form af **CANVAS** og **CANVAS-Renal**. Deltagerne i CANVAS blev randomiseret 1:1:1 til canagliflozin 300 mg, canagliflozin 100 mg eller placebo, mens deltagerne i CANVAS-Renal blev randomiseret 1:1 til canagliflozin (initialt 100 mg med mulighed for optitrering til 300 mg fra uge 13, hvilket blev gennemført for 71,4 % af deltagerne) eller placebo. Resultaterne blev primært opgjort på baggrund af den samlede deltagerpopulation uafhængigt af behandlingsdosis, mens sensitivitetsanalyser ikke fandt tegn på effektforskelle mellem populationerne fra CANVAS og CANVAS-Renal [45].

I **CREDENCE**-studiet blev deltagerne randomiseret 1:1 til canagliflozin 100 mg eller placebo, mens **DECLARE-TIMI**, **DAPA-CKD** og **DAPA-HF** inkluderede 1:1 randomisering til dapagliflozin 10 mg eller placebo [46,47,50,51].

Deltagerne i **EMPA-REG** blev randomiseret 1:1:1 til empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo. Behandlingseffekterne blev estimeret for en kombineret behandlingsgruppe baseret på begge behandlingsdoser sammenlignet med placebo. Sensitivitetsanalyser viste ingen tegn på effektforskelle mellem de forskellige doser for empagliflozin [48,49].

EMPACT-MI, **EMPA-KIDNEY**, **EMPEROR-Preserved** og **EMPEROR-Reduced** randomiserede deltagerne 1:1 til empagliflozin 10 mg eller placebo [53–56].

Medicinerådet vurderer, at de inkluderede dosisregimer i de forskellige studier er klinisk relevante.



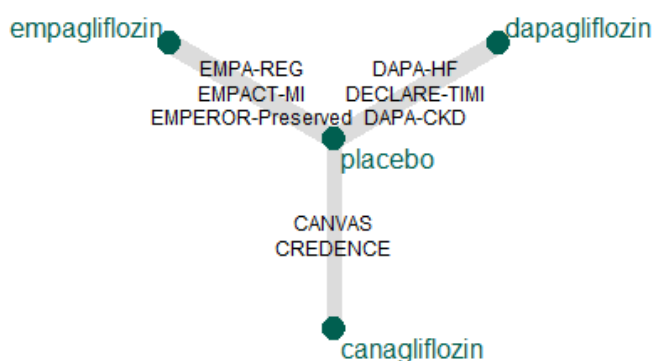
5.2.3 Resultater pr. effektmål

For hvert effektmål beregnes absolutte forskelle for subpopulationer under antagelse af, at den relative behandlingseffekt (hazard ratio eller odds ratio) er ens på tværs af grupper (afsnit 4.1.3). Denne antagelse understøttes af to post-hoc subgruppeanalyser. I **DECLARE-TIMI** var der ingen statistisk signifikant forskel i den relative effekt af dapagliflozin mellem patienter med høj risiko for hjertekarsygdom og patienter med manifest hjertekarsygdom for mortalitet, MACE, indlæggelseskrævende hjertesvigt eller det kombinerede nyreendepunkt (p-interaktion > 0,05 for alle effektmål) [62]. Tilsvarende blev der i **CREDENCE** ikke påvist forskel i den relative effekt af canagliflozin mellem patienter med og uden hjertesvigt for mortalitet, MACE, indlæggelseskrævende hjertesvigt eller det kombinerede nyreendepunkt (p-interaktion > 0,05 for alle effektmål) [63].

Mortalitet (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,2 per 100 patientår)

Mortalitet dækker alle tilfælde af død (uanset årsag), som er rapporteret i studierne opfølgningstid.



Figur 5.5. Medicinrådets NMA for mortalitet

Medicinrådets opdaterede NMA fra 2026 finder ingen statistisk signifikante forskelle i mortalitet mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin. Resultaterne adskiller sig fra den tidligere NMA fra 2021, som fandt statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af empagliflozin ift. de andre SGLT-2-hæmmere.

Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-20 og Tabel 5-21.



Tabel 5-20. Relative forskelle for mortalitet HR (95 % CI)

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,97 (0,71; 1,33)	dapagliflozin
empagliflozin	1,03 (0,75; 1,41)	1,05 (0,79; 1,41)

HR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Tabel 5-21. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,33 (-4,17; 3,77)	dapagliflozin
empagliflozin	-0,34 (-5,11; 3,31)	-0,67 (-4,99; 2,72)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Subgrupper baseret på risikoprofil

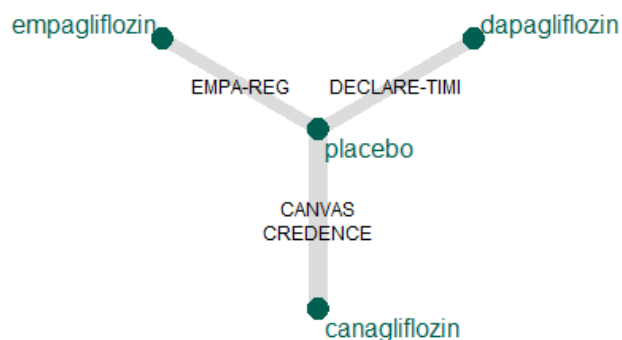
Der er ikke udregnet absolutte forskelle i mortalitet for subgrupper med forskellig risikoprofil, da estimerne for totalpopulationen ikke påviste statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på mortalitet.

MACE (kritisk)

Mindste kliniske relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

Endepunktet MACE var i de inkluderede kardiovaskulære endepunktsstudier defineret som 3-P MACE sammensat af forekomst af kardiovaskulær betinget død, non-fatal AMI eller non-fatal apopleksi.



Figur 5.6. Medicinerådets NMA for MACE



Medicinerådets opdaterede NMA fra 2026 finder ingen statistisk signifikante forskelle i MACE mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin. Resultaterne adskiller sig ikke fra den tidligere NMA fra 2021.

Der er heller ingen forskelle for non-fatal stroke, der indgår som et delmål i MACE (se tal i Bilag 4).

Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-22 og Tabel 5-23.

Tabel 5-22. Relative forskelle for MACE HR (95 % CI)

	canagliflozin	
dapagliflozin	1,11 (0,96; 1,28)	dapagliflozin
empagliflozin	1,03 (0,86; 1,23)	0,92 (0,77; 1,10)

HR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Tabel 5-23. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE

	canagliflozin	
dapagliflozin	-1,46 (-3,73; 0,55)	dapagliflozin
empagliflozin	-0,35 (-3,00; 1,94)	1,11 (-1,52; 3,39)

ARR > 2 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Subgrupper baseret på risikoprofil

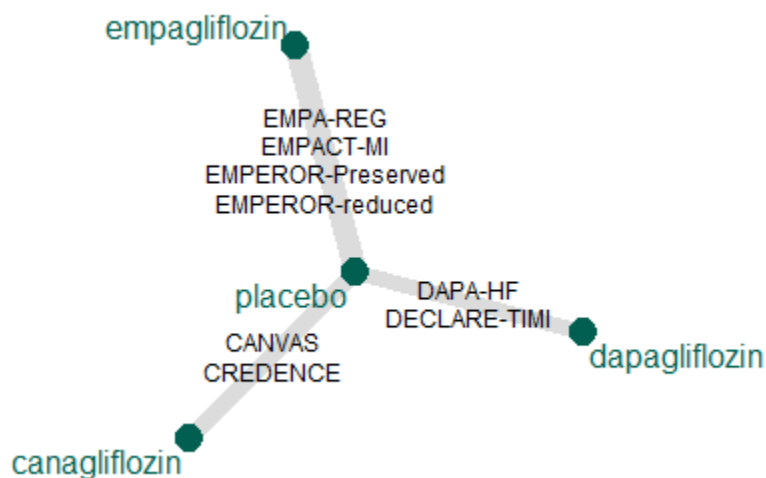
Der er ikke udregnet absolutte forskelle i MACE for subgrupper med forskellig risikoprofil, da estimerne for totalpopulationen ikke påviste statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på MACE.

Hjertesvigt – indlæggelse HHF (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

HHF er defineret som indlæggelser pga. hjertesvigt.



Figur 5.7. Medicinrådets NMA for HHF

Medicinrådets opdaterede NMA fra 2026 finder ingen statistisk signifikante forskelle i indlæggelseskrævende hjertesvigt mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin. Resultaterne adskiller sig ikke fra den tidligere NMA fra 2021.

Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-24 og Tabel 5-25.

Tabel 5-24. Relative forskelle for indlæggelseskrævende hjertesvigt HR (95 % CI)

	canagliflozin	
dapagliflozin	1,16 (0,92; 1,46)	dapagliflozin
empagliflozin	1,05 (0,83; 1,33)	0,91 (0,74; 1,11)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Tabel 5-25. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for indlæggelseskrævende hjertesvigt

	canagliflozin	
dapagliflozin	-1,18 (-3,39; 0,61)	dapagliflozin
empagliflozin	-0,37 (-2,40; 1,27)	0,81 (-0,91; 2,24)

ARR > 2 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.



Subgrupper baseret på risikoprofil

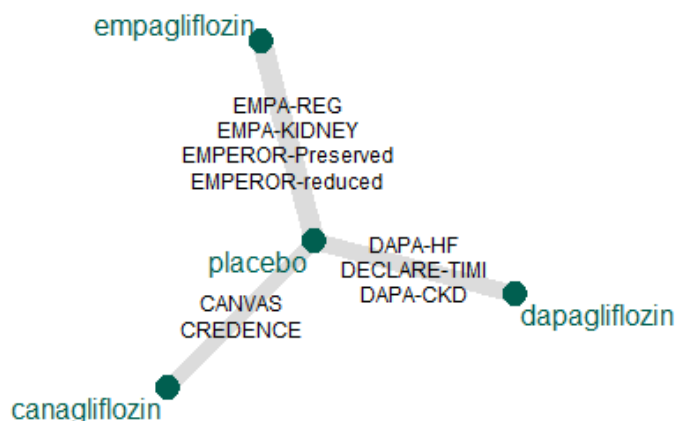
Der er ikke udregnet absolutte forskelle i indlæggelseskrævende hjertesvigt for subgrupper med forskellig risikoprofil, da estimerne for totalpopulationen ikke påviste statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på hjertesvigt.

Nyresygdom (kritisk)

Mindste kliniske relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

Det sammensatte nyreendepunkt varierer en smule fra studie til studie, men er generelt defineret ved forekomst af reduktion i eGFR på >40 %, terminalt nyresvigt (eGFR < 15 ml/min, dialysebehov eller nyretransplantation) og evt. nyrebetinget død.



Figur 5.8. Medicinerådets NMA for nyresygdom

Medicinerådets opdaterede NMA fra 2026 finder ingen statistisk signifikante forskelle i det sammensatte nyreendepunkt mellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin. Resultaterne adskiller sig ikke fra den tidligere NMA fra 2021.

Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-26 og Tabel 5-27.

Tabel 5-26. Relative forskelle for nyresygdom HR (95 % CI)

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,90 (0,65; 1,23)	dapagliflozin
empagliflozin	1,05 (0,78; 1,42)	1,17 (0,88; 1,57)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.



Tabel 5-27. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for nyresygdom

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,71 (-1,56; 2,40)	dapagliflozin
empagliflozin	-0,34 (-2,81; 1,53)	-1,05 (-3,43; 0,77)

ARR > 2 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Der er ikke udregnet absolutte forskelle i nyresygdom for subgrupper med forskellig risikoprofil, da estimerne for totalpopulationen ikke påviste statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Patienter med kronisk nyresygdom

DAPA-CKD (dapagliflozin), **CREDENCE** (canagliflozin) og **EMPA-KIDNEY** (empagliflozin) inkluderer udelukkende patienter med kronisk nyresygdom [46,50,54]. Data fra disse studier er sammenlignet i Medicinrådets NMA fra 2026, som ikke finder statistisk signifikante forskelle i det sammensatte nyreendepunkt for patienter med kronisk nyresygdom mellem de tre lægemidler.

Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-28 og Tabel 5-29.

Tabel 5-28. Relative forskelle for nyresygdom HR (95% CI) for subgruppen med kronisk nyresygdom

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,86 (0,63; 1,19)	dapagliflozin
empagliflozin	0,95 (0,72; 1,27)	1,11 (0,81; 1,50)

Tabel 5-29. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for nyresygdom for subgruppen med kronisk nyresygdom

	canagliflozin	
dapagliflozin	1,94 (-2,64; 5,41)	dapagliflozin
empagliflozin	0,64 (-3,69; 4,05)	-1,30 (-6,02; 2,35)



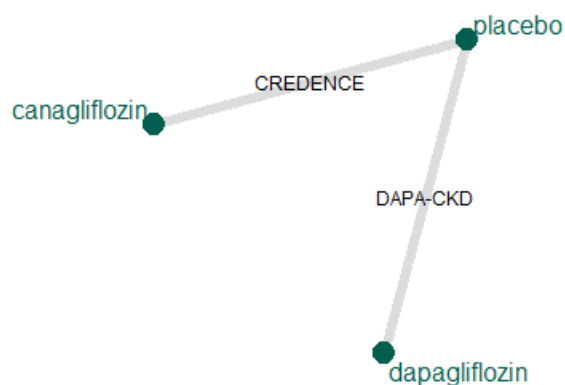
Medicinerådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på nyresygdom.

Dialysekrævende nyresygdom (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,1 per 100 patientår)

Dialysekrævende nyresygdom eller end-stage-renal-disease (ESRD) defineres her som patienter, som er i dialysebehandling eller har gennemgået nyretransplantation. Heri indgår ikke patienter med eGFR < 15 ml/min, som indgår i definitionen af ESRD i nogle studier.

Effektmålet er kun opgjort i studierne **DAPA-CKD** (dapagliflozin) og **CREDENCE** (canagliflozin), som udelukkende inkluderede patienter med kronisk nyresygdom [46,50].



Figur 5.9. Medicinerådets NMA for dialysekrævende nyresygdom (ESRD)

Medicinerådets opdaterede NMA fra 2026 finder ingen statistisk signifikante forskelle i endepunktet dialysekrævende nyresygdom mellem canagliflozin og dapagliflozin (effektmålet ikke opgjort for empagliflozin). Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-30 og Tabel 5-31.

Tabel 5-30. Relative forskelle for dialysekrævende nyresygdom HR (95% CI)

	canagliflozin
dapagliflozin	0,92 (0,57; 1,48)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Tabel 5-31. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for dialysekrævende nyresygdom

	canagliflozin
dapagliflozin	0,55 (-3,19; 2,97)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.



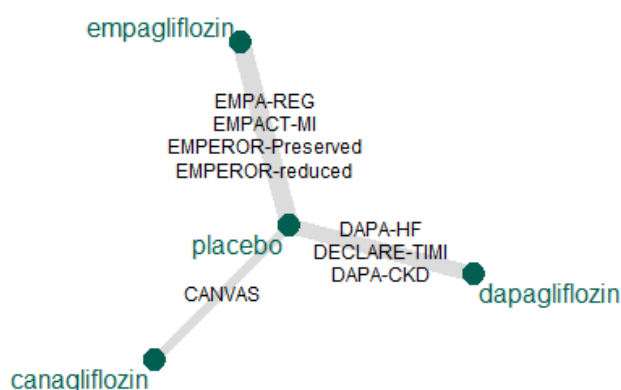
Den tidligere NMA fra 2021 indeholdt ikke effektmålet dialysekrævende nyresygdom.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på dialysekrævende nyresygdom.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 10 %-point ved 1-års behandling

Dette effektmål opgøres som antal patienter som er ophørt med behandlingen under studiet pga. bivirkninger.



Figur 5.10. Medicinrådets NMA for behandlingsophør pga. bivirkninger

Medicinrådets opdaterede NMA i 2026 finder ikke statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne for andel patienter der ophører med behandlingen pga. bivirkninger. Resultaterne adskiller sig ikke fra den tidligere NMA fra 2021.

Ods-ratio (OR) for de relative forskelle fremgår af Tabel 5-32. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den gennemsnitlige hændelsesrate i studierne placeboarme, se Tabel 5-33.

Tabel 5-32. Relative forskelle for forbehandlingsophør pga. bivirkninger OR (95% CI)

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,92 (0,67; 1,27)	dapagliflozin
empagliflozin	0,87 (0,65; 1,17)	0,95 (0,74; 1,21)

OR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.



Tabel 5-33. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for behandlingsophør pga. bivirkninger

	canagliflozin	
dapagliflozin	0,72 (-2,37; 3,11)	dapagliflozin
empagliflozin	1,19 (-1,56; 3,34)	0,47 (-1,76; 2,29)

ARR >10 %-point udtrykker kliniske relevante flere bivirkninger for lægemiddel i kolonne 1.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Der er ikke udregnet absolutte forskelle i behandlingsophør pga. bivirkninger for subgrupper med forskellig risikoprofil, da estimerne for totalpopulationen ikke påviste statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på bivirkningsrelateret behandlingsophør.

HbA1C (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 0,5 %-point efter 2 år

Belysning af dette effektmål er baseret på en NMA af Maloney et al. (2019), som rapporterede at forskellene imellem canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin var mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 0,5 %-point [43].

Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på HbA1c.

Vægtreduktion (vigtig)

Den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet vægtreduktion er 5 kg eller 5 % efter 2 år

Dette effektmål er vurderet med udgangspunkt i to NMA'er af Maloney et al. og Wang et al. [43,44].

I studiet af Wang et al. var effekten af canagliflozin 300 mg statistisk signifikant større sammenlignet med alle øvrige lægemidler uanset dosis (i niveauet -1,26 kg [-1,69; -0,73] til -0,95 kg [-1,41; -0,43], mens der i øvrigt ikke blev fundet signifikante forskelle mellem de forskellige lægemidler og doser [44]. De rapporterede forskelle var i alle tilfælde mindre end grænsen for klinisk relevans.

I Maloney et al. blev der rapporteret statistisk signifikante placebo-kontrollerede effekter for de relevante SGLT-2-hæmmere i et spænd fra -2,4 kg (95 % CI [-2,6; -2,4]) for



empagliflozin 25 mg til -1,7 kg [-1,9; -1,5] for dapagliflozin 5 mg, hvilket stemmer godt overens med fundene i Wang et al. og i alle tilfælde var mindre end grænsen for klinisk relevans svarende til 5 kg vægtreduktion [43]. Maloney et al. sammenlignede ikke SGLT-2-hæmmerne indbyrdes.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på vægtreduktion.

Livskvalitet (vigtig)

Der er ved systematisk litteratursøgning ikke fundet relevante NMA'er, der belyser dette effektmål. Den tilgængelige litteratur har ej heller muliggjort udarbejdelse af egen NMA, hvilket vurderes acceptabelt, idet de ensartede administrationsformer og (bi)virkningsprofiler ikke giver anledning til mistanke om betydende forskelle mellem de fire SGLT-2-hæmmere på dette punkt.

5.2.4 Ældre patienter > 75 år eller patienter med diabetesvarighed > 20 år

I en posthoc subgruppeanalyse af **EMPAREG-OUTCOME**-studiet af empagliflozin (tidligere omtalt), indgik i alt 652 patienter med alder over 75 år. Effekten på mortalitet, HHF, nyresygdom og vægt var konsistent mellem aldersgrupperne > 75 år, 65-75 år og < 65 år. For MACE blev der beregnet en signifikant lavere HR i aldersgrupperne > 75 år (HR 0,68 CI 0,46; 1,00) og 65-75 år (HR 0,74 CI 0,58; 0,93) sammenlignet med aldersgruppen < 65 år (1,04 CI 0,84; 1,29), men p-værdien (0,047) skal tages med forbehold for, at der var tale om en posthoc-analyse. Forfatterne angiver, at reduktionen i HbA1c var mindre i aldersgrupperne > 75 år og 65-75 år sammenlignet med aldersgruppen < 65 år (forskelle ca. 0,2 % efter 12 uger aflæst på figur). Forekomsten af behandlingsophør pga. bivirkninger og svær hypoglykæmi var på placeboniveau i alle aldersgrupper [64].

I en præspecificeret subgruppeanalyse af **DECLARE-TIMI**-studiet af dapagliflozin (tidligere omtalt) indgik i alt 1.096 patienter i alderen over 75 år. Effekten på mortalitet, MACE, HHF, nyresygdom, HbA1c og vægt var konsistent på tværs af aldersgrupperne > 75 år, 65-75 år og < 65 år og også ved sammenligning mellem aldersgrupperne over og under 75 år [65]. En posthoc analyse af samme studie viste en trend mod en større relativ risikoreduktion i MACE hos patienter med mere end 20-års diabetesvarighed, som primært var drevet af en højere baselinerisiko for AMI eller iskæmisk apopleksi i denne gruppe [66].

I en poolet analyse af 6 RCT af canagliflozin i doser på 100 og 300 mg, hvor der samlet indgik 490 patienter over 75 år, var der for dosis 300 mg en numerisk lidt lavere reduktion af HbA1c i aldersgruppen > 75 år sammenlignet med aldersgruppen < 75 år (-0,55 % CI -0,85; -0,26 vs. 0,85 % CI 0,91; -0,78 %), mens dosis på 100 mg medførte stort set samme reduktion i begge aldersgrupper. Forekomsten af bivirkningsrelaterede behandlingsophør og svær hypoglykæmi var på placeboniveau. Der var tale om studier af 18-26 ugers varighed, og der indgik ikke resultater for kliniske endepunkter. Der var kun få tilfælde af mortalitet i studierne [67].

I en poolet posthoc subgruppeanalyse af **CANVAS** og **CREDENCE** studierne af canagliflozin (tidligere omtalt), indgik i alt 1335 patienter over 75 år. Effekten på MACE,



HFF og nyresygdom var konsistent mellem aldersgrupperne > 75 år, 65-75 år og < 65 år. For mortalitet blev der beregnet en højere HR i aldersgrupperne > 75 år (HR 0,88 CI 0,64; 1,21) og 65-75 år (HR 1,00 CI 0,82; 1,21) sammenlignet med aldersgruppen < 65 år (HR 0,72 CI 0,57; 0,86), men p-værdien (0,03) skal tages med forbehold for posthoc-analyse [58].

I en poolet subgruppeanalyse af data fra 30 studier op til 104 ugers varighed, hvor formålet var at undersøge sikkerheden af dapagliflozin hos ældre, indgik data for 174 ældre over 75 år. Heraf 97 behandlet med dapagliflozin og 77 behandlet med placebo. Dosis af dapagliflozin varierede fra 2,5-50 mg. Behandlingsophør pga. bivirkninger var lidt hyppigere i aldersgruppen > 75 år (ARR 4,7 %-point ift. placebo) end i aldersgrupperne 65-75 år og < 65 år (ARR hhv. 2,2 og 0,9 %-point ift. placebo). Der var ingen tilfælde af svær hypoglykæmi i aldersgruppen > 75 år og meget få tilfælde i de øvrige grupper. Studierne inkluderede i øvrigt også patienter i behandling med SU eller insulin [68].

Samlet vurdering for ældre patienter

Samlet set indikerer de få studier, at SGLT-2-hæmmerne har mindst lige så god effekt hos ældre over 75 år, som hos yngre med hensyn kardiovaskulære og renale endepunkter. I nogle studier ses til gengæld marginalt mindre reduktion af HbA1C eller lidt flere ophør pga. af bivirkninger, men forskellene overstiger ikke grænsen for klinisk relevans. Medicinrådet vurderer på denne baggrund, at der ikke er belæg for at skelne imellem SGLT-2-hæmmerne ved valg af lægemiddel til ældre patienter.

5.2.5 Patienter med svær overvægt

Kliniske endemål

I de kliniske endepunktsstudier, der indgår i Medicinrådets NMA for SGLT-2-hæmmere, er der foretaget subgruppeanalyser for det kritiske effektmål MACE i studierne **CANVAS** (canagliflozin), **DECLARE-TIMI** (dapagliflozin), **EMPA-REG** og **EMPACT-MI** (empagliflozin). Ingen af studierne viste signifikante forskelle mellem patienter med BMI ≥ 30 og < 30 kg/m² [45,47–49,53].

I **DECLARE-TIMI**-studiet (dapagliflozin) og **EMPACT-MI** (empagliflozin) er der foretaget subgruppeanalyser for effektmålet CVD/HHF, hvor der heller ikke var signifikante forskelle mellem patienter med BMI ≥ 30 eller < 30 kg/m² [47,53].

I **EMPA-REG**-studiet (empagliflozin) blev der heller ikke fundet forskelle i det kombinerede nyreendepunkt [48].

I en poolet posthoc subgruppeanalyse af **CANVAS** og **CREDENCE** studierne af canagliflozin (tidligere omtalt), indgik i alt 9378 patienter med BMI-klassifikationen svær overvægtig/obese (BMI ≥ 30 for ikke-asiatere og BMI ≥ 25 for asiater). Effekten på mortalitet, MACE, HFF og nyresygdom (inklusive kardiovaskulær død) var konsistent mellem patienter på tværs af BMI subgrupper [57].



Vægt

Der er ikke fundet studier, der sammenligner SGLT-2-hæmmerne indbyrdes hos patienter med svær overvægt, men alene posthoc analyser, der undersøger vægttabet i subgrupper af patienter med BMI > 30 kg/m².

I en post hoc subgruppeanalyse af det placebokontrollerede studie **DECLARE-TIMI-58**, med dapagliflozin (10 mg) med en opfølgningstid på 48 måneder, blev der observeret et marginalt større vægttab i takt med stigende BMI. Patientgruppen med BMI 30 - < 35 kg/m² tabte sig således i gennemsnit 1,83 kg (95 % CI [2,03; 1,64]) ift. placebo. Vægttabet i patientgruppen med BMI 35 - < 40 kg/m² var i gennemsnit 2,11 kg (95 % CI [2,46; 1,77]) og i patientgruppen med BMI ≥ 40 kg/m² i gennemsnit 2,43 kg (95 % CI [3,12; 1,74]) [69].

I en post hoc subgruppeanalyse af patienter med BMI ≥ 30 kg/m² fra to placebokontrollerede studier af canagliflozin (**CANVAS** og **CANVAS-R**) medførte canagliflozin (100 og 300 mg) et gennemsnitligt vægttab på 1,77 kg efter 12 måneder [70]. Dette er på niveau med vægttabet i den generelle population [44].

Samlet set ses en tendens til et marginalt større absolut vægttab hos patienter med svær overvægt, som ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 kg.

5.2.6 Andre forhold

Medicinerådet har ikke identificeret andre forhold, der har betydning for valg mellem lægemidlerne. Alle lægemidler anvendes oralt med dosering én gang dagligt. Medicinerådet vurderer på baggrund af input fra patientrepræsentanterne i fagudvalget og fagudvalgets kliniske erfaring, at der ikke er betydende patientpræferencer for det ene eller det andet lægemiddel.

5.2.7 Evidensens kvalitet

De studier der indgår i Medicinerådets NMA'er, som var inkluderet i Palmer et al. 2021 er forbundet med lav risiko for bias (høj evidenskvalitet). Medicinerådet har vurderet at de studier der blev tilføjet ved opdateringen i 2026 alle ligeledes er forbundet med lav risiko for bias (se bilag 5).

Pga. den indirekte sammenligning nedgraderes effektestimaterne generelt med ét niveau pga. *indirectness* til moderat evidenskvalitet.

For det kritiske effektmål 'dialysekrævende nyresygdom' er estimerne for sammenligning af lægemidlerne generelt forbundet med stor usikkerhed (*imprecision*), hvilket giver anledning til at nedgradere yderligere et niveau (lav evidenskvalitet).

Maloney et al. og Wang et al. der blev anvendt til at belyse effektmålene HbA1c og vægt blev udarbejdet med udgangspunkt i hhv. PRISMA-guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [43,44]. Medicinerådet vurderer, at studierne overordnet er af høj kvalitet.



5.2.8 Samlet vurdering

Effekterne af canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin vurderes samlet set klinisk ligestillede grundet ensartede effekter på både kritiske endepunkter (mortalitet, MACE, indlæggelseskrævende HF, nyresygdom og dialysekrævende nyredom) og vigtige endepunkter (HbA1c, vægt, bivirkningsrelateret behandlingsophør). Der er ingen data for livskvalitet. Konklusionen fra 2021 er uændret ved opdateringen i 2026.

På denne baggrund vurderer Medicinrådet fortsat, at følgende SGLT-2-hæmmere er klinisk ligestillede i de anførte doser.

Tabel 5-34. Klinisk ligestillede SGLT-2-hæmmere og sammeligningsdoser

Lægemiddel	Ligestillede doser (sammenligningsgrundlag)
Canagliflozin	100 mg / 300 mg x 1 dagligt
Dapagliflozin	10 mg x 1 dagligt
Empagliflozin	10 mg / 25 mg x 1 dagligt

5.3 Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau?

Population

Vurderingen omfatter følgende subpopulationer:

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

Intervention

Vurderingen omfatter følgende lægemiddelklasser, typisk anvendt som tillæg til metformin:

- GIP/GLP-1RA og GLP-1RA *
- SGLT-2-hæmmere
- DDP4-hæmmere
- SU-stoffer.



Effektmål

De kritiske effektmål defineret i protokollen er:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)
- Nyresygdom (CKD)
- Dialysekrævende nyresygdom (end-stage-renal-disease, ESRD) **Nyt**
- Svær hypoglykæmi.

Vigtige effektmål er:

- HbA1c**
- Vægtreduktion**
- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

*De kritiske kliniske endepunkter analyseres for klassen GIP/GLP-1A og klassen GLP-1RA (se afsnit 5.1.8).

**De vigtige effektmål HbA1c og vægt analyseres for de enkelte GLP-1RA (dulaglutid, liraglutid, s.c. semaglutid og oral semaglutid) og GIP/GLP-RA (tirzepatid) (se. afsnit 5.1.8)

5.3.1 Identificeret litteratur

I forbindelse med den opdaterede litteratursøgning i 2026 blev der identificeret en nyere NMA af Nong et al. 2025 (omtalt i afsnit 5.1), som erstatter den tidligere af Palmer 2021 (og Jia 2021), som Medicinrådet anvendte i 2021 til at belyse HbA1c, vægt og svær hypoglykæmi og livskvalitet. De vigtige effektmål erstatter den tidligere af Palmer et al fra 2021. For tidligere identificeret litteratur henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning version 1.1.

De kliniske endepunktsstudier for de GIP/GLP-1RA og GLP-1RA'er der indgår i Medicinrådets opdaterede NMA i 2026 er følgende (nye markeret med fed):

- dulaglutid (REWIND)[14,71]
- liraglutid (LEADER) [12]
- oral semaglutid (PIONEER-6, **SOUL**) [13] [16–18].
- s.c. semaglutid (SUSTAIN-6, **FLOW**) [15] [19,20]
- tirzepatid (**SURPASS-CVOT**) [22]

Studierne er beskrevet i afsnit 5.1.2.

De kliniske endepunktsstudier for SGLT-2-hæmmere er følgende (nye markeret med fed):

- Canagliflozin (CANVAS og CREEDENCE) [45,46]



- dapagliflozin (DECLARE-TIMI, **DAPA-CKD**, **DAPA-HF**) [47,50,51]
- empagliflozin (EMPA-REG, **EMPA-KIDNEY**, **DECLARE-TIMI**) [47–49,54].

De kliniske endepunktstudier for DPP-4 hæmmere og SU kan ses i Tabel 5-35. GRADE er nyt ift. tidligere version.

Tabel 5-35. Oversigt over kliniske endepunktstudier af DPP-4 og SU

Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsygdom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
CAROLINA [72]	42 %	Linagliptin 5 mg / glimepirid 1-4 mg (gennemsnit 2,9 mg)	Mortalitet, MACE, HHF	76
CARMELINA [73]	57 %	Linagliptin 5 mg	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	26
EXAMINE [74]	100 %	Alogliptin 25 mg / 12,5 mg / 6,25 mg	Mortalitet, MACE, HHF	18
SAVOR-TIMI [75]	78 %	Saxagliptin 5 mg / 2,5 mg	Mortalitet, MACE, HHF	25
TECOS [76]	100 %	Sitagliptin 100 mg / 50 mg	Mortalitet, MACE, HHF	36
GRADE (Green 2024, Cherrington 2024, Seaquist 2024, Wexler 2023, Nathan 2022) (Kirkman 2024)) [77–82]	6,6 %	Glimepirid 4 mg, sitagliptin 100 mg, liraglutid 1,8 mg	Mortalitet, MACE, HHF, CKD, HbA1c, vægt, livskvalitet, svær hypglykæmi	60

Ældre patienter > 75 år eller patienter med overvægt

Der er ikke fundet nyere studier i opdateringen i 2026 og afsnittene er derfor uændret. For detaljer om tidligere litteratursøgning henvises til version 1.1.

5.3.2 Studie- og populationskarakteristika

Data for DPP4-hæmmere bygger fortsat på studierne **CARMELINA** (linagliptin) [73], **CAROLINA** (linagliptin) [72], **EXAMINE** (alogliptin) [74], **SAVOR-TIMI** (saxagliptin) [75] og



TECOS (sitagliptin) [76]. For SU indgår fortsat det kliniske endepunktsstudie **CAROLINA** (glimepirid) [72].

I den opdaterede litteratursøgning i 2026 er der fundet et nyt 4-armet klinisk endepunktstudie **GRADE**, der sammenligner GLP-1RA, DPP-4-hæmmer, SU-stof og insulin glargin (sidstnævnte indgår ikke i Medicinrådets sammenligning). Studiet er også interessant fordi, der indgår data for SU (glimepirid) for nyresygdom. Endepunktdata for SU-stofgruppen har hidtil været begrænset til et enkelt kardiovaskulært endepunktsstudie (CAROLINA). Resultaterne fra GRADE-studiet behandles deskriptivt, da det ikke er muligt at inkludere disse data i Medicinrådets NMA.

GRADE er et 4-armet RCT der sammenligner insulin glargin, glimepirid, liraglutid og sitagliptin som 2. linjebehandling i tillæg til metformin. Studiet inkluderede i alt 5.047 patienter med type-2 diabetes med lav kardiovaskulær risiko (gennemnitlig/median alder 57,2/58 år, diabetesvarighed 4/4 år, BMI 34,3/33, vægt 99,9 kg, gennemsnitlig HbA1c 7,4 %/57 mmol/mol, blodtryk 128/77). Andelen med erkendt hjertekar (6,6 %) eller nyresygdom var lav, men 2/3 dele havde en historik med hypertension og/eller var i behandling med statiner (lavest liraglutid-gruppen 63 % og højest i glimepirid-gruppen 68,3 %. Andel patienter som anvendte en SGLT2-hæmmer under studieperioden var 2,9 % i liraglutid-gruppen, 5,8 % i glimepirid-gruppen og 6,2 % i sitagliptin-gruppen [81].

Det primære kombinerede endepunkt: Tid til første uønskede hændelse i form af enten HbA1c > 7,5 %, ≥ 5 % vægtstigning eller hypoglykæmi defineret som svær hypoglykæmi eller gentagne tilfælde af ikke svær hypoglykæmi. Sekundære endepunkter omfatter enkeltdele af det kombinerede endepunkt og patienttilfredshed [82]. Relevante effektmål ift. Medicinrådets definitioner er MACE, HHF og stroke [77], død, svær hypoglykæmi [79,81], nyreendepunkt [80].

Den mediane opfølgningstid var 5,0 år. HbA1c og vægt er opgjort ved år 4. Gennemsnit/median daglig dosis ved år 4 [81]:

- Liraglutid 1,7/1,8 mg
- Glimepirid 4,6/4 mg
- Sitagliptin 98,3/100 mg

CAROLINA-studiet sammenlignede effekten af linagliptin 5 mg og glimepirid (1 mg $\approx$ 20 %, 2 mg $\approx$ 10 %, 3 mg $\approx$ 10 % og 4 mg $\approx$ 60 % gennemsnit 2,9 mg SD $\pm$ 1,1 mg) hos patienter med type 2-diabetes og øget kardiovaskulær risiko. Deltagere uden erkendt hjertekarsygdom havde enten 1) minimum to risikofaktorer i form af diabetesvarighed > 10 år, hypertension, hyperkolesterolæmi eller tobaksforbrug, 2) alder > 70 år eller 3) mikrovaskulære komplikationer i form af nefropati eller retinopati [72].

CARMELINA-studiet undersøgte effekten af linagliptin 5 mg x 1 dagligt vs. placebo hos patienter med type 2-diabetes og øget risiko for hjertekar- og nyresygdom. Deltagerne uden erkendt hjertesygdom var defineret ved tilstedeværelse af nyresygdom i form af mikro/makroalbuminuri og/eller nedsat eGFR. MACE var det primære endepunkt [73].



I **EXAMINE**-studiet blev patienter med type 2-diabetes og nylig akut koronar syndrom (AMI eller ustabil angina) randomiseret til behandling med alogliptin i varierende dosis afhængigt af nyrefunktion (25 mg $\approx$ 71 %, 12,5 mg $\approx$ 26 % eller 6,25 mg $\approx$ 3 %) eller placebo. Primært endepunkt var MACE [74].

SAVOR-TIMI sammenlignede saxagliptin 5 mg (dog 2,5 mg ved eGFR < 50 ml/min) med placebo i patienter med type 2-diabetes og øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Ca. 15 % af deltagerne i den aktive gruppe blev behandlet med lavdosis saxagliptin grundet eGFR under grænsen på 50 ml/min. Deltagere uden erkendt hjertekarsygdom var mænd over 55 år / kvinder over 60 år med minimum en risikofaktor (hypertension, hyperkolesterolæmi eller tobaksforbrug) for kardiovaskulær sygdom. Studiet inkluderede de kritiske endepunkter mortalitet, MACE og HHF [75].

TECOS undersøgte effekten af sitagliptin 100 mg (50 mg ved eGFR < 50 ml/min svt. ca. 10 % af de aktivt behandlede) sammenlignet med placebo på mortalitet, MACE og HHF hos patienter med type 2-diabetes og erkendt hjertekarsygdom [83].

Effekten på kardiovaskulære endepunkter er samlet set godt belyst for stofgruppen DPP-4-hæmmere med relevante kliniske endepunktstudier for de relevante præparater alogliptin, linagliptin, saxagliptin og sitagliptin, mens det samme delvist gør sig gældende for nyrerelaterede endepunkter baseret på data for linagliptin og saxagliptin.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at både studiepopulationer og opfølgningstider anvendt i de kliniske endepunktstudier for DPP-4-hæmmerne (og glimepirid) stemmer godt overens med de tilsvarende forhold for studierne for SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er.

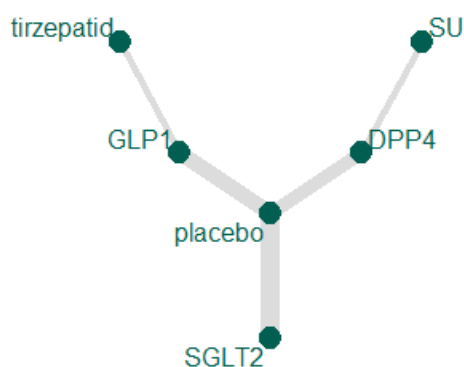
5.3.3 Resultater pr. effektmål

I dette afsnit præsenteres resultaterne fra Medicinrådets NMAer for mortalitet, MACE, HHF, CKD, ESRD og ophør pga. bivirkninger (se Bilag 4). Andre relevante data, som ikke indgår i NMAerne (fx GRADE-studiet), er beskrevet deskriptivt. Effektmålene HbA1c, vægt, svær hypoglykæmi og livskvalitet belyses med NMA af Nong et al 2025 [10].

Mortalitet (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,2 per 100 patientår)

Mortalitet dækker alle tilfælde af død (uanset årsag), som er rapporteret i studiernes opfølgningstid.



Figur 11. Medicinrådets NMA for mortalitet

Totalpopulationen

Medicinrådets opdaterede NMA fra 2026 finder (som i 2021), at både GLP-1RA, SGLT-2-hæmmere og GIP/GLP-1RA (tirzepatid) medfører en statistisk signifikant reduktion og klinisk relevant reduktion i mortalitet sammenlignet med DPP-4-hæmmere og placebo.

Sammenlignet med SU-stoffer er reduktionen i mortalitet kun statistisk signifikant for SGLT-2-hæmmere vs. SU og tirzepatid vs. SU. Disse forskelle er også klinisk relevante (ARR > 1 %-point). Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-36 og Tabel 5-37.

Forskellen mellem GLP-1RA og SU er således ikke statistisk signifikant. Det er en væsentlig ændring ift. analysen fra 2021.

Tabel 5-36. Relative forskelle for mortalitet HR (95 % CI)

	DPP4				
GLP1	0,86 (0,75; 0,99)	GLP1			
placebo	0,99 (0,90; 1,11)	1,16 (1,05; 1,27)	placebo		
SGLT2	0,85 (0,74; 0,98)	0,99 (0,87; 1,12)	0,86 (0,79; 0,93)	SGLT2	
SU	1,10 (0,89; 1,36)	1,28 (0,99; 1,65)	1,10 (0,87; 1,40)	1,29 (1,00; 1,66) ¹	SU
GIP/GLP-1RA	0,72 (0,57; 0,91)	0,84 (0,70; 1,01)	0,73 (0,59; 0,89)	0,85 (0,68; 1,06)	0,66 (0,48; 0,90)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.

1. Konfidensintervallets nedre grænse er afrundet fra 1,003 til 1,00.



Tabel 5-37. Absolutte forskelle for mortalitet 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	DPP4				
GLP1	1,79 (0,11; 3,28)	GLP1			
placebo	0,06 (-1,33; 1,34)	-1,73 (-2,98; -0,58)	placebo		
SGLT2	1,91 (0,31; 3,33)	0,12 (-1,38; 1,46)	1,85 (0,86; 2,76)	SGLT2	
SU	-1,25 (-4,44; 1,43)	-3,04 (-6,95; 0,12)	-1,31 (-4,92; 1,64)	-3,16 (-7,02; - 0,03)	SU
GIP/GLP- 1RA	3,60 (1,12; 5,61)	1,80 (-0,12; 3,44)	3,53 (1,35; 5,35)	1,69 (-0,70; 3,64)	4,85 (1,37; 7,47)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant

NMA resultaterne for SU bygger kun på et enkelt studie (**CAROLINA**) med glimepirid [73], men stemmer overens med resultaterne fra **GRADE** studiet, hvor SU (glimeprid) ikke var signifikant forskellig fra GLP-1RA (liraglutid) eller DPP-4-hæmmer (sitagliptin) i en lavrisikopopulation.

Absolutte forskelle i subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser er baseret på samme relative forskelle (HR) som totalpopulationerne, og det er derfor de samme forskelle der er statistisk signifikante i subgrupperne.

Baselinerisiko i subgrupperne er defineret ud af Palmer et al. 2021 (se metodeafsnit 4.1.3).

I subgrupperne med hhv. meget høj risiko for hjertekarsygdom, erkendt hjertekar- og/eller nyresygdom medførte GLP-1RA (ved afrunding til én decimal) og SGLT-2-hæmmere en klinisk relevant reduktion i mortalitet sammenlignet med DPP-4-hæmmere. GIP/GLP-1RA medførte en klinisk relevant reduktion sammenlignet med både DPP-4 hæmmer og SU.



Tabel 5-38. Mortalitet: Absolut forskel mellem lægemiddelklasserne over 5 år i %-point (95 % CI)

Baselinerisiko (subgruppe)	SGLT-2 vs. GLP-1RA	SGLT-2 vs. DPP-4	SGLT-2 vs. SU	GLP-1RA vs. SU	GLP-1RA vs. DPP-4	SU vs. DPP-4	GIP/GLP-1RA vs. GLP1-RA	GIP/GLP-1RA vs. SGLT-2	GIP/GLP-1RA vs. DPP-4	GIP/GLP-1RA vs. SU	Baseline 5-års risiko
Ingen særlige risikofaktorer	0,02 (-0,21; 0,22)	0,30 (0,05; 0,51)	0,49 (0,01; 0,87)	0,48 (-0,02; 0,86)	0,28 (0,02; 0,51)	-0,20 (-0,71; 0,22)	0,28 (-0,02; 0,52)	0,26 (-0,11; 0,55)	0,55 (0,17; 0,85)	0,75 (0,22; 1,14)	20 per 1000 (2 %)
Meget høj risiko for CVD	0,06 (-0,73; 0,77)	1,01 (0,17; 1,76)	1,68 (0,02; 2,99)	1,62 (-0,08; 2,96)	0,95 (0,06; 1,74)	-0,67 (-2,40; 0,76)	0,95 (-0,06; 1,80)	0,89 (-0,37; 1,90)	1,90 (0,59; 2,95)	2,57 (0,73; 3,93)	70 per 1000 (7 %)
Erkendt hjertekarsygdom	0,10 (-1,23; 1,29)	1,70 (0,28; 2,95)	2,81 (0,04; 5,02)	2,70 (-0,13; 4,96)	1,59 (0,10; 2,91)	-1,11 (-3,96; 1,27)	1,60 (-0,11; 3,04)	1,50 (-0,62; 3,22)	3,19 (0,99; 4,97)	4,30 (1,22; 6,62)	120 per 1000 (12 %)
Erkendt nyresygdom	0,14 (-1,70; 1,79)	2,34 (0,38; 4,09)	3,86 (0,05; 6,95)	3,72 (-0,18; 6,87)	2,20 (0,13; 4,03)	-1,52 (-5,39; 1,75)	2,22 (-0,15; 4,25)	2,08 (-0,86; 4,50)	4,42 (1,37; 6,92)	5,94 (1,67; 9,20)	170 per 1000 (17 %)
Erkendt både hjertekar- og nyresygdom	0,21 (-2,51; 2,68)	3,45 (0,56; 6,07)	5,67 (0,07; 10,31)	5,46 (-0,26; 10,19)	3,24 (0,20; 5,99)	-2,21 (-7,72; 2,57)	3,33 (-0,22; 6,42)	3,12 (-1,27; 6,81)	6,58 (2,01; 10,39)	8,79 (2,42; 13,78)	265 per 1000 (26,5 %)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

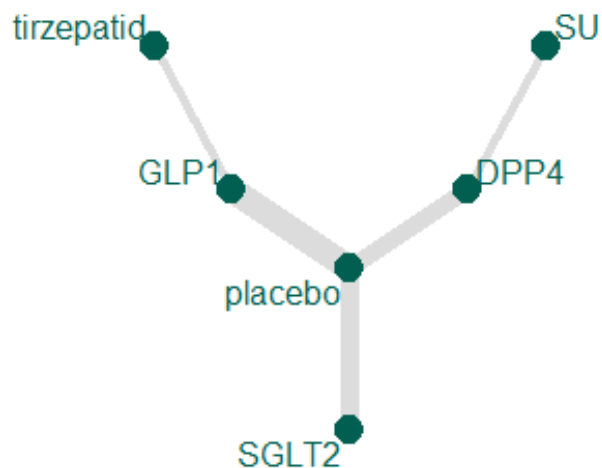
Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant



MACE (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år og 4 %-point efter 10 år (0,4 per 100 patientår)

MACE er her defineret som 3P-MACE. Dvs. det sammensatte endepunkt, der omfatter kardiovaskulær betinget død, non-fatalt myokardieinfarkt (AMI) eller non-fatal apopleksi.



Figur 12. Medicinrådets NMA for MACE

Totalpopulationen

Medicinrådets opdaterede NMA fra 2026 finder (som i 2021), at både GLP-1RA, SGLT-2-hæmmere og tirzepatid medfører en statistisk signifikant reduktion i MACE sammenlignet med DPP-4-hæmmere og placebo. De absolutte forskelle i totalpopulationen er også klinisk relevante for GLP1-RA og tirzepatid. Ift. SU-stoffer var kun forskellen fra tirzepatid statistisk signifikant og den var også klinisk relevant. Estimer for de relative (HR) og absolutte forskelle (ARR 5 års risiko) fremgår af Tabel 5-39 og Tabel 5-40.



Tabel 5-39. Relative forskelle for MACE HR (95 % CI)

	DPP4				
GLP1	0,86 (0,79; 0,94)	GLP1			
placebo	1,01 (0,95; 1,07)	1,17 (1,10; 1,24)	placebo		
SGLT2	0,88 (0,81; 0,97)	1,03 (0,94; 1,12)	0,88 (0,82; 0,94)	SGLT2	
SU	1,02 (0,88; 1,19)	1,19 (1,00; 1,41)	1,01 (0,86; 1,20)	1,15 (0,97; 1,38)	SU
GIP/GLP-1RA	0,79 (0,69; 0,90)	0,92 (0,83; 1,01)	0,79 (0,70; 0,88)	0,89 (0,78; 1,02)	0,77 (0,63; 0,95)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.

Tabel 5-40. Absolutte forskelle for MACE 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	DPP4				
GLP1	2,18 (0,99; 3,28)	GLP1			
placebo	-0,09 (-1,07; 0,84)	-2,27 (-3,17; -1,40)	placebo		
SGLT2	1,79 (0,50; 2,99)	-0,38 (-1,63; 0,78)	1,88 (0,96; 2,76)	SGLT2	
SU	-0,31 (-2,84; 1,92)	-2,49 (-5,41; 0,04)	-0,22 (-2,97; 2,17)	-2,11 (-5,07; 0,46)	SU
GIP/GLP-1RA	3,26 (1,54; 4,81)	1,09 (-0,20; 2,27)	3,35 (1,85; 4,72)	1,47 (-0,27; 3,03)	3,58 (0,83; 5,89)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant.



Resultaterne for SU stemmer overens med **GRADE**-studiet, der ved direkte sammenligning ikke fandt statistisk signifikante forskelle i MACE for SU sammenlignet med GLP-1RA. Resultaterne for DPP-4-hæmmer stemmer dog ikke med Medicinrådets NMA, da GRADE ikke fandt forskel mellem DPP-4-hæmmer og GLP-1RA.

Delmålet non-fatal stroke

Analysen af delmålet non-fatal stroke viste statistisk signifikant effekt af GLP-1RA ift. placebo: HR 0,86 (0,74; 0,99), men ingen forskel for GLP-1RA sammenlignet med de øvrige lægemidler (se Bilag 4).

Absolutte forskelle i subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser er baseret på samme relative forskelle (HR) som totalpopulationerne, og det er derfor de samme forskelle der er statistisk signifikante i subgrupperne. Baselinerisiko i subgrupperne er defineret ud af Palmer et al. 2021 [8], idet risikoen for non-fatal myokardieinfarkt og non-fatal apopleksi (samme risiko) er anvendt som et tilnærmet estimat for patienternes baselinerisiko for MACE. Der er derfor risiko for, at de beregnende absolutte forskelle kan være underestimerede, da kun to af de tre hændelser i MACE indgår (se metodeafsnit 4.1.3). Herudover er effekterne beregnet som en 10-årsrisiko for at reflektere SCORE-2 DIABETES, der estimerer patienternes 10-års risiko for en kardiovaskulære hændelse.

I analysen i 2026 medførte SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA statistisk signifikant større reduktion i MACE sammenlignet med DPP-4-hæmmer, men forskellen var (som i 2021) kun klinisk relevant i subgruppen med både erkendt hjertekar og nyresygdom (ARR $\geq$ 2 %-point).

Tirzepatid har klinisk relevant bedre effekt end både DPP-4-hæmmer og SU i subgrupperne af patienter med erkendt hjertekarsygdom og patienter med nyresygdom.



Tabel 5-41. Modificeret MACE: Absolut forskel mellem lægemiddelklasserne over 5 år i %-point (95 % CI)

Baselinerisiko (subgruppe)	SGLT-2 vs. GLP-1RA	SGLT-2 vs. DPP-4	SGLT-2 vs. SU	GLP-1RA vs. SU	GLP-1RA vs. DPP-4	SU vs. DPP-4	GIP/GLP-1RA vs. GLP1-RA	GIP/GLP-1RA vs. SGLT-2	GIP/GLP-1RA vs. DPP-4	GIP/GLP-1RA vs. SU	Baseline 5-års risiko
Ingen særlige risikofaktorer	-0,07 (-0,31; 0,15)	0,34 (0,10; 0,57)	0,40 (-0,10; 0,83)	0,47 (-0,01; 0,88)	0,41 (0,19; 0,62)	-0,06 (-0,55; 0,37)	0,20 (-0,04; 0,42)	0,28 (-0,05; 0,56)	0,62 (0,29; 0,90)	0,68 (0,16; 1,10)	30 per 1000 (3 %)
Meget høj risiko for CVD	-0,14 (-0,59; 0,28)	0,65 (0,18; 1,08)	0,77 (-0,20; 1,58)	0,90 (-0,02; 1,68)	0,79 (0,36; 1,19)	-0,11 (-1,05; 0,70)	0,39 (-0,07; 0,81)	0,53 (-0,10; 1,08)	1,18 (0,56; 1,73)	1,29 (0,30; 2,11)	58 per 1000 (5,8 %)
Erkendt hjertekarsygdom	-0,25 (-1,07; 0,51)	1,18 (0,33; 1,97)	1,39 (-0,35; 2,88)	1,64 (-0,03; 3,07)	1,44 (0,66; 2,16)	-0,21 (-1,89; 1,27)	0,71 (-0,13; 1,48)	0,96 (-0,18; 1,98)	2,15 (1,02; 3,15)	2,35 (0,55; 3,86)	108 per 1000 (10,8 %)
Erkendt nyresygdom	-0,28 (-1,19; 0,56)	1,31 (0,37; 2,18)	1,54 (-0,39; 3,18)	1,81 (-0,04; 3,40)	1,59 (0,72; 2,39)	-0,23 (-2,09; 1,40)	0,79 (-0,15; 1,64)	1,07 (-0,20; 2,19)	2,37 (1,12; 3,49)	2,60 (0,61; 4,27)	120 per 1000 (12 %)
Erkendt både hjertekar- og nyresygdom	-0,43 (-1,81; 0,86)	2,00 (0,56; 3,33)	2,34 (-0,59; 4,88)	2,77 (-0,05; 5,21)	2,42 (1,10; 3,65)	-0,35 (-3,14; 2,14)	1,21 (-0,22; 2,53)	1,64 (-0,31; 3,38)	3,63 (1,71; 5,36)	3,98 (0,92; 6,57)	190 per 1000 (19 %)

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant.



Den absolutte risikoreduktion for MACE ved 10 års behandling er beregnet ud fra en gennemsnitlig risiko i studierne placebo-gruppe på 11,26 %, hvilket tilnærmest svarer til DES cutt-off grænse på 10 %, hvor tillæg af SGLT-2 hæmmer eller GLP-1RA til metformin kan overvejes med henblik på at opnå yderligere blodsukkerreduktion. Kun sammenligninger hvor forskellene er statistisk signifikante mellem lægemiddelklasserne er vist i Tabel 5.39. Bemærk, at grænsen for den mindste kliniske forskel (0,4 per 100 patientår) er 4 %-point ved 10 års behandling. Resultaterne viser, at ingen af forskellene er klinisk relevante hos patienter med en 10 års risiko for MACE på ca. 10 %. Forskellene mellem lægemidlerne varierede fra 0,22-1,71 %-point på nær sammenligningerne med GIP/GLP-1RA, hvor ARR varierede fra 0,74-2,45 %-point. Resultaterne ift. placebo var ej heller klinisk relevante (se Bilag 4).

Hvis man som eksempel omregner den baselinerisiko, som Medicinrådet anvender som baseline for patienter med erkendt hjertekarsygdom, fra en 5-års til en 10-års risiko for MACE (20,43 %) er ARR kun klinisk relevant for tirzepatid sammenlignet med SU (4,25 %-point). Forskellene mellem fx GLP-1RA og SU eller DPP-4-hæmmer er hhv. 2,95 og 2,58 %-point.

Regner man i stedet med en 10-års risiko på 34,39 % (svarende til risiko for MACE patienter med både erkendt hjertekar og nyresygdom) bliver forskellen mellem GLP1-RA og SU også klinisk relevant (4,55 % point).

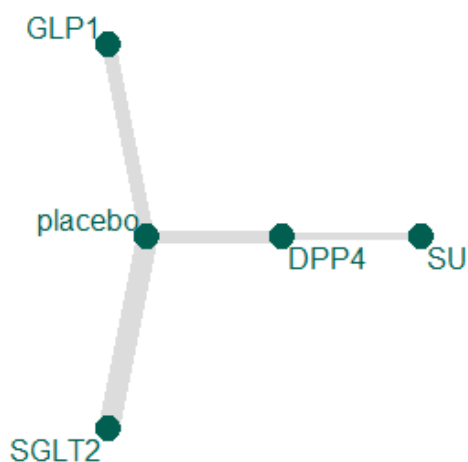
Tabel 5-42. Modificeret MACE: Absolut forskel mellem lægemiddelklasserne over 10 år i %-point (95 % CI)

Baselinerisiko (subgruppe)	SGLT-2 vs. DPP-4	GLP-1RA vs. DPP-4	GIP/GLP-1RA vs. DPP-4	GIP/GLP-1RA vs. SU	Baseline 10-års risiko
Meget høj risiko for CVD	1,23 (0,35; 2,05)	1,49 (0,68; 2,25)	2,24 (1,06; 3,28)	2,45 (0,57; 4,02)	11,26 %

Hjertesvigt – indlæggelse HFF (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

HFF er defineret som indlæggelser pga. af hjertesvigt.



Figur 13. Medicinrådets NMA for HHF

Totalpopulationen

SGLT-2-hæmmere reducerede, i analysen for 2026, forekomsten af HHF statistisk signifikant sammenlignet med både DPP-4-hæmmer, GLP-1RA og placebo. Forskellene i totalpopulationen var også klinisk relevante ift. DPP-4-hæmmer og placebo (ændring ift. 2021 skyldes formentlig, at nye studierne inkluderer flere patienter med hjertesvigt).

Data for GIP/GLP-1RA (tirzepatid) indgår ikke, da HHF ikke er opgjort som et selvstændigt effektmål i **SURPASS-CVOT**.

Tabel 5-43. Relative forskelle for HHF, HR (95 % CI)

	DPP4			
GLP1	0,87 (0,74; 1,02)	GLP1		
placebo	0,95 (0,85; 1,05)	1,09 (0,97; 1,23)	placebo	
SGLT2	0,65 (0,57; 0,75)	0,75 (0,65; 0,87)	0,69 (0,63; 0,75)	SGLT2
SU	0,83 (0,63; 1,09)	0,95 (0,69; 1,31)	0,87 (0,65; 1,17)	1,27 (0,93; 1,72)

HR 95 % konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.



Tabel 5-44. Absolutte forskelle for HHF 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	DPP4			
GLP1	1,00 (-0,13; 1,97)	GLP1		
placebo	0,41 (-0,37; 1,12)	-0,59 (-1,49; 0,22)	placebo	
SGLT2	2,62 (1,89; 3,27)	1,63 (0,83; 2,33)	2,22 (1,76; 2,64)	SGLT2
SU	1,30 (-0,64; 2,81)	0,31 (-1,99; 2,02)	0,90 (-1,21; 2,50)	-1,32 (-3,53; 0,34)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant.

Absolutte forskelle i subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser er baseret på samme relative forskelle (HR) som totalpopulationerne, og det er derfor de samme forskelle der er statistisk signifikante i subgrupperne.

Reduktion i HHF var som nævnt statistisk signifikant for SGLT-2-hæmmer sammenlignet med GLP-1RA, men kun klinisk relevant for subgrupperne med erkendt nyresygdom.

Ift. DPP-4 hæmmer var forskellen også klinisk relevant for subgruppen med erkendt hjertekarsygdom.

Resultaterne for patienter uden særlige risikofaktorer stemmer overens med resultaterne fra **GRADE**-studiet, hvor der ikke blev fundet statistisk signifikante forskelle mellem GLP-1RA, DPP-4-hæmmer og SU-stof.

GRADE-studiet inkluderede ikke SGLT-2-hæmmer, men fandt lige som Medicinrådets NMA ikke signifikante forskelle mellem GLP-1RA, DPP-4-hæmmer og SU for HHF.



Tabel 5-45. Indlæggelse for hjertesvigt (HHF): Absolut forskel mellem lægemiddelklasserne over 5 år i %-point (95 % CI)

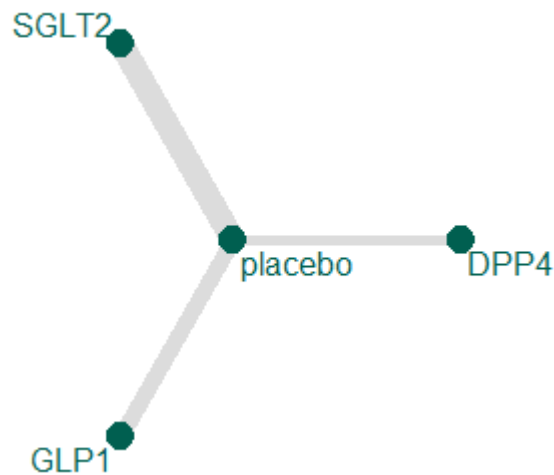
Baselinerisiko (subgruppe)	SGLT-2 vs. GLP-1RA	SGLT-2 vs. DPP-4	SGLT-2 vs. SU	GLP-1RA vs. SU	GLP-1RA vs. DPP-4	SU vs. DPP-4	Baseline 5-års risiko
Ingen særlige risikofaktorer	0,11 (0,06; 0,16)	0,18 (0,13; 0,23)	0,09 (-0,03; 0,18)	-0,02 (-0,19; 0,10)	0,07 (-0,01; 0,14)	0,09 (-0,05; 0,20)	5 per 1000 (0,5 %)
Meget høj risiko for CVD	0,67 (0,34; 0,96)	1,09 (0,79; 1,35)	0,54 (-0,19; 1,09)	-0,13 (-1,14; 0,61)	0,41 (-0,05; 0,82)	0,54 (-0,27; 1,17)	30 per 1000 (3 %)
Erkendt hjertekarsygdom	1,77 (0,89; 2,52)	2,84 (2,05; 3,54)	1,43 (-0,49; 2,88)	-0,33 (-2,94; 1,61)	1,08 (-0,14; 2,13)	1,41 (-0,70; 3,05)	80 per 1000 (8 %)
Erkendt nyresygdom	2,30 (1,16; 3,29)	3,69 (2,66; 4,61)	1,86 (-0,64; 3,75)	-0,43 (-3,79; 2,10)	1,40 (-0,18; 2,76)	1,83 (-0,90; 3,96)	105 per 1000 (10,5 %)
Erkendt både hjertekar -og nyresygdom	4,89 (2,45; 7,05)	7,78 (5,55; 9,77)	3,98 (-1,35; 8,13)	-0,91 (-7,75; 4,48)	2,89 (-0,37; 5,77)	3,80 (-1,82; 8,36)	235 per 1000 (23,5 %)

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant



Nyresygdom (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)



Figur 14. Medicinrådets NMA for det kombinerede nyreendepunkt CKD

Totalpopulationen

SGLT-2-hæmmere reducerede, i analysen for 2026, forekomsten af CKD statistisk signifikant og klinisk relevant sammenlignet med både DPP-4-hæmmer, GLP-1RA og placebo. Det er en forskel fra analysen fra 2021, hvor forskellene mellem lægemidlerne kun var klinisk relevant ved sammenligning med DPP-4-hæmmere (> 2 %-point).

GLP-1RA demonstrerede som tidligere statistisk signifikant og klinisk relevant bedre effekt på CKD sammenlignet med DPP-4-hæmmere.

Data for GIP/GLP-1RA (tirzepatid) indgår ikke, da CKD ikke er opgjort som et selvstændigt effektmål i **SURPASS-CVOT**.

Data for SU indgik ikke i den tidligere analyse af CKD pga. manglende data. I **GRADE**-studiet, hvor SU blev direkte sammenlignet med DPP-4-hæmmer eller GLP-1RA blev der ikke fundet signifikant forskelle i CKD (*Primary composite kidney disease progression outcome: albuminuria, dialysis, transplant, or death due to kidney disease*). Forskellen mellem GLP-1RA og DPP-4-hæmmer var dog heller ikke signifikant.



Tabel 5-46. Nyresygdom: Relative forskelle HR (95 % CI)

	DPP4		
GLP1	0,76 (0,64; 0,91)	GLP1	
placebo	0,95 (0,82; 1,10)	1,24 (1,13; 1,36)	placebo
SGLT2	0,59 (0,49; 0,70)	0,77 (0,67; 0,88)	0,62 (0,56; 0,68)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.

Tabel 5-47. Nyresygdom: Absolutte forskelle (ARR i %-point) omregnet til en 5-års rate

	DPP4		
GLP1	3,30 (1,28; 5,04)	GLP1	
placebo	0,73 (-1,31; 2,53)	-2,57 (-3,80; -1,43)	placebo
SGLT2	5,87 (4,24; 7,26)	2,57 (1,37; 3,64)	5,14 (4,28; 5,93)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant.

De absolutte forskelle i totalpopulationen skal tages med forbehold for, at studierne inkluderede patienter med forskellig grad af nedsat nyrefunktion (fx 10 til 100 % andel patienter med makroalbuminuri) og det kombinerede nyreendepunkt ikke blev defineret helt konsistent imellem studierne. I perioden fra 2021 til opdateringen i 2026 er der dog kommet flere studier med patienter med kronisk nyresygdom, således at der nu er studier, der kan belyse forskellene for patienter uden risikofaktorer og patienter med erkendt nyresygdom.



Absolutte forskelle i subgrupper baseret på risikoprofil

NMA subgruppeanalyser er forsat ikke systematisk udført for det kombinerede nyreendepunkt, da er vanskeligt med et validt estimat for baselinerisikoen for et kombineret nyreendepunkt i forskellige risikogrupper.

Patienter uden særlige risikofaktorer

For subgruppen af patienter uden andre særlige risikofaktorer er der i 2023 publiceret relevante data fra lavrisikopopulation, der ikke fandt signifikant forskelle i CKD ved direkte sammenligning af GLP-1RA, DPP-4-hæmmer og SU. Sensitivitetsanalyser fandt ingen statistisk signifikante forskelle mellem subgrupper der anvendte SGLT2-hæmmer eller off-protokol GLP-1RA (etabel 7 suppl 2 i Wexler 2023) [80].

Tabel 5-48. Resultater for CKD¹ fra GRADE-studiet [80]

	GLP-1RA (liraglutid)	DPP4-hæmmer (sitagliptin)	SU (glimepirid)
Antal pt ved 5 år (%)	152 (12 %)	135 (10,6 %)	155 (12,4%)
kum incidens år 4	10,11 (8,21; 12,01)	9,27 (7,46; 11,08)	10,39 (8,47; 12,32)

1. Primary composite kidney disease progression outcome (albuminuria, dialysis, transplant, or death due to kidney disease).

Patienter med erkendt nyresygdom

For subgruppen af patienter med erkendt nyresygdom har Medicinrådet udarbejdet en NMA, da dernu er data for både SGLT-2hæmmer (3 studier: **CREDENCE**, **DAPA-CKD**, **EMPA-KIDNEY**) og GLP-1RA (**FLOW**) på dette effektmål. Der bliver i denne analyse fundet signifikant og klinisk relevant forskel i CKD for SGLT-2-hæmmer vs. GLP1-RA. HR 0,79 (0,64; 0,98). ARR 3,50 (0.35; 6.12).

Dialysekrævende nyresygdom (ESRD)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 1 år (1 per 100 patientår)



Figur 15. Medicinrådets NMA for dialysekrævende nyresygdom (ESRD)

Der er kun fundet data for GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere fra tre studier (**FLOW**, **CREDENCE**, **DAPA-CKD**) der kan belyse dette effektmål. Kun SGLT-2-hæmmere adskilte sig statistisk signifikant og klinisk relevant fra placebo, men forskellen var ikke statistisk signifikant sammenlignet med GLP-1RA.

Tabel 5-49. Relative forskelle for ESRD HR (95 % CI)

	GLP1	
placebo	1,19 (0,89; 1,59)	placebo
SGLT2	0,85 (0,59; 1,23) ¹	0,72 (0,57; 0,90)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.

1. estimatet er usikkert (bredt konfidensinterval).

Tabel 5-50. Absolutte forskelle for ESRD 5 årsrisiko ARR-procentpoint (95 % CI)

	GLP1	
placebo	-1,45 (-4,40; 0,83)	placebo
SGLT2	1,14 (-1,77; 3,21)	2,59 (0,88; 3,97)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant.



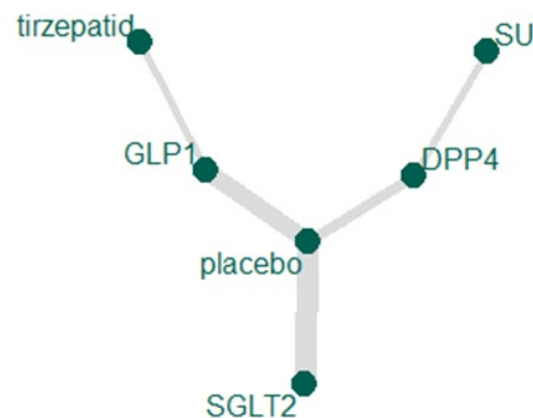
Absolutte forskelle i subgrupper baseret på risikoprofil

Forskellen mellem SGLT-2-hæmmer ift. placebo var kun klinisk relevant i subgruppen af patienter med erkendt nyresygdom (2,53 %-point) og patienter med både erkendt hjertekar- og nyresygdom (3,97 %-point). I Medicinrådets NMA af patienter med kronisk nyresygdom, blev der ikke fundet signifikant forskel mellem SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 10 %-point

Dette effektmål opgøres som antal patienter som er ophørt med behandlingen under studiet pga. bivirkninger.



Figur 16. Fig Medicinrådets NMA for behandlingsophør pga. bivirkninger

Behandling med både GLP-1RA og GIP/GLP-1RA (tirzepatid) medførte statistisk signifikant øget forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør sammenlignet med både SGLT-2-hæmmere, DPP-4-hæmmere, SU og placebo. Det stemmer overens med resultaterne fra Nong et al 2025, der klassificerer alle lægemidler i klasserne GIP/GLP-1RA og GLP-1RA som *most harmful* baseret på OR ift. placebo.

De største absolutte forskelle blev observeret i sammenligningerne med GIP/GLP-1RA (ca. 8 %-point). Punktestimatet oversteg ikke grænsen for klinisk relevans, men er usikkert grundet brede konfidensintervaller (den nedre grænse overlapper grænsen for klinisk relevans).

Forskellen mellem GLP-1RA og GIP/GLP-1RA var også statistisk signifikant, men ARR (3,96 %-point) var ikke klinisk relevant.

Estimaterne er meget usikre.



Tabel 5-51. Bivirkningsrelateret behandlingsophør: Relative forskelle OR (95 % CI)

	DPP4				
GLP1	1,65 (1,30; 2,09)	GLP1			
placebo	1,12 (0,92; 1,38)	0,68 (0,60; 0,77)	placebo		
SGLT2	1,11 (0,88; 1,41)	0,68 (0,57; 0,80)	0,99 (0,88; 1,12)	SGLT2	
SU	1,10 (0,83; 1,47)	0,67 (0,46; 0,97)	0,98 (0,69; 1,40)	0,99 (0,68; 1,44)	SU
GIP/GLP-1RA	2,23 (1,55; 3,20)	1,35 (1,03; 1,78)	1,99 (1,47; 2,68)	2,00 (1,45; 2,76)	2,02 (1,27; 3,21)

HR 95% konfidensinterval < 1 udtrykker signifikant effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.

Tabel 5-52. Bivirkningsrelateret behandlingsophør: Absolutte forskelle (ARR i %-point)

	DPP4				
GLP1	-4,86 (-7,91; -2,29)	GLP1			
placebo	-0,96 (-2,88; 0,67)	3,90 (2,74; 4,94)	placebo		
SGLT2	-0,89 (-3,12; 0,95)	3,96 (2,36; 5,36)	0,07 (-1,00; 1,04)	SGLT2	
SU	-0,81 (-3,59; 1,40)	4,05 (0,30; 6,82)	0,16 (-3,34; 2,79)	0,09 (-3,63; 2,84)	SU
GIP/GLP-1RA	-8,80 (-14,66; -4,17)	-3,95 (-8,23; -0,36)	-7,84 (-12,60; -3,92)	-7,91 (-13,05; -3,73)	-8,00 (-15,71; -2,28)

ARR > 1 %-point udtrykker kliniske relevant bedre effekt for lægemiddel i kolonne 1.

Grøn fed: Statistisk signifikant og klinisk relevant



Svær hypoglykæmi (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 1 år (1 per 100 patientår)

Dette effektmål blev opgjort med udgangspunkt i data fra NMA'en af Nong 2025 (210 studier, n=308.839) med sammenligning af klasser baseret på relative forskelle (OR) mellem stofgrupperne.

De relative forskelle var statistisk signifikante mellem SU-stofferne og de øvrige klasser, på nær GIP/GLP-1RA (meget lav tiltro til effektestimat) men det er uvist, om forskellen også er klinisk relevant (ARR ikke opgjort) Resultaterne skal (ligesom de tidligere fra Palmer 2021) tages med forbehold for, at de inkluderer SU-stoffer som glibenclamid og glipizid, der er kendetegnet ved større risiko for hypoglykæmi end glimepirid og gliclazid. Netværksestimatet for OR var også statistisk signifikant mellem SGLT-2-hæmmer og DPP-4-hæmmer, men ikke i den direkte sammenlignende analyse [10].

Tabel 5-53. Relative forskelle i forekomst af svær hypoglykæmi mellem lægemiddelklasserne

Sammenligning	OR (95 % CI) netværksestimat og tiltro til estimatet
GLP-1RA vs. SGLT-2	1,10 (0,94; 1,28) moderat
SGLT-2 vs. DPP-4	1,26 (1,07; 1,48) moderat
SGLT-2 vs. SU	0,17 (0,13; 0,24) moderat
GIP/GLP-1RA vs. SU	1,37 (0,61; 3,07) meget lav
GLP-1RA vs. GIP/GLP-1RA	1,50 (0,68; 3,33) lav
GLP-1RA vs. SU	0,19 (0,14; 0,26) moderat
DPP-4 vs. GLP-1RA	1,14 (1,00; 1,30) moderat
DPP-4 vs. GIP/GLP1-RA	1,72 (0,77; 3,84) meget lav
DPP-4 vs. SGLT-2	1,26 (1,07; 1,48) moderat
DPP-4 vs. SU	0,22 (0,16; 0,30) høj

Lysegrøn Fed: Statistisk signifikans.

Absolutte forskelle

I **CAROLINA**-studiet, som indgår i Medicinrådet analyse af de kliniske endemål for SU, blev der observeret en absolut forskel på 2,1 % mellem glimepirid og linagliptin (2,2 % vs. 0,1 %) ved en opfølgningstid på 76 måneder [72]. Omregnet til en årlig rate (0,3 %) er det



under Medicinrådets definerede grænse for klinisk relevans (1 %). I en nyere posthoc analyse der både så på første og gentagne tilfælde af svær hypoglykæmi (level 3), var forskellen 0,4 per 100 personår for første tilfælde og 0,7 per 100 personår for alle tilfælde af svær hypoglykæmi der forekom i studieperioden [84].

I **GRADE**-studiet, hvor SU blev direkte sammenlignet med GLP-1RA eller DPP-4 hæmmer i en yngre lavrisikopopulation, var forekomsten af svær hypoglykæmi også signifikant hyppigere for glimepirid ift. liraglutid og sitagliptin, men forskellen for 1 års behandling var ikke klinisk relevant [81]. I en analyse af Seaquist et al 2024, der ekskluderede 217 patienter, som aldrig tog medicinen eller deltog i opfølgningsbesøg, var forskellene mindre sammenlignet med ITT-analysen [79].

Tabel 5-54. Resultater for svær hypoglykæmi fra GRADE-studiet [Nathan 2022] [81]

	GLP-1RA (liraglutid)	DPP4-hæmmer (sitagliptin)	SU (glimepirid)
Antal pt ved 5 år (%)	12 (1,0 %)	9 (0,7 %)	28 (2,2 %)
Per protocol analyse (n=4830, opfølgning 3,8 år)	6 (0,5 %)	4 (0,3 %)	16 (1,3 %)
Eventrate per 100 personår	0,21 (0,11; 0,35)	0,16 (0,08; 0,29)	0,61 (0,43; 0,84)

I de kliniske endepunktstudier af DPP-4-hæmmerne (**CARMELINA, EXAMINE, SAVORTIMI, TECOS**) adskilte forekomsten af svær hypoglykæmi sig generelt ikke fra placebo [73–76].

HbA1c (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 0,5 %-point

Effektmålet HbA1c blev vurderet på baggrund af data fra den nyere NMA af Nong et al. 2025 [10], der – til forskel fra den tidligere af Palmer et al. 2021 [8] – har sammenlignet data for de enkelte GLP-1RA med data på klasseniveau for SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer og SU, hvor der er større sikkerhed om klasseeffekter i forhold til HbA1c. Nong inkluderer data for HbA1c fra 774 studier (n=419.698) af mindst 6 måneders varighed.

Generelt klassificerede Nong et al. tirzepatid som *most effective*, mens de enkelte GLP1-RA (dulaglutid, liraglutid, oral og s.c. semaglutid), klasserne af SGLT-2-hæmmere, DPP-4-hæmmere og SU alle blev klassificeret som *intermediate effective*. Denne kategorisering var alle baseret forskelle ift. placebo.

Ved sammenligning mellem lægemiddelklasserne var der ingen kliniske relevante forskelle mellem:

- DPP-4 hæmmere, SGLT-2-hæmmere og SU.



Som tidligere nævnt i afsnit 5.1 medførte tirzepatid klinisk relevant større HbA1c-reduktion end dulaglutid, liraglutid og oral semaglutid (> 0,5 %) men ikke mere end s.c. semaglutid, der så ikke var bedre end de øvrige GLP-1RA. Derfor sammenlignes disse lægemidler enkeltvis med de øvrige klasser.

Ved sammenligning af de enkelte GLP-RA med ovennævnte lægemiddelklasser var:

- Semaglutid oral og s.c. og tirzepatid alle klinisk mere effektive end både DPP-4-hæmmer, SGLT-2 hæmmere og SU
- Dulaglutid og liraglutid ikke klinisk mere effektivt end både DPP-4-hæmmer, SGLT-2 hæmmere og SU vurderet på de indirekte netværksestimater, men flere forskelle var til gengæld klinisk relevante vurderet på det direkte estimat.

Resultaterne afspejler jf. afsnit 5.1 et kontinuum af effekten på HbA1c uden der kan sættes klare grænser mellem klasserne GIP/GLP-1RA og GLP1-RA eller trækkes en skillelinje mellem de enkelte GLP-1RA når der også tages højde for de doser der indgår i sammenligningerne.

Tabel 5-55. Forskelle i effekt på HbA1c mellem lægemiddelklasserne

Sammenligning	Absolut forskel i % (95 % CI)	Tiltro til effektestimat
DPP-4 vs. SGLT-2	0.03 (-0.03, 0.09)	Meget lavt
DPP-4 vs. SU	0.05 (-0.01, 0.12)	Meget lavt
DPP-4 vs. dulaglutid	0.40 (0.26, 0.54)*	Moderat
Dulaglutid vs. SGLT-2	-0,37 (-0,52; -0,23)	moderat
Dulaglutid vs. SU	-0,35 (-0,50; -0,20)*	Lav
Dulaglutid vs. tirzepatid	0,81 (0,58; 1,03)	moderat
DPP-4 vs. liraglutid.	0,31 (0,22; 0,41)	Moderat
Liraglutid vs.SGLT-2	-0,28 (0,38; -0,18)*	Moderat
Liraglutid vs. SU	-0,26 (-0,37; -0,15)	Lav
Liraglutid vs. tirzepatid	0,90 (0,69; 1,11)	Moderat
DPP-4 vs. semaglutid oral	0,59 (0,43; 0,75)	moderat
Semaglutid oral vs SGLT-2	-0,56 (-0,73; -0,39)	Moderat
Semaglutid oral vs. SU	-0,54 (-0,71; -0,37)	lav
Semaglutid oral vs. tirzepatid	0,62 (0,38; 0,87)	moderat



Sammenligning	Absolut forskel i % (95 % CI)	Tiltro til effektestimat
DPP-4 vs. semaglutid s.c.	0,79 (0,64; 0,94)	lav
Semaglutid s.c. vs. SGLT-2	-0,76 (-0,92; -0,61)	moderat
Semaglutid s.c. vs. SU	-0,74 (-0,90; -0,58)	Lav
Semaglutid s.c. vs. tirzepatid	0,42 (0,20; 0,65)	Moderat
SGLT-2 vs. SU	0,02 (-0,05; 0,09)	Meget lav
DPP-4 vs. tirzepatid	1,21 (1,02;1,40)	moderat
SGLT-2 vs. tirzepatid	1,18 (0,99; 1,39)	Moderat
SU vs. tirzepatid	1,16 (0,97; 1,36)	Lav

Negativ værdi < 0,5: førstnævnte lægemiddel/klasse klinisk relevant mere effektivt vs. nævnte komparator
Positiv værdi > 0,5: førstnævnte lægemiddel/klasse klinisk relevant ringere vs. nævnte komparator
Lys grøn og *: Forskellene for de direkte estimater (0,6 %) var klinisk relevante (> 0,5 %).
Mørk grøn: klinisk relevant. Moderat evidens kvalitet. Middelgrøn: Klinisk relevant. Lav evidens kvalitet.

I **GRADE** opgjort ved år 4 var den gennemsnitlige HbA1c [81]:

- Liraglutid: 7,1 %
- Glimepirid 7,3 %
- Sitagliptin 7,2 %

Disse forskelle er ikke testet statistisk, men forskellene (0,1-0,2 %) er i alle tilfælde ikke statistisk signifikante.

Vægtreduktion (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 5 kg eller 5 %

Vægtreduktion blev vurderet på baggrund af data fra den nyere NMA af Nong et al. 2025 [10], der – til forskel fra den tidligere af Palmer et al. 2021 [8] – har sammenlignet data for de enkelte GLP-1RA med data på klasseniveau for SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer og SU, hvor der er større sikkerhed om klasseeffekter i forhold til vægtreduktion. Nong inkluderer data for vægtændring fra 485 studier (n=263.620) af mindst 6 måneders varighed.

Ved sammenligning med placebo klassificerede Nong et al. tirzepatid som *most effective* (-8,6 kg), mens de enkelte GLP-1RA (dulaglutid -1,6 kg, liraglutid -2,3 kg, oral -2,9 kg og s.c. semaglutid -4,4 kg) og klassen af SGLT-2-hæmmere (-1,9 kg) blev klassificeret som



intermediate effective. Klasserne DPP-4-hæmmere (+0,3 kg) og SU(+1,9 kg) blev begge klassificeret som *intermediate harmful*.

I afsnit 5.1 blev tirzepatid (som for HbA1c) fundet klinisk relevant mere effektivt på vægt sammenlignet med dulaglutid, liraglutid og oral semaglutid (forskel > 5 kg), men ikke ift. s.c. semaglutid, der dog ej heller adskilte sig fra de øvrige GLP-1RA. Derfor sammenlignes disse lægemidler enkeltvis med de øvrige klasser.

Forskellene var også klinisk relevante ift. dulaglutid (-7 kg), liraglutid (-6,3 kg) og oral semaglutid (-5,8 kg).

Ved sammenligning med de øvrige klasser var forskelle mellem tirzepatid, DPP-4-hæmmer og SU alle klinisk relevante. Blandt GLP-1RAerne adskilte kun s.c semaglutid sig klinisk relevant fra SU.

Tabel 5-56 Forskelle i effekt på vægt mellem lægemiddelklasserne

Sammenligning	Absolut forskel i % (95 % CI)	Tiltro til effektestimat
DPP-4 vs. SGLT-2	2,21 (1,97; 2,45)	Moderat
DPP-4 vs. SU	-1,60 (-1,88; -1,32)	Moderat
DPP-4 vs. dulaglutid	1,92 (1,40; 2,43)	Moderat
Dulaglutid vs. SGLT-2	0,29 (-0,23; 0,82)	Meget lav
Dulaglutid vs. SU	-3,52 (4,07; -2,96)	Moderat
Dulaglutid vs. tirzepatid	6,99 (6,16; 7,82)	Moderat
DPP-4 vs. liraglutid.	2,61 (2,23; 2,99)	Moderat
Liraglutid vs.SGLT-2	-0,40 (-0,81; 0,01)	Lav
Liraglutid vs. SU	-4,21 (-4,65; -3,78)	Moderat
Liraglutid vs. tirzepatid	6,30 (5,52; 7,07)	Moderat
DPP-4 vs. semaglutid oral	3,16 (2,52; 3,79)	Moderat
Semaglutid oral vs SGLT-2	-0,95 (-1,60; -0,30)	Moderat
Semaglutid oral vs. SU	-4,76 (-5,44; -4,08)	Moderat
Semaglutid oral vs. tirzepatid	5,75 (4,81; 6,69)	Moderat
DPP-4 vs. semaglutid s.c.	4,71 (4,12; 5,31)	Moderat



Sammenligning	Absolut forskel i % (95 % CI)	Tiltro til effektestimat
Semaglutid s.c. vs. SGLT-2	-2,51 (-3,11; -1,90)	Moderat
Semaglutid s.c. vs. SU	-6,32 (-6,95; -5,68)	Moderat
Semaglutid s.c. vs. tirzepatid	4,19 (3,35; 5,03)	Moderat
SGLT-2 vs. SU	-3,81 (-4,12; -3,50)	Moderat
DPP-4 vs. tirzepatid	8,91 (8,19; 9,63)	Moderat
SGLT-2 vs. tirzepatid	6,70 (5,97; 7,43)	Moderat
SU vs. tirzepatid	10,51 (9,75; 11,26)	Moderat

Negativ værdi < -5: førstnævnte lægemiddel/klasse klinisk relevant mere effektivt vs. nævnte komparator
Positiv værdi < 5: førstnævnte lægemiddel/klasse klinisk relevant ringere vs. nævnte komparator

Mørk grøn: klinisk relevant. Moderat evidens kvalitet.

GRADE-studiet

Opgjort ved år 4 var den gennemsnitlige vægtændring ift. baseline [81]:

- Liraglutid: -3,5 kg
- Glimepirid -0,73 kg
- Sitagliptin -2,0 kg

Ikke testet statistisk, men forskellene er i alle tilfælde mindre end de 5 kg, som Medicinrådet har defineret som klinisk relevant.

Livskvalitet (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 0,5 SMD ved 1-års behandling

Nong et al. 2025 vurderede på baggrund af data fra 35 studier (n=24.446), at SGLT-2 hæmmere, GLP-1RA og tirzepatid alle var mere effektive end placebo på helbredsrelaterer livskvalitet ift. placebo. Forskellene fra placebo spænder fra lille til moderat effektstørrelse og er under Medicinrådets grænse for klinisk relevans. Effekten af DPP-4-hæmmer og SU adskilte sig ikke statistisk signifikant fra placebo.

Ved sammenligningen mellem lægemiddelklasserne var forskellene også statistisk signifikante ift. DPP4-hæmmerne, men ikke sammenlignet med SU. Ingen oversteg Medicinrådets grænse for klinisk relevans på 0,5 SMD.



Tabel 5-57. Forskelle i livskvalitet mellem lægemiddelklasserne SMD [10]

Sammenligning	SMD (95 % CI)	Tiltro til netværksestimatet
GLP-1RA vs. SGLT-2.	-0.12 (-0.31, 0.07)	lav
GLP-1RA vs. GIP/GLP-1RA	0.00 (-0.29,0.29)	moderat
DPP-4 vs. SGLT-2.	-0.25 (-0.46, -0.05)	moderat
SGLT-2 vs. GIP/GLP-1RA	-0.14 (-0.43, 0.15)	moderat
SGLT-2 vs. SU	0.21 (-0.06, 0.48)	moderat
GLP-1RA vs. SU	0.09 (-0.12, 0.30)	moderat
DPP-4 vs. GLP-1RA	-0.13 (-0.25, -0.02)	høj
DPP-4 vs. GIP/GLP-1RA	-0.39 (-0.64, -0.15)	moderat
DPP-4 vs. SU	-0.04 (-0.26, 0.18)	moderat

SMD: Standard Mean Difference.

GRADE-studiet har opgjort livskvalitet ved baseline, år 1, 2 og 3 for 4.485 af de i alt 5.047 patienter, der indgik i studiet. Anvendte skalaer var Quality of Well-being Scale (QWB-SA), SF-36 fysisk (PCS) og mental domæne (MCS). Der var ingen forskelle i QWB-SA eller MCS mellem liraglutid, glimepirid eller sitagliptin opgjort efter 1, 2 eller 3 år. PCS for liraglutid adskilte sig statistisk signifikant fra de øvrige lægemidler ved år 1 (1,52 ift. baseline 46,1 point), men ikke ved år 2 og 3. Dette forklares med, at patienter i liraglutidbehandling opnåede et større vægttab det første år (-3,5 kg, mod -1,1 kg for sitagliptin og +0,9 for glimepirid) . Patienter i upper tertiel baseline BMI (36,3-74,3 kg/m²) oplevede den største effekt på PCS i år 1. Ingen af lægemidlerne resulterede i forværring af livskvalitet ift. baseline. Forfatterne argumenterer i diskussionsafsnittet for, at 1,5 point ændring for liraglutid ift. baseline i år 1 er klinisk relevant. Forskellen ift. glimepirid er 0,83 point [78].

5.3.4 Ældre patienter (> 75 år eller) eller patienter med > 20-års varighed af diabetes

Sammenligning af DPP-4-hæmmere vs. SU hos patienter over 75 år

Subgruppeanalysen af **CAROLINA**-studiet er en post hoc analyse, hvor SU-stoffet glimepirid er sammenlignet med DPP-4-hæmmeren linagliptin. Det kombinerede nyreendepunkt indgik ikke i dette studie. Effekten er opgjort for patientgrupperne < 65 år, 65-75 år og > 75 år. Den gennemsnitlige dosis af glimepirid var lidt lavere i de to ældste aldersgrupper (2,7 mg ± 1,2 i begge vs. 3,0 ± 1,1 mg). Ved uge 256 fik over halvdelen (55,6 %) af patienterne > 75 år den højeste dosis på 4 mg. Der var generelt ingen forskelle i effekt mellem glimepirid og linagliptin i hverken totalpopulationen eller aldersgruppen > 75 år mht. mortalitet, MACE, HbA1c eller vægt. HHF er ikke opgjort selvstændigt for aldersgrupperne, men der var ingen forskel for det kombinerede



endepunkt 'HHF og mortalitet'. Forekomsten af svær hypoglykæmi ved behandling med SU var til gengæld markant højere i aldersgruppen > 75 år. Således var forskellen mellem SU vs. linagliptin 5,5 %-point svarende til en hændelsesrate på 1,26 per 100 personår, hvilket overstiger grænsen for mindste klinisk relevante forskel på 1 %-point ved 1 år. Til sammenligning for aldersgrupperne 65-75 år og < 65 år var forskellene mellem glimepirid og linagliptin hhv. 0,29 og 0,21 per 100 personår [85].

GENERATION-studiet er et direkte sammenlignende dobbeltblindet RCT imellem DPP-4-hæmmeren saxagliptin 5 mg og SU-stoffet glimepirid (optitreret til gennemsnitsdosis 3 mg), som blev givet i tillæg til metformin til patienter over 65 år. Det primære effektmål var HbA1c opgjort efter 1 år. Data er yderligere opgjort for patienter > 75 år og patienter 65-75 år. I den ældste aldersgruppe var der en tendens til bedre effekt på HbA1c, men flere tilfælde af konfirmeret hypoglykæmi. Tilfælde af svær hypoglykæmi er ikke opgjort i dette studie [86].

Data fra placebokontrollerede studier af de enkelte klasser

For GLP-1RA blev der fundet en enkelt subgruppe af **LEADER**-studiet (liraglutid), hvor der blev påvist selvstændig effekt for aldersgruppen > 75 år på mortalitet, MACE og HHF. Øvrige relevante effektmål er ikke opgjort (se afsnit 5.1.6 vedr. GLP-1RA for gennemgang).

For SGLT-2-hæmmerne blev der fundet to subgruppeanalyser af de kliniske endepunktsstudier, samt publikationer med poolede data fra studier af HbA1c og bivirkninger. Samlet set var effekten på kliniske endepunkter mindst lige så god i aldersgruppen over 75 år sammenlignet med yngre, og der var ikke klinisk relevant forskel på HbA1c eller bivirkninger mellem aldersgrupperne (se afsnit 5.2.6 vedr. SGLT-2-hæmmere for gennemgang).

Tre studier sammenligner DPP-4-hæmmere med placebo (**CARMELINA**, **TECOS**, **SAVOR-TIMI**) og er kort beskrevet nedenfor.

I en subgruppeanalyse af **CARMELINA**-studiet, hvor effekten af linagliptin er undersøgt ift. placebo, foreligger der ligeledes data for aldersgrupperne < 65 år, 65-75 år og > 75 år. Effekten på mortalitet, MACE, HHF og nyresygdom var generelt konsistent på tværs af aldersgrupperne, men var i øvrigt ikke signifikant forskellig fra placebo i totalpopulationen. Forekomsten af både svær hypoglykæmi og ophør pga. bivirkninger var generelt på placeboniveau i alle aldersgrupper [87].

I en subgruppeanalyse af det placebokontrollerede studie **TECOS** af sitagliptin er effekten for 2.000 patienter i aldersgruppen > 75 år opgjort ift. placebo for mortalitet, MACE, HHF og svær hypoglykæmi. Effekten var her ikke forskellig fra placebo, heller ikke i den samlede studiepopulation [88].

I en subgruppeanalyse af det placebokontrollerede studie **SAVOR-TIMI 53** af saxagliptin er opgivet data specifikt for aldersgruppen > 75 år. Igen var forskellen ift. placebo på kliniske endemål og også HbA1c konsistent på tværs af alder og forekomsten af svær



hypoglykæmi og bivirkningsrelaterede behandlingsophør på placeboniveau i alle aldersgrupper [89].

Samlet vurdering

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke foreligger data, der kan belyse, om der er forskel mellem GLP-1RA, SGLT2-hæmmere og DPP-4-hæmmere for patienter over 75 år eller med diabetesvarighed over 20 år. Studier af hhv. DPP-4-hæmmere og SGLT-2-hæmmere viser generelt en konsistent effekt og bivirkningsprofil på tværs af aldersgrupperne under 65 år, 65-75 år og over 75 år. For GLP-1RA er der ligeledes fundet konsistent effekt, men der er ikke data, der kan belyse forekomsten af bivirkningsrelaterede behandlingsophør ved alder over 75 år.

For SU sammenlignet med DPP-4-hæmmere er der for aldersgruppen > 75 år påvist en øget risiko for svær hypoglykæmi, som endvidere overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

5.3.5 Patienter med svær overvægt

Studierne af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmerne fandt generelt konsistent effekt på kliniske endepunkter hos patienter med BMI over og under 30 (se afsnit 5.1.7 og 5.2.7).

I de fem kliniske endepunktsstudier for DPP-4-hæmmere og SU-stoffer (beskrevet tidligere i dette afsnit) er der fundet subgruppeanalyser for effektmålet MACE (**TECOS**-2015 (sitagliptin), **SAVOR-TIMI-53** (saxagliptin), **EXAMINE** 2013 (alogliptin), **CARMELINA** 2019 (linagliptin), **CAROLINA** 2019 (linagliptin/glimepirid)). **TECOS** 2015-studiet (sitagliptin) viste en større relativ risikoreduktion af sitagliptin i forhold til placebo for patienter med BMI ≥ 30 (HR = 0,88 (0,76; 1,01 95 % CI)) end for BMI < 30 (HR = 1,08 (0,95; 1,24 95 % CI) (p for interaktion = 0,030), mens de resterende fire studier ikke viste relative forskelle på MACE for patienter med BMI over og under 30 [72–76].

Vægt

Der er kun fundet et enkelt studie i den systematiske litteratursøgning, som sammenligner lægemidler fra forskellige klasser hos patienter med svær overvægt.

I **LYDIA**-studiet blev 76 overvægtige (BMI ≥ 30 kg/m²) yngre patienter (< 60 år) randomiseret til GLP-1RA'en liraglutid (titreret op til max 1,8 mg) eller DPP-4-hæmmeren sitagliptin (100 mg) som tillæg til behandling med metformin og/eller SU. Opfølgningstiden var 26 uger. Patienterne vejede i gennemsnit 100,8 kg ved baseline. Patienterne i liraglutidgruppen tabte i gennemsnit 3,88 kg (5,74; 2,01 95 % CI) mere end patienterne i sitagliptingruppen [90].

I de tidligere beskrevne studier af GLP-1RA, var der en tendens til et større absolut vægttab ved stigende BMI, men vægttabet ift. placebo oversteg i ingen tilfælde den definerede grænse for mindste klinisk relevante forskel på 5 kg.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at svær overvægt i sig selv ikke giver grundlag for at skelne mellem lægemidlerne.



5.3.6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har vurderet, at de studier, der indgår i Medicinrådets NMAer, er forbundet med lav risiko for bias.

Pga. den indirekte sammenligning nedgraderes effektestimaterne generelt med ét niveau pga. *indirectness* til moderat evidenskvalitet

Sammenligninger med GIP/GLP-1RA (tirzepatid) med klasserne SGLT-2-hæmmer, DPP-4 eller SU nedgraderes yderligere et niveau pga. *indirectness* (dobbel indirekte sammenligning) til lav kvalitet.

For de enkelte effektmål nedgraderes yderligere for følgende:

Dialysekrævende nyresygdom (ESRD, kritisk effektmål): Sammenligningen mellem GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer nedgraderes med et niveau pga. *imprecision* (samlet lav evidenskvalitet),

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtige effektmål): Sammenligninger af GIP/GLP-1RA med SGLT-2-hæmmer, DPP-4 hæmmer eller SU er usikkert grundet brede konfidensintervaller (den nedre grænse overlapper grænsen for klinisk relevans) og nedgraderes derfor til samlet meget lav kvalitet.

Nong 2025, som blev anvendt til at belyse effektmålene HbA1c, vægt, svær hypoglykæmi og livskvalitet, er udarbejdet i henhold til GRADE. Evidenskvaliteten af de indirekte sammenligninger varierede fra meget lav til moderat kvalitet. I tilfælde, hvor der er afgørende divergens mellem det direkte og indirekte netværksestimat, har Medicinrådet foretaget en samlet vurdering heraf.

5.3.7 Andre forhold

De forskellige lægemidler og især de forskellige lægemiddelklasser adskiller sig fortrinsvis ved forskelle i oplevede og mulige bivirkninger, samt på hvor effektive de er til forebygge fremtidige hændelser, som patienten ikke mærker her og nu. Medicinrådet vurderer derfor, at de fleste patienter vil foretrække et lægemiddel med færrest mulige bivirkninger.

Der kan være forskellige patientpræferencer ift. administrationsvej (oral fremfor subkutan injektion) eller administrationshyppighed (daglig vs. ugentlig behandling). Det skal ses i lyset af, at de fleste patienter i forvejen modtager daglig oral behandling med 5-10 andre lægemidler.

I behandlingsvejledningen fra 2021 frarådede Medicinrådet brugen af SU-stoffer til ældre over 75 år pga. risikoen for hypoglykæmi. Ved opdateringen i 2026 har Medicinrådet på baggrund af konsensus i fagudvalget vurderet, at SU heller ikke skal anvendes hos patienter under 75 år, som har andre risikofaktorer for hypoglykæmi (alkoholoverforbrug, er småtspisende eller har nedsat nyrefunktion).



5.3.8 Samlet vurdering

Tabel 5-58 opsummerer de absolutte forskelle for subgrupperne med forskellige risikoniveauer for hjertekarsygdom og nyresygdom. Kun tal hvor forskellene er statistisk signifikante er nævnt. Tabel 5-59 opsummerer de absolutte forskelle for øvrige effektmål.

Tabel 5-58. Oversigt over absolutte forskelle (ARR i %-point) for kritiske kliniske endemål ved forskellige risikoniveauer

Effektmål (MKRF)	Konklusion	Ingen komorbiditet	Meget høj risiko for CVD	Erkendt hjertekar-sygdom	Erkendt nyresygdom
Mortalitet (1 %-point)	GLP-1 > DPP-4	0,3	1,0	1,6	2,2
	SGLT-2 > DPP-4	0,3	1,0	1,7	2,3
	SGLT-2 > SU	0,5	1,7	2,8	3,9
	GIP/GLP-1RA > DPP-4	0,6	1,9	3,2	4,4
	GIP/GLP-1RA > SU	0,8	2,6	4,3	5,9
MACE (2 %-point)	SGLT-2 > DPP-4	0,3	0,7	1,2	1,3
	GLP-1 > DPP-4	0,4	0,8	1,4	1,6
	GIP/GLP-1RA > DPP-4	0,6	1,2	2,2	2,4
	GIP/GLP-1RA > SU	0,7	1,3	2,4	2,6
Indlæggelse pga. hjertesvigt (2 %-point)	SGLT-2 > GLP-1	0,1	0,7	1,8	2,3
	SGLT-2 > DPP-4	0,2	1,1	2,8	3,7
Kombineret nyreende-punkt (2 %-point)	SGLT-2 > GLP-1 SGLT-2 > DPP-4 GLP-1 > DPP-4	ARR er ikke beregnet for subgrupperne, da det ikke har været muligt at give et validt estimat for baseline-risiko for det kombinerede nyreendepunkt.			3,5 Ikke data Ikke data
Dialyse-krævende nyresygdom (1 %-point)	Ingen forskelle				

> statistisk signifikant bedre. Grøn: Klinisk relevant bedre.



Tabel 5-59. Oversigt over absolutte forskelle for øvrige effektmål

Effektmål (MKRF)	Konklusion	ITT-population
Svær hypoglykæmi (1 %-point)	DPP-4 > SU ¹	0,3 %-point*
HbA1C (0,5 %) Forskelle der overstiger 0,5 % (5 mmol/mol) er rangeret efter effekt	Tirzepatid > SGLT-2, DPP-4, SU Semaglutid s.c. > SGLT-2, DPP-4, SU Semaglutid oral > SGLT-2, DPP-4, SU Liraglutid (>) SGLT-2, DPP-4, SU Dulaglutid (>) SGLT-2, DPP-4, SU	1,2 % (ca. 13 mmol/mol) 0,7-0,8 % (ca. 8-9 mmol/mol) 0,5-0,6 % (ca. 6 mmol/mol) 0,3-0,6 % (3-7 mmol/mol) 0,3-0,6 % (3-7 mmol/mol)
Vægtreduktion (5 kg eller 5 %) Forskelle der overstiger 5 kg er rangeret efter effekt	Tirzepatid > SGLT-2, DPP-4, SU Semaglutid s.c. > SU	6,7-10,5 kg 6,3 kg
Ophør med behandling pga. bivirkninger (10 %-point). Positivtal = flere bivirkninger.	GIP/GLP-1RA (>) DPP-4 GIP/GLP-1RA (>) SU GIP/GLP-1RA (>) SGLT-2 GIP/GLP-1RA > GLP-1 GLP-1 > DPP-4 GLP-1 > SGLT-2 GLP-1 > SU	8,8 % 8,0 % 8,0 % 4,0 % 4,9 % 4,0 % 4,1 %
Livskvalitet (0,5 SD)	Ingen forskelle	

> Statistisk signifikant forskel. (>) usikkert estimat.

1: Forskellen i aldersgruppen > 75 år (1,3 %-point ved 1 år) oversteg den mindste klinisk relevante forskel.

I den samlede vurdering lægger Medicinrådet primært vægt på de kliniske effektmål (kritiske) og mindre vægt på surrogatmål (vigtige), som HbA1c og vægtreduktion

GIP/GLP-1RA, GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere reducerer *mortalitet* statistisk signifikant sammenlignet med DPP-4-hæmmer og/eller SU og forskellene er også klinisk relevante (≥ 1 %-point) i subgrupperne, på nær 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer'.

GIP/GLP-1RA, GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere reducerede også *MACE* statistisk signifikant sammenlignet med DPP-4-hæmmer og/eller SU. GIP/GLP-1RA adskilte sig også klinisk relevant på MACE (≥ 2 %-point) i subgrupperne med 'erkendt hjertekarsygdom' eller erkendt 'nyresygdom'. Tilgængæld var der ikke data for GIP/GLP-1RA for effektmålene HHF og CKD, hvor SGLT-2 hæmmerne generelt demonstrerer bedst effekt. Konkret



demonstrerer SGLT-2 klinisk relevant bedre effekt (≥ 2 %-point) end GLP-1RA i subgruppen med 'erkendt nyresygdom' på både HHF og CKD, mens der ikke kunne påvises statistisk signifikante forskelle på ESRD.

Beregningerne for subgruppen 'meget høj risiko for hjertekarsygdom er baseret på en 5 års baseline risiko på 5,8 %, der svarer til en 10-årsrisiko for MACE på ca. 10 % (høj risiko ifølge SCORE-2-Diabetes). Hvis GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer specifikt skal anvendes med henblik på at forebygge hjertekarsygdom, vurderer Medicinrådet, subgruppen bør defineres som patienter med en 10-årsrisiko på mindst 20 %, hvilket er den grænse som SCORE-2-diabetes også definerer som 'meget høj risiko'.

Medicinrådet bemærker, at der indenfor klasserne GIP/GLP-1RA og GLP-1RA er forskelle på lægemidlernes HbA1c- og vægtreducerende effekt, men ikke en tydelig skillelinje, der adskiller de mest effektive fra de mindst effektive, når man samlet tager højde for, hvilke doser lægemidlerne er sammenlignet i, forskelle på direkte og indirekte resultater mv. Hvis disse forskelle i surrogatmål reelt har betydning for patienterne, vil Medicinrådet forvente, at de også slår igennem på de kliniske effektmål eller livskvalitet, hvilket ikke var tilfældet.

SU medførte statistisk signifikant højere risiko for svær hypoglykæmi end andre lægemidler, men de absolutte forskelle var kun klinisk relevante (≥ 1 %-point) for aldersgruppen ældre end 75 år (samme vurdering som i 2021). I et nyere studie var forskellene ligeledes statistisk signifikante, men små (< 1 %-point) da der var tale om en lavrisikopopulation. Samtidig er der også patienter under 75 år, der er i risiko for hypoglykæmi pga. andre risikofaktorer (se afsnit 5.5.6),

Bivirkningsrelateret behandlingsophør var statistisk signifikant hyppigere for GIP/GLP-1RA og GLP-1RA, men ingen forskelle (4-8 %-point) nåede grænsen for klinisk relevans (10 %-point).

På denne baggrund vurderer Medicinrådet i opdateringen for 2026, at:

- GIP/GLP-RA og GLP-1RA ligestilles i alle subgrupper
- SGLT2-hæmmere er forsat 1. Valg til patienter med 'hjertesvigt' eller erkendt nyresygdom, men ligestilles med GIP/GLP-RA og GLP-1RA til alle øvrige subgrupper
- SU-stoffer er ikke længere ligestillet med andre lægemidler til 'patienter uden komorbiditet' og rykker generelt ned i behandlingshierarkiet for de øvrige subgrupper.



5.4 Er der klinisk relevante forskelle ved tillæg af et tredje eller fjerde lægemiddel?

Den første udgave af behandlingsvejledningen fandt på baggrund af metaanalyser/RCTs af 16-104 ugers varighed [91–97] ingen klinisk relevante forskelle i HbA1c og vægtreduktion mellem GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer eller SU tillagt som 3. stof. Disse studier var ikke designet til at påvise effekter på kliniske endemål (død, MACE, CKD mv.) pga. for få deltagere og kort opfølgningstid.

Opdateringen i 2026 skal belyse, om der er kommet nyere studier, der kan belyse effekten ved tillæg af GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer og/eller SU som tredje eller fjerdestof. Herunder, om der er en additiv effekt på kliniske endepunkter ved at kombinere GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer (i tillæg til metformin).

Spørgsmålet blev i den tidligere udgave beskrevet i afsnittene om sammenligning mellem klasserne og andre forhold'. I opdateringen i 2026 er denne problemstillingen formuleret som et selvstændigt klinisk spørgsmål, da der er større fokus og behov for en systematisk belysning af spørgsmålet.

5.4.1 Identificeret litteratur

I den opdaterede litteratursøgning i januar 2026 blev der fundet 17 nyere studiepublikationer. Seks artikler omhandler subgruppeanalyser af store kliniske endepunktstudier (**SURPASS-CVOT**, **SOUL x 2**, **FLOW x 2**, **DECLARE-TIMI**). De sidste 11 er RCT af 16-32 ugers varighed, der kun belyser surrogatmål (HbA1c og vægt) og evt. bivirkninger.

Tabel 5-60. RCT's fundet i den opdaterede litteratursøgning januar 2026

Studie	Design	Intervention	Komparator	Effektmål
Kombinationsbehandling med GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer på kliniske endemål				
Nicholls 2025 [22]	SURPASS-CVOT subgruppeanalyse	Tirzepatid 15 mg	Dulaglutid	MACE
Marx 2025 [98]	SOUL subgruppeanalyse	Semaglutid 14 mg (oral)	Placebo	Død, MACE, HbA1c, vægt
Mann 2025 [16]	SOUL subgruppeanalyse	Semaglutid 14 mg (oral)	Placebo	CKD
Mann 2024 og Pratley 2024 [20,99]	FLOW subgruppeanalyse	Semaglutid 1 mg (s.c. ugentlig)	Placebo	Død, MACE, CKD
Cahn 2021 [100]	DECLARE-TIMI 58 subgruppeanalyse	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	MACE, HHF, CKD HbA1c, vægt
Trippel-terapi vs. to-stof terapi på surrogatmål og bivirkninger				



Studie	Design	Intervention	Komparator	Effektmål
Vernstrøm 2024 [101]	RCT	Semaglutid + empagliflozin	Placebo Semaglutid 1 mg (ugentligt) Empagliflozin 10 mg (dagligt)	HbA1c, vægt
Lee et al 2026 [102]	RCT	Empagliflozin 10 mg eller 25 mg	Placebo	HbA1c, vægt
Hong 2025 [103]	RCT	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	HbA1c, vægt
Sahay 2025 [104]	RCT	Dapagliflozin 10 mg	Glimepirid 1 mg + metformin 1000 mg	HbA1c, vægt
Singh 2025a [105]	RCT	Dapagliflozin 10 mg	Sitagliptin 100 mg + metformin 1000 mg	HbA1c, vægt
Singh 2025b [106]	RCT	Dapagliflozin 5 mg	Sitagliptin 50 mg + metformin 500/1000 mg	HbA1c, vægt
Sahay 2023 [107]	RCT	Dapagliflozin 10 mg + sitagliptin 100 mg	Dapagliflozin 10 mg Sitagliptin 100 g	HbA1c, vægt
Sivalingam 2024 [108]	RCT	Semaglutid 1 mg	Placebo	HbA1c, vægt
Jiang 2021 [109]	RCT	Dapagliflozin 10 mg eller liraglutid 1,8 mg		HbA1c, vægt
Lee 2023 [110]	RCT	Udskift af DPP-4 til dulaglutid som 3. stof	DPP4-hæmmer + empagliflozin som 3. og 4. stof	HbA1c, vægt
Cho 2025 [111]	RCT	Empagliflozin 10 mg eller pioglitazon 15 mg eller glimepirid 2 mg som 3. stof	To stof behandling	HbA1c, vægt



5.4.2 Kliniske endemål

Kombinationsbehandling med GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer - kliniske endemål

Nicholls 2025, som er den primære studieartikel af **SURPASS-CVOT** (tirzepatid vs. dulaglutid), rapporterer også en subgruppeanalyse for det primære endepunkt (MACE) opdelt for patienter med eller uden behandling med SGLT-2-hæmmer ved baseline. I den samlede studiepopulation var effekten på MACE non-inferior ift. dulaglutid HR 0,92 (0,83; 1,01). I subgruppeanalysen adskilte punktestimatet for MACE sig ikke efter om patienterne fik SGLT-2-hæmmer ved baseline eller ej (HR hhv. 0,91 og 0,92).

Marx et al 2025 er en pre-specificeret subgruppeanalyse af **SOUL**-studiet (patienter med hjertekarsygdom, oral semaglutid 14 mg, n=9.650, opfølgning 47,5 mdr.), som opgør effekten på MACE og død afhængig af om patienterne i forvejen blev behandlet med en SGLT-2 hæmmer. Patienterne der fik SGLT-2hæmmer ved baseline (n=2.596) var generelt yngre, havde lavere diastolisk/systolisk blodtryk, højere eGFR og lavere højsensitiv CRP. Til gengæld havde de hyppigere historik med koronarsygdom, men sjældnere historik med tidligere stroke, hjertesvigt eller perifer arteriel sygdom. Forbruget af betablokkere, statiner og pladehæmmere var desuden lidt højere, mens forbruget af diuretisk var lidt lavere.

I den samlede studiepopulation reducerede oral semaglutid forekomsten af MACE signifikant ift. placebo (HR 0,86, ARR 0,6 %-point) Subgruppen, der var i behandling med SGLT-2-hæmmer ved baseline viste tilsvarende relativ effektstørrelse, men denne var ikke statistisk signifikant HR 0,89 (0,71; 1,11). En analyse, som også inkluderede patienter, der var startet behandling med SGLT-2-hæmmer i løbet af studieperioden fandt samme resultat HR 0,89 (0,76; 1,05). Subgruppe-analyser for patienter med aterosklerotisk sygdom og/eller kronisk nyresygdom demonstrerede ikke statistisk signifikante forskelle fra placebo i subgrupperne med og uden SGLT-2 hæmmer ved baseline.

Mann et al 2026, som alene rapporterer data for nyreendepunkter fra **SOUL**-studiet, fandt ikke signifikant reduktion i det primære effektmål (5 punkt kombinerede nyre endepunkt inkl. Kardiovaskulær død) eller det kombinerede nyreendepunkt (4 punkt) uanset om SGLT-2-hæmmer indgik som behandling ved baseline eller ej.

Mann et al 2024 er en pre-specificeret subgruppeanalyse af **FLOW**-studiet (kronisk nyresygdom, s.c. semaglutid 1,0 mg, n=3.533, median opfølgning 3,4 år), som opgør effekten død, MACE og forskellige nyreendepunkter afhængig af om patienterne i forvejen blev behandlet med en SGLT-2 hæmmer. Patienterne der fik SGLT-2-hæmmer ved baseline (n=550) var generelt yngre med højere eGFR og lavere systolisk blodtryk sammenlignet med patienter som ikke fik SGLT-2-hæmmer. Herudover var andelen som fik metformin større (69 vs. 49 %).

I den samlede studiepopulation reducerede s.c. semaglutid det primære 5-point nyreendepunkt (inkl. kardiovaskulær død), død og MACE signifikant ift. placebo (HR 0,76). Tilsvarende i subgruppen uden SGLT2-hæmmer ved baseline (HR 0,73). I subgruppen, der var i behandling med SGLT-2-hæmmer ved baseline var HR 1,07 (0,69; 1,67). For det kombinerede 4 punkts nyreendepunkt (eksklusiv kardiovaskulær død), der svarer til det effektmål Medicinrådet har defineret som kritisk var forskellen ift. placebo



HR 0,75 (0,61; 0,90) i subgruppen der ikke fik SGLT2-hæmmer ved baseline og HR 1,18 (0,71; 1,98) i subgruppen der fik SGLT2-hæmmer ved baseline.

Pratley 2024 rapporterede de forskellige HHF-mål fra **FLOW** (diskuteres under afsnit 5.1). Effekten på det primære effektmål (HHF eller kardiovaskulær død) var signifikant ift. Placebo (HR 0,73, ARR 4 %) Forskellen var signifikant for subgruppen uden SGLT2 HR 0,74 (0,62; 0,89). i subgruppen med SGLT2 var HR 0,67 (0,39; 1,13).

Cahn et al 2021 er en post hoc analyse af **DECLARE-TIMI 58** (dapagliflozin 10 mg, n=17.160, opfølgning 4,2 år), som undersøgte effekten på bl.a. MACE og HHF afhængig af hvilke blodsukkersænkende lægemidler, der indgik i basisbehandlingen ved baseline. Der blev ikke fundet statistisk signifikant effekt på MACE i hverken den samlede studiepopulation eller subgrupper. I den samlede studiepopulation reducerede dapagliflozin HHF signifikant (HR 0,73, ARR 0,8 %-point). Effekten på HHF var signifikant uanset om patienterne fik GLP-1-RA ved baseline (med GLP-1RA: HR 0,75, ARR 1,0 % point. Den GLP-1RA: HR 0,77, ARR 0,8 %-point). Det kombinerede nyreendepunkt (alle HR 0,53, ARR 1,3 %-point) var var ikke statistisk signifikant i subgruppen der fik GLP-1RA ved baseline (meget brede konfidensintervaller).

Der er ikke nødvendigvis tilstrækkelig statistisk styrke i subgruppeanalyser til at opnå statistisk signifikans. Medicinrådet har derfor udarbejdet NMAer for MACE og det kombinerede nyreendepunkt på baggrund af de tilgængelige data fra **FLOW**, **SOUL** og **DECLARE-TIMI**.

Medicinrådet er opmærksom på to publicerede NMA af Neuen 2024 [112] og Aperloo 2024 [113], der undersøger de samme spørgsmål. Neuen 2024, som undersøger tillæg af GLP-1RA til SGLT-2-hæmmer inkluderer **FLOW**, men ikke **SOUL** og herudover to studier af hhv. albiglutid og efglematid, som hverken er markedsført i Danmark og ikke indgår i Medicinrådets protokol. Medicinrådet har tidligere ekskluderet metaanalyser med albiglutid på baggrund af, at effekten af denne GLP-1RA er ringere. Denne NMA er derfor ikke relevant. Aperloo 2024, der undersøger tillæg af SGLT-2 hæmmer til GLP-1RA inkluderer subgruppedata fra i alt 12 studier inkl. **DECLARE-TIMI**, men også to studier af hhv. ertugliflozin og sotagliflozin, der ikke indgår i Medicinrådets protokol. Det har ikke været muligt at genfinde publicerede data fra de 9 andre relevante studier og de data fra **DECLARE-TIMI**, som findes i artiklens appendix stemmer ikke helt overens med data i den originale studieartikel. Derfor vil disse data ikke indgå i Medicinrådets NMA, men alene blive anvendt som supplerende information i diskussionen af Medicinrådet NMA resultater.

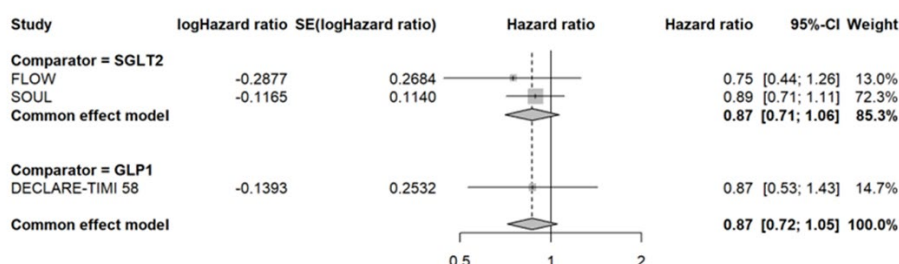
MACE

Resultaterne fra Medicinrådets NMA (se figur 6.1) tyder på, at kombinationsbehandling med GLP-1RA og SGLT2-hæmmer medfører en positiv additiv effekt på MACE sammenlignet med stoffer hver for sig uanset om GLP-1RA tillægges til SGLT-2-hæmmer eller omvendt (HR 0,87, ARR 1,8 %-point, se bilag 4). Forskellene er dog ikke statistisk signifikante og også under den grænse (2 %-point) som Medicinrådet har defineret for klinisk relevans



Til sammenligning fandt NMA af Apperloo 2024, der inkluderede 12 studier af SGLT-2-hæmmer i tillæg til GLP-1RA, et mere præcist estimat for HR på 0,81 (0,63; 1,06).

Den beregnede 5 års-baselinerisiko for MACE i Medicinrådets NMA (ca. 14,6 %) er baseret på **FLOW** og **SOUL**-studierne, som inkluderer patienter med hhv. kronisk nyresygdom og erkendt hjertekarsygdom. I FLOW-studiet.



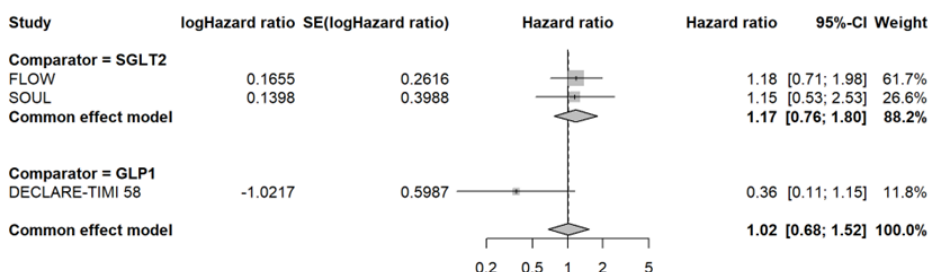
Figur 17. Medicinrådet NMA af kombination af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer for MACE

Nyresygdom (CKD)

Resultaterne fra Medicinrådets NMA (se figur 6.2) tyder på, at tillæg af GLP-1RA oveni i eksisterende behandling med SGLT2-hæmmer ikke giver en additiv effekt på CKD sammenlignet med SGLT-2-hæmmer for sig (HR 1,17). Størrelsen af ARR (-2,2 eller -0,2 %-point) afhænger af, om der tages udgangspunkt **FLOW**-studie (patienter med kronisk nyresygdom) eller **SOUL**-studiet (patienter med iskæmisk hjertekarsygdom, se Bilag 4).

Til gengæld tyder resultaterne på, at tillæg af SGLT-2-hæmmer til en eksisterende behandling med GLP-1RA medfører en positiv effekt (HR 0,36), men forskellen, som alene er baseret på en subgruppe af 750 patienter fra **DECLARE-TIMI**, er ikke statistisk signifikant. Størrelsen af ARR (22,9 eller 2,3 %-point) afhænger igen af, om der tages udgangspunkt i patienter med kronisk nyresygdom (høj risiko for CKD) eller patienter med iskæmisk hjertesygdom, men er i begge tilfælde klinisk relevant (se Bilag 4).

Til sammenligning fandt NMA af Apperloo 2024, der inkluderede 12 studier af SGLT-2-hæmmer i tillæg til GLP-1RA, et mere præcist estimat for HR på 0,65 (0,46; 0,94), der var statistisk signifikant.



Figur 18. Medicinrådet NMA af kombination af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer for CKD



5.4.3 Trippel-terapi vs. to-stof terapi på surrogatmål og bivirkninger

Kombinationsbehandling med GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer

I Marx et al 2025 SOUL-studiet (oral semaglutid 14 mg) HbA1c og vægt blev reduceret signifikant uanset om SGLT2-hæmmer blev anvendt ved baseline. Reduktion i HbA1c efter 104 uger ca. 0,5 % (klinisk relevant) og vægtreduktion ca. 3,5 % (omregnet godt 3 kg og ikke klinisk relevant) ift. baseline.

Mann et al 2024 er en pre-specificeret subgruppeanalyse af FLOW-studiet (s.c. semaglutid 1,0 mg, n=3.533, median opfølgning 3,4 år fandt, at HbA1c og vægt blev reduceret efter 104 uger uanset om patienterne i forvejen fik en SGLT2-hæmmer. I gruppen semaglutid oveni SGLT-2-hæmmer var reduktionen -7 mmol/mol og -5 kg ift. baseline. I gruppen der fik semaglutid uden SGLT-2-hæmmer var reduktionen -8,7 mmol/mol og -4,8 kg. Altså stort set samme effekt af semaglutid uanset om det blev tillagt som 2. eller 3. stof.

I Cahn et al 2021 post hoc analyse af DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin 10 mg) var effekten af dapagliflozin på HbA1c og vægt forholdsvis upåvirket af hvilken behandling (GLP1-RA eller andre), der blev givet ved baseline.

Vernstrøm et al 2024 er et dansk ublindt RCT, hvor 120 patienter blev randomiseret til placebo, semaglutid 1 mg ugentligt, empagliflozin 10 mg dagligt eller kombination af semaglutid og empagliflozin. Studiet forløb i 32 uger ialt, men i kombinationsgruppen blev empagliflozin først tillagt efter 16 uger. Andelen af patienter der fik metformin ved baseline varierede fra 87-97 % (flest i gruppen som modtog kombinationsbehandling) og 30% havde erkendt hjertekarsygdom. Det primære effektmål var ændring i arteriel stivhed, men sekundære mål inkluderede HbA1c og vægt. Kombinationsbehandlingen med tillæg af empagliflozin til semaglutid medførte ingen reduktion i det primære effektmål, og heller ikke en statistisk signifikant reduktion i HbA1c (5 mmol/mol) ift. semaglutid alene, men et signifikant vægttab på 2,6 kg. Der blev ikke rapporteret nogle tilfælde af alvorlig hypoglykæmi og der var kun få behandlingsophør pga. bivirkninger. Syv patienter fik reduceret dosis af semaglutid (to til 0,25 mg, fem til 0,5 mg) pga. bivirkninger ved højere doser. Det svarer til ca. 12 %, hvis det antages det er opgjort samlet for både semaglutid (n=30) og kombinationsgruppen (n=30).

Lee et al 2025 er et koreansk placebokontrolleret RCT med 172 patienter, som undersøgte empagliflozin 10 eller 25 mg tillagt som tredje stof oveni sitagliptin og metformin. Effekten på HbA1c og vægt blev opgjort efter 24 uger. Herefter blev patienter i placebogruppen skiftet over til empagliflozin. Begge doser af empagliflozin reducerede HbA1c vs. placebo med hhv. 0,7 og 0,8 % efter 24 uger. Effekten var vedligeholdt ved 52 uger (begge doser 0,7 % reduktion fra baseline) Begge doser medførte en gennemsnitlig vægtreduktion ca. 3 kg ift. baseline målt ved både 24 og 52 ugers behandling. Til sammenligning opnåede patienterne i placebogruppen et en vægtreduktion ved 24 uger på 0,4 kg. Andelen af patienter som ophørte behandlingen pga. uønskede hændelser (hhv. 2 og 3 patienter for 10 og 25 mg) eller bivirkning (1 for hver dosis-arm) var lav på begge doser. Ingen ophørte i placebogruppen.



Hong et al. 2025 er et koreansk placebokontrolleret RCT med 235 patienter, som undersøgte tillæg af en fast dosiskombination af dapagliflozin 10 mg og linagliptin 5 mg til metformin sammenlignet med linagliptin 5 mg og placebo i tillæg til metformin i 24 uger. Herefter blev placebogruppen skiftet over til behandling med den faste kombination af dapagliflozin og linagliptin. Tre-stofbehandlingen reducerede HbA1c signifikant med ca. 0,8 % ift. placebo efter 24 uger. Samtidig blev der opnået en signifikant forskel i vægtreduktion på ca. 3 kg. Der var ingen forskel i ophør pga. bivirkninger.

Sahay et al. 2025 er et indisk ublindat RCT med 395 patienter, som undersøgte tillæg af en fast kombination af dapagliflozin 10 mg, glimepirid 1 mg og metformin 1000 mg sammenlignet med glimepirid og metformin (samme dosis) i 16 uger. Trippelkombinationen reducerede HbA1c signifikant (forskelle ca. 0,3 % efter 16 uger). Der var ingen signifikant reduktion af vægt i nogle af grupperne. Hertil kan bemærkes, at patienterne i gennemsnit kun vejede ca. 67 kg ved baseline.

Singh et al. 2025a er et indisk ublindat RCT med 274 patienter, som undersøgte tillæg af en fast kombination af dapagliflozin 10 mg, sitagliptin 100 mg og metformin 1000 mg sammenlignet med sitagliptin og metformin (samme dosis) i 16 uger. Trippelkombinationen reducerede både HbA1c og vægt signifikant (forskelle 0,65 % og ca. 1,5 kg). Patienterne i gennemsnit ca. 63 kg ved baseline.

Singh et al. 2025b er, som Singh 2025a et tilsvarende indisk ublindat RCT med 273 patienter, men doser af alle tre stoffer er lavere. Den faste trippel-kombination bestod af dapagliflozin 5 mg, sitagliptin 50 mg og metformin 500/1000 mg sammenlignet med sitagliptin og metformin (samme dosis) i 16 uger. Trippelkombinationen reducerede både HbA1c signifikant (forskelle 0,6 %). Der var ingen signifikant vægtreduktion efter 16 uger (vægt ved baseline ca. 68 kg) og ingen ophør af behandlingen pga. bivirkninger.

Sahay et al. 2023 er et indisk tre-armet ublindat RCT med 415 patienter der sammenlignede 16 ugers behandling med en fast trippel-kombination af dapagliflozin 10 mg, sitagliptin 100 g og metformin 1000 mg med to forskellige to-stof kombinationer (sitagliptin eller dapagliflozin oveni metformin). Trippelkombinationen reducerede HbA1c signifikant ift. to-stof kombinationerne (forskelle hhv. 0,46 og 0,4 % efter 16 uger). Vægtreduktion ift. to-stof behandling med sitagliptin+metformin var signifikant, men yderst beskeden (ca. 0,3 kg). Hertil kan bemærkes, at patienterne i gennemsnit kun vejede ca. 67 kg ved baseline.

Sivilingam et al. 2024 er et dansk studie med 60 patienter, der sammelignede 26 ugers behandling med semaglutid 1 mg ugentlig i tillæg til empagliflozin 25 mg. Der var en run-in periode, hvor 73 % som allerede fik SGLT2 blev skiftet over til empagliflozin. Hhv 40 % og 67 % i intervention- og placebogruppen fik tidligere GLP-1RA, som blev stoppet inden run-in perioden. Der var ingen effekt af tillæg med semaglutid på det primære effektmål (UACR ej relevant) eller vægt, men HbA1c blev reduceret med 8 (-13; -3) mmol/mol.



Jiang et al. 2021 er et kinesisk ublindet RCT med 172 patienter som var utilstrækkeligt kontrolleret på trippel-terapi med metformin, repaglinid og insulin glargin. Patienterne blev randomiseret til tillæg af dapagliflozin 10 mg daglig eller liraglutid 1,8 mg ugentlig som fjerde stof i 24 uger. Begge behandlinger reducerede signifikant HbA1c (ca. 0,2 % grafik aflæst) uden forskel imellem dem. Liraglutid 1,8 mg medførte en signifikant, men ikke klinisk relevant større vægtreduktion end dapagliflozin 10 mg (forskel 0,7 kg). Patienterne vejede ca. 74 kg ved baseline. Ophør pga. bivirkninger var få (en patient i hver gruppe). Der var ingen tilfælde af svær hypoglykæmi.

Skift til GLP-1RA som tredje stof eller tillæg af SGLT2-hæmmer som fjerde stof

Lee et al. 2023 er et koreansk RCT af 152 patienter som var utilstrækkeligt kontrolleret på trippel-terapi med metformin, SU og DPP4-hæmmer. Patienterne blev randomiseret til 24 ugers behandling, hvor DPP-4 hæmmere blev udskiftet med dulaglutid eller tillæg af empagliflozin som fjerde stof. Fire-stof behandling med empagliflozin medførte en signifikant større reduktion i HbA1c (0,3 % eller 3 mmol/mol) og vægt (1,3 kg) sammenlignet med tre-stofbehandling med dulaglutid. Der var ingen forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger.

SU som tredje stof

Cho et al. 2025 er et RCT, der inkluderede 176 koreanske patienter med type 2-diabetes, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med metformin og DPP-4-hæmmere. Patienterne blev randomiseret til tillæg af empagliflozin 10 mg/dag, pioglitazon 15 mg/dag eller glimepirid 2 mg/dag som tredje stof oveni i metformin og DPP-4-hæmmer. Primært effektmål var ændring i HbA1c-niveau efter 24 ugers behandling. Sekundære endepunkter omfattede bl.a. vægtreduktion. Både glimepirid og empagliflozin reducerede efter 24 uger HbA1c med ca. 0,8-0,9 % ift. baseline. Tillæg af empagliflozin medførte en vægtreduktion på ca. 1,7 kg, men tillæg af glimepirid medførte en vægtstigning på ca. 1,1 kg.

5.4.4 Samlet vurdering

Alt i alt tyder resultaterne af Medicinrådets NMA af subgrupper fra tre kliniske endepunktstudier på en positiv additiv effekt på MACE ved at kombinere GLP1-RA og SGLT-2 hæmmere sammenlignet med at anvende de to stofgrupper hver for sig, men effektestimatet er forbundet med en vis usikkerhed og på grænsen af det Medicinrådet betragter som klinisk relevans.

Effekten på nyresygdom kan primært tilskrives effekten af SGLT-2-hæmmer i sig selv, hvilket stemmer overens med, at Medicinrådet allerede i 2021 anbefalede disse lægemidler til patienter med erkendt nyresygdom uanset om målet for HbA1c er nået.

Ved opdateringen i 2026 viste seks studier med tillæg af SGLT2-hæmmer oveni metformin og DPP4-hæmmer i 16-24 uger en yderligere reduktion af HbA1c (0,5-0,8 % oveni DPP4-hæmmer, 0,5 % oveni GLP-1RA og ca. 0,3 % oveni SU) og et yderligere vægttab mellem 1,5- 3 kg. I et studie reducerede tillæg af SU-stoffet glimepirid som tredje stof i reduktion af HbA1c med ca. 0,9 %, og en vægtøgning på ca. 1 kg efter 24 uger. To studier viste stort set samme effekt af GLP-1RA uanset om patienterne i



forvejen fik en SGLT2-hæmmer. Der blev ikke fundet nye studier, hvor DPP4-hæmmer blev givet som tredje stof. Alt i alt svarer de nye resultater til de tidligere fra 2021, og der er derfor fortsat ikke fundet kliniske relevante forskelle i HbA1c og vægtreduktion mellem GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer eller SU tillagt som 3. stof.

5.5 Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?

Ved opdatering i 2026 har Medicinrådet foretaget en foreløbig indplacering af et nyt langtidsvirkende præparat (insulin icodec) 700 IE/ml til ugentlig injektion. Denne vurdering er baseret på data fra EMA og de studier, som Novo Nordisk har indsendt i forbindelse med protokollen.

Population

Vurderingen omfatter følgende subpopulationer:

- Patienter med svær overvægt (BMI > 30 kg/m²)
- Ældre patienter (> 75 år) eller patienter med langvarig diabetes (> 20 år)
- Patienter, som har oplevet mindst ét tilfælde af konfirmeret hypoglykæmi (blodsukker < 3 mmol/L eller assistancekrævende) inden for det sidste år
- Patienter med insulinresistens og deraf behov for høje insulindoser (> 1 IE/kg/døgn).

Subgrupperne med svær overvægt og ældre er valgt, da disse oftere vil opleve uhensigtsmæssige bivirkninger relateret til insulinbehandling. De ældre patienter grundet øget risiko for hypoglykæmi, og patienter med overvægt grundet et ofte højt dosisbehov, som giver risiko for vægtøgning og hypoglykæmi.

Intervention

Tabel 5-61. Inkluderede basalinsuliner

Lægemiddel	Handelsnavn	Styrker
Insulin NPH (human)	Humulin NPH	100 IE/ml
	Insulatard*	100 IE/ml
Insulin degludec	Tresiba	100 og 200 IE/ml
Insulin detemir	Levemir*	100 IE/ml
Insulin glargin	Lantus (original)	100 IE/ml
	Abasaglar (biosimilær)	100 IE/ml
	Semglee (biosimilær)	100 IE/ml
	Toujeo	300 IE/ml
Insulin icodec NY	Awikli	700 IE/ml

*Udfases i løbet af 2026.



NPH insulin klassificeres på basis af virkningsvarigheden som intermedieært virkende insulin med mulighed for dosering x 1-2 i døgnet. De inkluderede insulinanaloger klassificeres alle som langtidsvirkende, men dog med indbyrdes forskelle i virkningsprofil og herunder virkningsvarighed. Disse forskelle bevirker, at insulin degludec (100 IE/ml og 200 IE/ml) og insulin glargin 300 IE/ml også går under betegnelsen ultralangtidsvirkende insulinanaloger.

Insulin degludec 100 IE/ml og insulin degludec 200 IE/ml er, jf. produktresuméet, at betragte som biosimilære i forhold til hinanden, hvilket understøttes af et RCT af Bode et al. 2014 (BEGIN: COMPARE), der fandt ensartet effekt og bivirkningsprofil for de to forskellige styrker af insulin degludec [114]. De to styrker vil derfor blive betragtet som en og samme intervention.

De to styrker af insulin glargin (100 IE/ml og 300 IE/ml) adskiller sig til gengæld indbyrdes i forhold til farmakokinetisk profil, idet glargin 300 IE har længere virkningsvarighed end glargin 100 IE/ml (≈ 36 timer vs. ≈ 24 timer) [115]. Derfor vil de to styrker blive betragtet som to forskellige interventioner i denne gennemgang.

Insulin icodec 700 IE/ml er et nyt insulin præparat til ugentlig injektion.

Effektmål

De kritiske effektmål defineret i protokollen er:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)
- Nyresygdom (CKD)
- Svær hypoglykæmi (behov for assistance).

Vigtige effektmål er:

- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

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

5.5.1 Identificeret litteratur

På baggrund af den systematiske litteratursøgning (den 18. december 2020) efter systematiske reviews og metaanalyser blev der udvalgt en enkelt metaanalyse af Semlitsch et al. 2020, hvor effektestimaterne kan anvendes til at belyse NPH insulin i sammenligning med insulin detemir og insulin glargin (Tabel 5-62) [116].

En metaanalyse af Holmes et al. 2019 [117] blev fundet dækkende som kilde til identifikation af 10 relevante RCT's for indbyrdes sammenligning af insulinanalogerne



frem til 2018, men effektestimaterne herfra anvendes ikke pga. manglende differentiering mellem de forskellige styrker af insulin degludec og insulin glargin samt manglende opgørelse af absolutte effektforskelle.

De øvrige metaanalyser blev ekskluderet grundet manglende opgørelse af relevante effektmål og/eller manglende differentiering mellem hhv. insulin glargin 100 og 300 IE/ml. samt insulin degludec 100 IE/ml, 200 IE/ml og blandingsinsulinpræparatet IDegAsp.

Tabel 5-62. Oversigt over oplysninger fra NMA'en fra Semlitsch et al. 2020

Reference	Interventioner	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Semplitsch et al. 2020 [116]	NPH insulin	24	Mortalitet	Høj
	Insulin detemir		Hypoglykæmi	
	Insulin glargin 100 IE/ml		Bivirkningsrelateret behandlingsophør	

På denne baggrund blev der den 7. maj 2021 foretaget en supplerende litteratursøgning (NPH insuliner fra den 1. januar 2018 og insulinanaloger fra oktober 2019) efter nyere RCT's med direkte sammenligninger af de relevante insuliner, hvilket resulterede i inklusion af to nyere RCT's.

Den 7. juni 2021 blev foretaget en systematisk søgning efter relevante RCT's for subgrupperne med svær overvægt, insulinresistens eller høj alder, hvilket resulterede i inklusion af hhv. seks studier af ældre patienter og et studie af overvægtige patienter. Der er her primært tale om subgruppeanalyser fra de primære RCT's og/eller poolede analyser, da disse subgrupper er sparsomt belyst.

Indplaceringen i 2026 af insulin icodec (ugentlig injektion) er baseret på fem studier **ONWARDS 1-5** [118–122].

5.5.2 Studie- og populationskarakteristika

Metanalysen af Semlitsch et al. undersøgte effekten af de langtidsvirkende insulinanaloger sammenlignet med NPH insulin i forhold til en række endepunkter hos patienter med type 2-diabetes [116]. Metaanalysen blev baseret på 24 relevante RCT's, hvoraf 16 omhandlede insulin glargin 100 IE/ml vs. NPH insulin, og de resterende 8 insulin detemir vs. NPH insulin. Således blev der ikke identificeret relevante studier med sammenligning af NPH insulin med de ultralangtidsvirkende insulin glargin 300 IE/ml eller insulin degludec. Desuden indeholdt de identificerede studier utilstrækkelig information omkring de kritiske endepunkter MACE, hjertesvigt og nyresygdom samt det vigtige effektmål livskvalitet til at gennemføre meningsfuld estimering af disse effektmål.

Baseret på den supplerende litteratursøgning samt referencelisten fra metanalysen af Holmes et al. er der identificeret følgende relevante RCT's til indbyrdes sammenligninger



mellem de forskellige insulinanaloger [117](Tabel 5-63, Tabel 5-64, Tabel 5-65, Tabel 5-66 og Tabel 5-67). Der er ikke identificeret studier med sammenligning af insulin degludec vs. insulin detemir. Et systematisk Cochrane review fra 2011 af Swinnen et al., der har sammenlignet insulin detemir og insulin glargin [123], som indgik i artiklen af Holmes et al., blev ekskluderet, da to af de fire RCT's allerede indgik som selvstændige referencer -Rosenstock et al. [124] og Swinnen et al. [125], og de sidste to studier inkluderede patienter behandlet med basal-bolus regimer.

Tabel 5-63. RCT's af insulin detemir vs. insulin glargin 100 IE/ml

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Rosenstock et al. 2008 [124]	582 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin detemir 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	52 uger
Swinnen et al. 2010 [125]	973 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin detemir 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	24 uger
Meneghini et al. 2013 [126]	457 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin detemir 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	26 uger

Tabel 5-64. RCT's af insulin glargin 100 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Yki-Jarvinen et al. 2014 [127] EDITION 2	811 insulinerfarne patienter med type 2-diabetes	Insulin glargin 100 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	26 uger
Bolli et al. 2015 [128] EDITION 3	878 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin glargin 100 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	26 uger

**Tabel 5-65. RCT's af insulin degludec (100 eller 200 IE/ml) vs. insulin glargin 100 IE/ml**

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Zinman et al. 2012 [129] BEGIN Once Long	1.030 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	≈52 uger
Gough et al. 2013 [130] BEGIN LOW VOLUME	460 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin degludec 200 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	26 uger
Pan et al., 2016 [131]	833 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	26 uger
Marso et al. 2017 [132] DEVOTE	7.637 insulinerfarne patienter med type 2-diabetes	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Mortalitet MACE Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	≈104 uger
Wysham et al. 2017 [133] SWITCH 2	721 insulinerfarne patienter med type 2-diabetes (med risiko for hypoglykæmi)	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	16 uger

Tabel 5-66. RCT's af insulin degludec (100 eller 200 IE/ml) vs. insulin glargin 300 IE/ml

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Rosenstock et al. 2018 [134] BRIGHT	929 insulinnaive patienter med type 2-diabetes	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	24 uger
Philis-Tsimikas et al. 2020 [135] CONCLUDE	1609 insulinerfarne patienter med type 2-diabetes (med risiko for hypoglykæmi)	Insulin degludec 200 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	36 uger



Tabel 5-67. RCT's af insulin icodec 700 IE/ml vs insulin analoger (glargin 100 IE/ml og degludec 100 IE/ml)

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Rosenstock et al. 2023 [118] ONWARDS 1	984 insulin-naive patienter med type 2-diabetes	Insulin Icodec 700 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Absolut ændring i HbA1c TIR (HbA1c 70 til 180 mg/dL) Svær hypoglykæmi	52 uger 78 uger 83 uger
Phili-Tsimikas et al 2023 [119] ONWARDS 2	526 insulin-erfarne patienter med type 2-diabetes i utilstrækkelig behandling med basal insulin 1 eller 2 gange dagligt	Insulin Icodec 700 IE/ml vs. insulin degludec 100 IE/ml	Absolut ændring i HbA1c TIR (HbA1c 70 til 180 mg/dL) Svær hypoglykæmi	26 uger
Lingvay et al [120] ONWARDS 3	588 insulin-naive patienter med type 2-diabetes	Insulin Icodec 700 IE/ml vs. insulin degludec 100 IE/ml det eneste studie som er blændet og double dummy	Absolut ændring i HbA1c Svær hypoglykæmi	26 uger
Mathieu et al [121] ONWARDS 4	582 insulin-erfarne patienter med type 2-diabetes i utilstrækkelig behandling med basal insulin	Insulin Icodec 700 IE/ml + aspart vs. insulin glargin 100 IE/ml + aspart <i>I dette studie er patienterne blevet behandlet med bolus administrationer af insulin aspart 2-4 gange dagligt, ved siden af behandling med Icodec eller glargin.</i>	Absolut ændring i HbA1c Svær hypoglykæmi	26 uger
Bajaj et al [122] ONWARDS 5	1085 insulin-naive patienter med type 2-diabetes	Insulin Icodec 700 IE/ml (med doserings app) Vs. Insulin analoger	Absolut ændring i HbA1c Svær hypoglykæmi	52 uger



Studier af insulin NPH vs. insulinanaloger (insulin glargin eller insulin detemir)

Metanalysen af Semlitsch et al. inkluderede 24 RCT, hvor NPH insulin er direkte sammenlignet med enten insulin glargin 100 IE/ml eller insulin detemir. I alt indgik 8.677 patienter. I 16 studier blev 3.419 patienter randomiseret til insulin glargin 100 IE/ml. I 8 studier blev 1.321 patienter randomiseret til insulin detemir. Opfølgningstiden i de inkluderede studier varierede fra 24 uger til 5 år [116].

I de 16 studier, hvor insulin NPH blev sammenlignet med insulin glargin 100 IE/ml, blev interventionerne anvendt som tillæg til orale blodsukkersænkende lægemidler (n = 9), måltidsinsulin (n = 3) eller oral terapi ± måltidsinsulin (n = 4). I alle studier blev insulin glargin anvendt x 1 dagligt, mens der i tre af studierne blev givet NPH x 2-3 dagligt, og yderligere tre studier benyttede muligheden for flergangsterapi efter behov. Studierne havde definerede målværdier for fasteglukose i niveauet 4,0-7,8 mmol/l. Populationerne i de forskellige studier var karakteriseret ved gennemsnitlige baselineværdier for diabetesvarighed på 8-19 år, alder 50-62 år, BMI 23-35 kg/m² og HbA1c 6,9-9,6 % [116].

I de 8 studier, hvor insulin NPH blev sammenlignet med insulin detemir blev interventionerne anvendt som tillæg til orale blodsukkersænkende lægemidler (n = 4), måltidsinsulin (n = 3) eller oral terapi ± måltidsinsulin (n = 1). I fem af studierne blev interventionen anvendt x 1 dagligt, mens der i et enkelt studie blev givet insulin detemir eller NPH x 2 dagligt, og yderligere to studier gav mulighed for flergangsterapi efter behov. Studierne havde definerede målværdier for fasteglukose i niveauet 4,0-7,0 mmol/l. Populationerne i de forskellige studier var karakteriseret ved gennemsnitlige baselineværdier for diabetesvarighed på 10-17 år, alder 55-78 år, BMI 22-32 kg/m² og HbA1c 7,6-9,5 % [116].

Ingen af studierne angav overordnede populationskarakteristika i forhold til underliggende komorbiditet (herunder kardiovaskulære risikofaktorer), insulinresistens eller tidligere tilfælde af hypoglykæmi. Gentagen hypoglykæmi var defineret som eksklusionskriterium i fem af de inkluderede studier vedrørende insulin detemir vs. NPH.

Studier af insulin degludec og insulin glargin 300 IE/ml vs. Insulin glargin 100 IE/ml

De primære RCT's med indbyrdes sammenligninger mellem de forskellige insulinanaloger er alle baseret på patienter med type 2-diabetes.

DEVOTE-studiet har belyst effekten af insulin degludec vs. insulin glargin (1:1) i forhold til de kritiske effektmål mortalitet og MACE. Dette RCT inkluderede 7.637 patienter med type 2-diabetes samt kardiovaskulære risikofaktorer (heraf ≈ 85 % med erkendt hjertesygdom). Opfølgningstiden var 2,0 år [132].

Studier af insulin icodec

Der er identificeret 5 RCT's samt 5 post-hoc studier, som omhandler vurderingen af ugentlig insulin icodec 700 IE/ml vs daglig insulin glargin 100 IE/ml eller degludec 100 IE/ml. En post-hoc analyse, der pooler data fra de fem studier, belyser forekomsten af svær hypoglykæmi. kun et studie (**ONWARDS 5**) sammenligner med glargin 300 IE/ml. I dette studie bliver patienterne i icodec-armen udstyret med en særlig app, som skal hjælpe dem med at huske og monitorere deres doser ugentligt. Det er uafklaret, hvordan



det påvirker effektmål, som ”svær hypoglykæmi”, som er kritisk for Medicinrådets vurdering er lægemidlerne.

På tværs af de 5 studier blev i alt 1882 patienter randomiseret til at få behandling med insulin icodec, mens 1883 patienter blev randomiseret til at blive behandlet med en insulin analog, glargin 100 U/mL eller degludec 100 U/mL. I et enkelt studie, **ONWARDS 5**, bliver en gruppe patienter også behandlet med glargin 300 IE/ml. Opfølgningstiden i de inkluderede studier varierede fra 26 uger til 83 uger. Der er i studierne ikke taget højde for, om patienterne er i behandling med anden anti-diabetisk medicin. Der er taget højde for om patienterne er insulinnaive (**ONWARDS 1, 3 og 5**) eller insulinerfarne (**ONWARDS 2 og 4**). Alle studier kigger på absolut ændring i HbA1c som primært effektmål, samt antal af episoder med klinisk signifikant og/eller svær hypoglykæmi som sekundært bivirkningsmål. To studier (**ONWARDS 1 og 2**) har Time-In-Range (TIR; HbA1c mellem 70 og 180 mg/dL), som sekundært supplerende effektmål. For alle studier gælder det, at patienter fortsatte deres behandling med non-insulin antidiabetikum under hele studiet. Populationen i de 5 studier var karakteriseret ved gennemsnitlige baselineværdier for diabetesvarighed 10,5 til 18 år, alder 58-63 år, BMI 29 til 33 kg/m² og HbA1c 8,1 og 8,9 %.

5.5.3 Dataanalyse

De relevante effektmål er belyst deskriptivt på baggrund af resultaterne fra metaanalysen af Semlitsch et al. [116] samt de primære studier anført ovenfor.

5.5.4 Resultater pr. effektmål

Vurderingen af NPH insulin bygger udelukkende på sammenligning med insulinanalogerne insulin detemir og insulin glargin 100 IE/ml, da der ikke foreligger kliniske studier med sammenligning af de nyere ultralangtidsvirkende analoger insulin degludec og insulin glargin 300 IE/ml i forhold til NPH insulin. Metaanalysen fra Semlitsch et al. [116] belyser endepunkterne mortalitet og svær hypoglykæmi (kritisk) samt bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtigt).

De identificerede RCT's, hvor insulinanalogerne er sammenlignet indbyrdes, undersøger effektmålene svær hypoglykæmi og bivirkningsrelateret behandlingsophør. Der foreligger ikke studier med sammenligning af insulin degludec vs. insulin detemir. Kun et studie med direkte sammenligning mellem insulin glargin 100 IE/ml og insulin degludec har undersøgt effekten på MACE.

Ifølge Semlitsch et al. er insulin glargin også det eneste basalinsulin, hvor effekten på mortalitet og MACE er undersøgt overfor placebo (ORIGIN studiet). Det var et studie med 12.537 patienter med type 2-diabetes (≈ 88 %) eller nedsat glukosetolerance (≈ 12 %) samt kardiovaskulære risikofaktorer (heraf ≈ 60 % med erkendt hjertesygdom). Dette studie fandt ingen forskel i mortalitet eller MACE ift. placebo efter 6,6 års opfølgning (mortalitet 15,2 % vs. 15,4 %. HR 0,98 (95 % CI [0,90; 1,08]). MACE. 16,6 % vs. 16,1 %. HR på 1,02 (95 % CI [0,94; 1,11]) [136].



Studierne vedrørende subgrupperne med svær overvægt eller høj alder har primært adresseret effektmålet svær hypoglykæmi.

Mortalitet (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,2 per 100 patientår)

Mortalitet dækker alle tilfælde af død (uanset årsag), som er rapporteret i studiernes opfølgningstid

NPH insulin vs. insulinanaloger (insulin glargin og insulin detemir)

Metaanalysen af Semlitsch et al. fandt ikke forskel på mortalitet for NPH insulin sammenlignet med hhv. insulin detemir og insulin glargin. (OR 1,06: 0,62; 1,82 for insulin glargin vs. NPH insulin og 0,74: 0,20; 2,65 for detemir vs. NPH insulin) [116].

Insulin degludec vs. insulin glargin 100 IE/ml

DEVOTE-studiet fandt ikke forskel på mortalitet mellem insulin degludec og insulin glargin (5,3 vs. 5,8 %. HR 0,91: 0,76; 1,11) [132].

Samlet set blev der ikke fundet statistiske forskelle mellem NPH insulin og hhv. insulin detemir og insulin glargin eller mellem insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml. Derfor vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem de forskellige basalinsuliner i forhold til mortalitet.

For insulin icodec (ugentlig insulin) er der ikke fundet data der belyser dette effektmål.

MACE (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

Endepunktet MACE var i det inkluderede kardiovaskulære endepunktsstudie defineret som 3-P MACE sammensat af forekomst af kardiovaskulær betinget død, non-fatal AMI eller non-fatal apopleksi.

Insulin degludec vs. insulin glargin 100 IE/ml

DEVOTE-studiet rapporterede forekomst af MACE hos 8,5 % for insulin degludec mod 9,3 % for insulin glargin (HR 0,91: 0,78; 1,06) [132] og er dermed ikke signifikant forskellige.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin degludec og insulin glargin i forhold til MACE, hvor insulin glargin yderligere ikke adskiller sig fra placebo. Der er ingen data for insulin detemir for dette kardiovaskulære endepunkt.

For insulin icodec (ugentlig insulin) er der ikke fundet data der belyser dette effektmål.



Hjertesvigt – indlæggelse (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

Der blev ikke fundet relevant data for dette effektmål.

Nyresygdom (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 2 %-point efter 5 år (0,4 per 100 patientår)

Der blev ikke fundet relevant data for dette effektmål.

Svær hypoglykæmi (kritisk)

Mindste klinisk relevante forskel: 1 %-point efter 5 år (0,2 per 100 patientår)

Jf. Medicinrådets protokol forventes de forskellige basalinsuliner primært at adskille sig klinisk i kraft af varierende risiko for hypoglykæmi. Effektmålet er opgjort med udgangspunkt i rapporteringer af '*severe hypoglycaemia*', der jf. konsensusrapporten er defineret som assistancekrævende hypoglykæmi [137].

Insulin NPH vs. insulinanaloger (insulin detemir eller insulin glargin)

Metanalysen af Semlitsch et al. fandt ingen forskel mellem NPH insulin og de to insulinanaloger. For insulin glargin vs. NPH insulin var RR 0,68 (0,46; 1,01) og ARR -1,2 %: For insulin detemir vs. NPH insulin var RR 0,45 (0,17; 1,20) og ARR -0,9 % [116].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem NPH insulin og hhv. insulin detemir og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet svær hypoglykæmi.

Insulin detemir vs. insulin glargin 100 IE/ml

Rosenstock et al. inkluderede 582 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin detemir eller insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastebldsukker på < 6,0 mmol/l (i gruppen med insulin detemir var der mulighed for behandling x 2 dagligt).

Der blev rapporteret svær hypoglykæmi hos hhv. 5 og 8 patienter i de to grupper svt. 1,7 % for insulin detemir og 2,7 % for insulin glargin. Der blev ikke udført en statistisk sammenligning grundet de få tilfælde [124].

Swinnen et al. inkluderede 973 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin glargin 100 IE/ml x 1 dagligt eller insulin detemir x 2 dagligt. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastebldsukker på <5,6 mmol/l. Der blev rapporteret svær hypoglykæmi hos hhv. 14 og 12 patienter i de



to grupper svt. 2,9 % for insulin glargin og 2,5 % for insulin detemir uden statistisk signifikant forskel på de to behandlinger [125].

Meneghini et al. inkluderede 457 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin detemir x 1 dagligt eller insulin glargin 100 IE/ml x 1 dagligt. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastblodsukker på < 5,0 mmol/l, og studiet havde en opfølgningsperiode på 26 uger.

Der blev rapporteret svær hypoglykæmi hos hhv. 0 og 2 patienter i de to grupper svt. 0,0 % for insulin detemir og 0,8 % for insulin glargin, mens der ikke blev udført statistisk sammenligning grundet de få tilfælde [126].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin detemir og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet svær hypoglykæmi.

Insulin glargin 100 IE/ml vs. 300 IE/ml

I **EDITION 2**-studiet blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med insulin glargin 300 IE/ml eller insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastblodsukker på 4,4-5,6 mmol/l. Der blev rapporteret svær hypoglykæmi hos hhv. 4 og 6 patienter i de to grupper svt. 1,0 % for insulin glargin 300 IE/ml og 1,5 % for insulin glargin 100 IE/ml uden statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne [127].

I **EDITION 3**-studiet blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med insulin glargin 300 IE/ml eller insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastblodsukker på 4,4-5,6 mmol/l. Der blev rapporteret svær hypoglykæmi hos fire patienter i hver gruppe svt. 0,9 % for insulin glargin 300 IE/ml og 0,9 % for insulin glargin 100 IE/ml, mens der ikke blev udført statistisk sammenligning grundet de få tilfælde [128].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin glargin 300 IE/ml og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet svær hypoglykæmi.

Insulin degludec vs. insulin glargin 100 IE/ml

Fem RCT's har sammenlignet effekten af insulin degludec 100 eller 200 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml i forhold til forekomst af svær hypoglykæmi.

I **BEGIN Once Long**-studiet inkluderede 1.030 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 3:1 til behandling med insulin degludec 100 IE/ml eller insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastblodsukker på 3,9-4,9 mmol/l.

I gruppen med insulin degludec blev der rapporteret svær hypoglykæmi hos 0,3 % af patienterne, hvilket var både statistisk signifikant og klinisk relevant mindre end for insulin glargin med forekomst på 1,9 % (forskelle > 1 %-point) [129].

BEGIN LOW VOLUME-studiet inkluderede 460 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin degludec 200 IE/ml eller



insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastebldsukker på $< 5,0$ mmol/l. Der blev ikke rapporteret nogle tilfælde af svær hypoglykæmi i de to behandlingsgrupper [130].

Pan et al. inkluderede 833 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 2:1 til behandling med insulin degludec 100 IE/ml eller insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastebldsukker på 4,0-4,9 mmol/l.

Der blev rapporteret svær hypoglykæmi hos to patienter i hver gruppe svt. 0,4 % for insulin degludec og 0,7 % for insulin glargin, mens der ikke blev udført statistisk sammenligning grundet de ganske få tilfælde. Forskellen var dog under den definerede grænse for klinisk relevans (> 1 %-point ved 1-års behandling) [131].

DEVOTE-studiet inkluderede 7.637 insulinbehandlede patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulære risikofaktorer, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin degludec 100 IE/ml eller insulin glargin 100 IE/ml. Ved baseline var 84 % af patienterne i insulinbehandling, og hos 55 % af disse bestod denne af et basal-bolus regime. Behandlingen med insulin degludec eller insulin glargin blev titreret efter et mål for fastebldsukker på 4,0-5,0 mmol/l (5,0-7,0 mmol/l hos særligt sårbare patienter (hvilket dog ikke blev specificeret yderligere) [132].

I gruppen med insulin degludec blev der rapporteret svær hypoglykæmi hos 4,9 % af patienterne, hvilket var statistisk signifikant mindre end for insulin glargin med forekomst på 6,6 % svt. OR 0,73 [0,60; 0,89] [132].

Forekomsten af svær hypoglykæmi var jævnt fordelt ud over hele studiets længde, hvilket muliggør en estimering af årlige forekomster af svær hypoglykæmi på $\approx 2,5$ % og $\approx 3,3$ % for hhv. insulin degludec og insulin glargin. Ved omregning til 1-års risiko bliver forskellen således ca. 0,8 %-point og dermed under grænsen for mindste klinisk relevante forskel (1 %-point ved 1-års behandling) [132].

SWITCH 2-studiet inkluderede, ligesom **DEVOTE**, insulinerfarne patienter med type 2-diabetes. De 721 patienter havde minimum en risikofaktor for: 1) ≥ 1 episode med svær hypoglykæmi inden for seneste 12 måneder, 2) moderat nedsat nyrefunktion med eGFR 30-59 ml/min, 3) udetekteret hypoglykæmi, 4) > 5 -års insulinbehandling og 5) ≥ 1 episode med symptomatisk hypoglykæmi inden for seneste 12 uger. Deltagerne i dette overkrydsningsstudie blev randomiseret 1:1 til 32 ugers behandling med insulin degludec 100 IE/ml efterfulgt af 32 ugers insulin glargin 100 IE/ml eller vice versa. Behandlingen blev titreret efter et mål for fastebldsukker på 3,9-4,9 mmol/l, og de primære resultater blev opgjort på baggrund af de sidste 16 ugers vedligeholdelsesperiode i hver af de to behandlingsperioder [133].

I gruppen med insulin degludec blev i den 16 ugers vedligeholdelsesperiode rapporteret svær hypoglykæmi hos 1,6 % sammenlignet med 2,4 % for insulin glargin, hvilket svarede til en ikke signifikant forskel på -0,8 % [-2,2; 0,5] [133].



Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet svær hypoglykæmi hos den generelle type 2-diabetespopulation. Medicinrådet bemærker, at der generelt er anvendt ve behandlingsmål for fastebldsukker i de kliniske studier, hvilket mindsker overførbareheden af resultaterne til klinisk praksis.

Insulin degludec vs. insulin glargin 300 IE/ml

BRIGHT-studiet inkluderede 929 insulin-naive patienter med type 2-diabetes, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin glargin 300 IE/ml eller insulin degludec 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastebldsukker på 4,4-5,6 mmol/l.

Der blev rapporteret et enkelt tilfælde af svær hypoglykæmi, svarende til en frekvens på 0,2 % i gruppen behandlet med insulin glargin mod 0 % for insulin degludec [134].

CONCLUDE-studiet inkluderede 1.609 insulinerfarne patienter med type 2-diabetes og minimum en risikofaktor for hypoglykæmi: 1) ≥ 1 episode med svær hypoglykæmi inden for seneste 12 måneder, 2) moderat nedsat nyrefunktion med eGFR 30-59 ml/min, 3) udetekteret hypoglykæmi, 4) > 5 -års insulinbehandling og 5) ≥ 1 episode med symptomatisk hypoglykæmi inden for seneste 12 uger. Deltagerne blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin degludec 200 IE/ml eller insulin glargin 300 IE. Behandlingen blev titreret efter et mål for fastebldsukker på 4,0-5,0 mmol/l, og studiet havde en opfølgingsperiode på op til 88 uger med primær opgørelse af resultater baseret på 36 ugers vedligeholdelsesperiode [135].

I gruppen med insulin degludec blev der i løbet af vedligeholdelsesperioden rapporteret svær hypoglykæmi hos 0,5 % af patienterne, hvilket var statistisk signifikant og klinisk relevant mindre end for insulin glargin med forekomst på 2,7 % (OR 0,19: 0,07; 0,57) svt. en absolut forskel på 2,2 %-point ved 36 ugers behandling [135].

Medicinrådet bemærker, at opgørelsen af endepunktet svær hypoglykæmi skal opfattes som eksplorativt, da studiets primære endepunkt (symptomatisk hypoglykæmi) ikke mødte statistisk signifikans. Samtidig er der i studiet anvendt et ganske lavt behandlingsmål for fastebldsukker hos denne population med underliggende risiko for hypoglykæmi, hvilket mindsker overførbareheden af resultaterne til klinisk praksis [135].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin degludec og insulin glargin 300 IE/ml i forhold til effektmålet svær hypoglykæmi hos patienter med type 2-diabetes uden tidligere tilfælde af svær hypoglykæmi på insulinbehandling.

Insulin Icodec 700 IE/ml vs. OD-Insulinanaloger (Insulin glargin 100 U/mL eller degludec 100 U/mL)

I post-hoc analysen af af Bajaj et al., der poolede data for 3.765 patienter fra **ONWARD 1-5**, fandt man ingen klinisk relevant forskel mellem ugentligt administreret insulin Icodec og daglig administreret insulinanaloger (insulin degludec 100 IE/ml, insulin glargin 100 IE/ml eller insulin glargin 300 IE/ml). Det samlede antal af episoder med svær hypoglykæmi var hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant forskelligt



(forskel -0,3 per 100 patientår) for ugentlig insulin icodec (8 hændelser, 0,7 per 100 patientår) sammenlignet med daglig insulinanaloger (18 hændelser, 1,0 per 100 patientår).

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem Insulin icodec og hhv. insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet svær hypoglykæmi.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtigt)

Mindste klinisk relevante forskel: 10 %-point ved 1-års behandling

Dette effektmål opgøres som antal patienter som er ophørt med behandlingen under studiet pga. bivirkninger.

Resultater for effektmålet er baseret på metanalysen fra Semlitsch et al. [116] samt rækken af RCT's (nærmere beskrevet i afsnittet vedrørende svær hypoglykæmi) med indbyrdes sammenligning af de forskellige insulinanaloger.

Insulin NPH vs. insulin detemir eller insulin glargin

Semlitsch et al. undersøgte forekomsten af bivirkningsrelateret behandlingsophør for NPH insulin sammenlignet med hhv. insulin detemir og insulin glargin. Studiet rapporterede RR på 1,21 (0,84; 1,76)] for insulin glargin vs. NPH insulin og RR 1,22 (0,67; 2,25) for insulin detemir vs. NPH insulin [116].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem NPH insulin og hhv. insulin detemir og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet bivirkningsrelateret behandlingsophør.

Insulin detemir vs. insulin glargin 100 IE/ml

I studiet af Rosenstock et al. blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 9,3 % af patienterne behandlet med insulin detemir sammenlignet med 4,8 % for insulin glargin 100 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de behandlinger [124].

I studiet af Swinnen et al. blev der observeret statistisk signifikant højere forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør ved insulin detemir sammenlignet med insulin glargin 100 IE/ml svt. 4,5 % vs. 1,5 % af patienterne ($P = 0,05$), mens den fastsatte grænse for klinisk relevant forskel på 10 %-point ikke blev mødt [125].

I studiet af Meneghini et al. blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 2,2 % af patienterne behandlet med insulin detemir sammenlignet med 1,3 % for insulin glargin 100 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de behandlinger [126].



Der blev generelt observeret numerisk (og i et enkelt af studierne også statistisk signifikant) højere forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør ved behandling med insulin detemir sammenlignet med insulin glargin 100 IE/ml). Baseret på grænsen for klinisk relevant forskel på 10 %-point vurderer Medicinrådet dog, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin detemir og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet **bivirkningsrelateret behandlingsophør**.

Insulin glargin 100 IE/ml vs. 300 IE/ml

I **EDITION 2**-studiet blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 1,0 % af patienterne behandlet med insulin glargin 100 IE/ml sammenlignet med 1,5 % for insulin glargin 300 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de to behandlinger [127].

I **EDITION 3**-studiet blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 1,0 % af patienterne i begge grupper behandlet med hhv. insulin glargin 100 IE/ml og insulin glargin 300 IE/ml [128].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin glargin 100 IE/ml og insulin glargin 300 IE/ml i forhold til effektmålet **bivirkningsrelateret behandlingsophør**.

Insulin degludec vs. insulin glargin 100 IE/ml

I **BEGIN Once Long**-studiet blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 2,6 % og 1,9 % af patienterne behandlet med hhv. insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de to behandlinger [129].

I **BEGIN LOW VOLUME**-studiet blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 1,8 % og 2,2 % af patienterne behandlet med hhv. insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de to behandlinger [130].

Studiet af Pan et al. blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 0,5 % og 1,1 % af patienterne behandlet med hhv. insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de to behandlinger [131].

I **DEVOTE**-studiet blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 5,2 % og 5,8 % af patienterne behandlet med hhv. insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de to behandlinger [132].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin degludec og insulin glargin 100 IE/ml i forhold til effektmålet **bivirkningsrelateret behandlingsophør**.

Insulin degludec vs. insulin glargin 300 IE/ml

I **BRIGHT**-studiet blev der observeret bivirkningsrelateret behandlingsophør hos 0,9 % af patienterne behandlet med insulin glargin 100 IE/ml sammenlignet med 1,1 % for insulin degludec uden rapportering af evt. statistisk forskel mellem de to behandlinger [134].



Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem insulin degludec og insulin glargin 300 IE/ml i forhold til effektmålet bivirkningsrelateret behandlingsophør.

Insulin icodec vs. daglig insulin

Forskelle i studierne var små, og varierede fra 2-3 %-point. I nogle studier til fordel for ugentlig insulin og i andre til fordel for daglig insulin.

Livskvalitet (vigtigt)

Mindste klinisk relevante forskel: 0,5 SMD ved 1-års behandling

Der blev ikke fundet data for dette effektmål.

5.5.5 Særlige populationer i form af svær overvægt/insulinresistens, høj alder eller historik med svær hypoglykæmi

Den systematiske litteratursøgning har identificeret seks relevante studier (RCT's, subgruppeanalyser og metaanalyser), der har undersøgt indbyrdes forskelle mellem forskellige basalinsuliner i forhold til forekomsten af svær hypoglykæmi hos ældre patienter med type 2-diabetes, mens der for patienter med svær overvægt og højt insulinbehov er fundet et enkelt relevant studie.

Ældre patienter

De seks identificerede studier vedrørende ældre patienter har samlet set belyst et bredt udsnit af indbyrdes sammenligninger mellem de forskellige basalinsuliner.

Tabel 5-68. Relevante RCT's og NMA'er vedrørende risiko for svær hypoglykæmi ved behandling med basalinsulin hos ældre

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Garber et al., 2007 [138]	Insulinerfarne patienter med type 2-diabetes 416 patienter ≥ 65 år 880 patienter < 65 år	Insulin detemir vs. NPH insulin	Svær hypoglykæmi	22-26 uger
Lee et al., 2012 [139]	Insulinnaive patienter med type 2-diabetes 604 patienter ≥ 65 år 2091 patienter < 65 år	Insulin glargin 100 IE/ml vs. NPH insulin	Svær hypoglykæmi	24-28 uger



Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Ritzel et al., 2018 [140]	Insulinerfarne og - naive type 2- diabetes patienter 1014 patienter ≥ 65 år	Insulin glargin 300 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi	26 uger
Pratley et al., 2019 [141]	Insulinerfarne type 2-diabetes patienter 819 patienter ≥ 75 år	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi	≈ 104 uger
Heller et al., 2019 [142]	Type 2-diabetes (med risiko for hypoglykæmi) 270 patienter ≥ 65 år	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi	16 uger
Bolli et al., 2021 [143]	Type 2-diabetes	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml	Svær hypoglykæmi	24

Insulin detemir vs. NPH insulin

Garber et al. udarbejdede en metaanalyse baseret på tre fase III-studier af 22-26 ugers varighed med sammenligning af insulin detemir og NPH insulin hos insulinerfarne patienter med type 2-diabetes. Samlet set inkluderede analysen 416 patienter ≥ 65 år og 880 patienter < 65 år. Insulindosis blev i det ene af studierne titreret efter et behandlingsmål for fastebldsukker på 4,0-7,0 mmol/l, mens de to øvrige studier anvendte et behandlingsmål ≤ 6,0 mmol/l.

Behandling med insulin detemir bevirkede svær hypoglykæmi hos 2,1 % af patienterne ≥ 65 år sammenlignet med 1,0 % i gruppen < 65 år, mens de tilsvarende forekomster for NPH insulin var hhv. 5,1 % og 1,8 %. Der blev ikke udført statistisk sammenligning mellem grupperne som følge af de numerisk lave forekomster [138].

Insulin glargin 100 IE/ml vs. NPH insulin

Metaanalysen af Lee et al. var baseret på fem RCT's af 24-28 ugers varighed med sammenligning af insulin glargin 100 IE/ml og NPH insulin hos insulin-naive patienter med type 2-diabetes. Samlet set inkluderede analysen 604 patienter ≥ 65 år og 2.091 patienter < 65 år. Insulindosis blev i alle studierne titreret i henhold til behandlingsmål for fastebldsukker (≈ 5,0-6,0 mmol/l).

Der blev for insulin glargin observeret svær hypoglykæmi hos 0,9 % af patienterne ≥ 65 år sammenlignet med 1,4 % i gruppen < 65 år, mens de tilsvarende forekomster for NPH



insulin var hhv. 1,5 % og 1,1 %. Der blev ikke påvist interaktion mellem behandling og alder i forhold til forekomst af svær hypoglykæmi [139].

Insulin glargin 100 IE/ml vs. 300 IE/ml

Seniorstudiet fra Ritzel et al. var et RCT, der sammenlignede insulin glargin 300 IE/ml og insulin glargin 100 IE/ml i en population af patienter med type 2-diabetes ≥ 65 år (heraf $\approx 20\% \geq 75$ år) både med og uden forudgående insulinbehandling. Studiet inkluderede 1.014 patienter, der blev randomiseret 1:1 til behandling med insulin glargin 300 IE/ml eller insulin glargin 100 IE/ml. Insulindosis blev titreret efter et behandlingsmål for fastebloodsukker på 5,0-7,2 mmol/l.

I hele aldersgruppen ≥ 65 år blev der rapporteret svær hypoglykæmi hos hhv. 4 patienter (0,8 %) behandlet med insulin glargin 300 IE/ml og 3 patienter (0,6 %) behandlet med insulin glargin 100 IE/ml. Der var ingen tilfælde af svær hypoglykæmi hos patienter ≥ 75 år [140].

Insulin degludec vs. insulin glargin 100 IE/ml

Subgruppeanalysen af Pratley et al. inkluderende 819 patienter ≥ 75 år fra **DEVOTE**-studiet, der sammenlignede insulin degludec med insulin glargin 100 IE/ml. I gruppen ≥ 75 år blev der for insulin degludec observeret svær hypoglykæmi hos 3,1 % af patienterne sammenlignet med 4,1 % for insulin glargin 100 IE/ml uden påvist statistisk forskel mellem de to behandlinger (HR 0,76 [0,39; 1,49]).

DEVOTE-studiet inkluderede samlet set 7637 insulinbehandlede patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulære risikofaktorer, der blev titreret efter et mål for fastebloodsukker på 4,0-5,0 mmol/l (5,0-7,0 mmol/l hos særligt sårbare patienter). Forekomsten af svær hypoglykæmi samt den indbyrdes forskel mellem de to behandlingsgrupper var begge lavere hos gruppen ≥ 75 år i forhold til den samlede population, hvor der blev observeret svær hypoglykæmi hos 4,9 % efter insulin degludec 100 IE/ml mod 6,6 % for insulin glargin 100 IE/ml [141].

Subgruppeanalysen af Heller et al. inkluderede 270 patienter ≥ 65 år fra **SWITCH 2**-studiet, der ligeledes sammenlignede insulin degludec med insulin glargin 100 IE/ml. Der blev for insulin degludec observeret svær hypoglykæmi hos 1,7 % af patienterne ≥ 65 år sammenlignet med 3,1 % for insulin glargin 100 IE/ml uden statistisk signifikant forskel mellem grupperne. Der blev heller ikke påvist statistisk signifikant forskel mellem patienter ≥ 65 år sammenlignet med den samlede studiepopulation [142].

Insulin degludec vs. insulin glargin 300 IE/ml

Studiet af Bolli et al. var baseret på subgruppeanalyser af patienter ≥ 65 år og ≥ 70 år fra **BRIGHT**-studiet, der sammenlignede insulin glargin 300 IE/ml med insulin degludec. Det primære studie rapporterede dog kun et enkelt tilfælde af svær hypoglykæmi hos en 49-årig patient, hvilket umuliggør subgruppeanalyserne i de ældre deltagere for effektmålet svær hypoglykæmi [143].

Samlet set vurderer Medicinrådet, at forekomsten af svær hypoglykæmi hos ældre patienter, ved indbyrdes sammenligning af forskellige basalinsuliner, er sammenlignelig



med forekomsten i den overordnede population af patienter med type 2-diabetes. Baseret på den identificerede litteratur finder Medicinrådet således ikke anledning til specifikke anbefalinger i forhold til valg af basalinsulin hos ældre patienter.

Overvægt/insulinresistens

Det identificerede studie vedrørende patienter med svær overvægt og højt insulinbehov har sammenlignet insulin degludec 200 IE/ml og insulin glargin 100 IE/ml.

Tabel 5-69. Relevante RCT's vedrørende risiko for svær hypoglykæmi ved behandling med basalinsulin hos patienter med svær overvægt

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Warren et al., 2017 [144]	Type 2-diabetes	Insulin degludec 200 IE/ml vs. Insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi	16 uger

Studiet fra Warren et al. var et RCT, der sammenlignede insulin degludec 200 IE/ml og insulin glargin 100 IE/ml i en population af insulinerfarne patienter med type 2-diabetes og betydeligt insulinbehov > 80 IE/døgn. De 145 deltagere i dette overkrydsningsstudie blev randomiseret 1:1 til 16 ugers behandling med insulin degludec 200 IE/ml efterfulgt af 16 ugers insulin glargin 100 IE/ml eller vice versa. Ved doser > 160 IE for insulin degludec og > 80 IE for insulin glargin blev administrationen af insulin opdelt i flere injektioner.

I gruppen med insulin degludec blev der rapporteret svær hypoglykæmi hos 2,9 % af patienterne behandlet med insulin degludec sammenlignet med 0,7 % for insulin glargin 100 IE/ml uden statistisk signifikant forskel mellem de to behandlinger [144].

5.5.6 Andre forhold

Høje styrker af insulin degludec (200 IE/ml) og insulin glargin (300 IE/ml) giver mulighed for at give doser op til 160 IE én gang daglig uden opdeling i ekstra injektioner, hvilket er en mulig fordel ift. adhærens og brugervenlighed hos patienter med behov for høje insulindoser.

For insulin glargin 100 IE/ml vil døgndoser over 80 IE kræve, at dosis deles i to injektioner, der dog fortsat kan gives én gang i døgnet. Insulin detemir og NPH insulin administreres ofte x 2 dagligt (morgen og aften) for at sikre en døgndækkende effekt. Ved døgndoser over hhv. 160 IE og 120 IE kan det blive aktuelt med 1-2 ekstra injektioner. Altså i alt 3-4 injektioner per døgn.

De forskellige basalinsuliner er ikke bioækvivalente enhed til enhed. Ifølge en gennemgang fra IRF skal døgndosis reduceres med ca. 20 % ved skift [145]:

- Fra insulin detemir til insulin glargin 100 IE/ml



- Fra insulin glargin 300 IE/ml til insulin glargin 100 IE/ml
- Fra NPH insulin (kun ved dosering x 2) til glargin 100 IE/ml.
- Ugentlig insulin icodec 700 IE vurderes på baggrund af TIR og de gennemsnitligt anvendte studiedoser som udgangspunkt ækvieffektivt med insulin glargin 100 IE/ml.
- Den ugentlig administration kan være en fordel for patienter, som har udfordringer med daglig subkutan administration.
- Administration af insulin en gang ugentligt kan medføre kliniske ulemper hos særligt sårbare patienter, som ældre med øget risiko for indlæggelse eller patienter, hvor der er risiko for at kost og eller mængden af fysisk aktivitet ændres markant på kort tid. Derfor er det vigtigt, at uge-insulin kun anvendes til de patienter, som vurderes at have høj egenomsorg i forbindelse med måling af blodsukker.

5.5.7 Evidensens kvalitet

Metanalysen af Semlitsch et al. [116] blev baseret på GRADE-metoden og er af fagudvalget ud fra AMSTAR 2 vurderet at være af høj kvalitet (se bilag 3). Forfatterne vurderede generelt kvaliteten af selve evidensen som lav til meget lav. Mortalitet blev vurderet som lav pga. risiko for bias og upræcist estimat. Kardiovaskulære hændelser blev ligeledes nedgraderet for risiko for bias og upræcist estimat og yderligere pga. meget sparsomme data pga. meget få hændelser i studierne. Svær hypoglykæmi blev vurderet som meget lav pga. risiko for bias, upræcist estimat og inkonsistens.

5.5.8 Samlet vurdering

Der er ikke identificeret relevant litteratur, der belyser de kritiske endepunkter: indlæggelseskrævende hjertesvigt samt nyresygdom eller det vigtige endepunkt livskvalitet.

For det kritiske endepunkt mortalitet er der ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem NPH insulin og hhv. insulin glargin og insulin detemir samt mellem insulin glargin og insulin degludec.

For det kritiske effektmål MACE var der ikke statistisk signifikant forskel mellem insulin glargin 100 IE/ml og insulin degludec. Desuden har et placebokontrolleret studie ikke vist forskel mellem insulin glargin 100 IE/ml og placebo.

Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at både insulin glargin og insulin degludec er kardiovaskulært neutrale i forhold til placebo, mens den kardiovaskulære sikkerhed ikke er afklaret for insulin detemir og NPH insulin, idet der ikke foreligger kardiovaskulære studier for disse præparater.

For det kritiske effektmål svær hypoglykæmi blev der ikke fundet statistisk signifikante indbyrdes forskelle mellem NPH insulin, insulin detemir og insulin glargin 100 IE/ml.



Ved sammenligning af insulin glargin (100 IE/ml og 300 IE/ml) insulin degludec og ugentligt administreret insulin icodec blev der ikke fundet klinisk relevante forskelle i forhold til svær hypoglykæmi hos insulin-naive patienter eller hos insulinbehandlede patienter uden særlige risikofaktorer for hypoglykæmi. Enkelte studier med inklusion af patienter med underliggende risiko for hypoglykæmi) fandt klinisk relevante forskelle ≥ 1 %-point ift. forekomst af svær hypoglykæmi til fordel for insulin degludec. Da der i studierne med påviste forskelle var uhensigtsmæssigt lave behandlingsmål for fastebloodsukker, er det usikkert, i hvor høj grad resultaterne er overførbare til klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer på denne baggrund, at skift fra insulin glargin (eller andre basalinsuliner) til behandling med insulin degludec kan overvejes hos patienter med gentagne tilfælde af svær hypoglykæmi på trods af relevant dosisjustering af eksisterende insulinbehandling.

Data for svær hypoglykæmi hos ældre patienter samt patienter med svær overvægt og højt insulinbehov vurderes at være på linje med de resultater, der er set i den øvrige population af patienter med type 2-diabetes, og anbefalingerne for valg af basalinsulin er derfor de samme.

Der blev generelt fundet lave og ensartede forekomster af bivirkningsrelateret behandlingsophør ved de indbyrdes sammenligninger mellem de forskellige basalinsuliner. Dog med statistisk signifikant øget risiko efter insulin detemir sammenlignet med insulin glargin, men ingen påviste kliniske relevante forskelle for dette vigtige effektmål.

På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at følgende lægemidler er klinisk ligestillede i de anførte doser. Medicinrådet vurderer, at det vil være en fordel at vælge et præparat, der kun skal doseres én gang dagligt.

Tabel 5-70. Klinisk ligestillede basalinsuliner til patienter med type 2-diabetes

Lægemiddel	Doseringsinterval	Relativ bioækvivalens	Sammenligningdos (eksempel)
Insulin degludec 100 og 200 IE/ml	1 x dagligt	100	32 IE
Insulin detemir 100 IE/ml	1-2 x dagligt	80	40 IE
Insulin glargin 100 IE/ml	1 x dagligt	100	32 IE
Insulin glargin 300 IE/ml	1 x dagligt	80	40 IE
NPH insulin 100 IE/ml	2 x dagligt	100	40 IE

For **ugentlig administreret insulin icodec** vurderer Medicinrådet, at det kan overvejes som alternativ til basalinsuliner med daglig injektion medmindre der er forhold, der kan



gøre brugen usikker såsom skrøbelighed, hukommelsesbesvær, nedsat evne til at reagere på hypoglykæmi, svingende fødeindtag eller svingende aktivitetsniveau.

Hos patienter med gentagne tilfælde af svær hypoglykæmi, på trods af relevant dosisjustering af eksisterende insulinbehandling, kan der overvejes skift fra øvrig basalinsulin til insulin degludec.

6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for seponering hos ældre patienter

Hos patienter med type 2-diabetes bør både behandlingsmålet og den farmakologiske blodsukkersænkende behandling revideres mindst en gang årligt. Det er særlig vigtigt hos ældre og skrøbelige (engelsk: frail) patienter. Her er der som udgangspunkt behov for mindre restriktive behandlingsmål for HbA1c pga. opståen af fysisk og mental svækkelse, aftagende fødeindtag/vægttab, nedsat nyrefunktion og/eller alvorlig komorbiditet (se den tidligere tabel 3.1).

Det er vigtigt at identificere og vurdere graden af skrøbelighed hos ældre patienter, da den påvirker omfanget af nedsat funktionsevne, prognose og overlevelse. Hos patienter med kort forventet restlevetid pga. fremskreden alder eller alvorlig komorbiditet kan det primære behandlingsmål være symptomfrihed (undgå hypoglykæmi og symptomgivende hyperglykæmi). I dette tilfælde bør seponering overvejes af blodsukkersænkende lægemidler hvor det primære formål med behandling er en organbeskyttende effekt. Desuden har ældre patienter ofte mere kompliceret sygdom og bruger derfor oftere et højt antal lægemidler og er også generelt mere følsomme for bivirkninger. Behandling med flere lægemidler (polyfarmaci) øger risikoen for både bivirkninger og interaktioner mellem lægemidlerne, hvorfor det er særligt vigtigt med en helhedsorienteret tilgang og opmærksomhed på evt. uhensigtsmæssig polyfarmaci i denne gruppe.

Ældre patienter med type 2-diabetes er derudover i øget risiko for sarkopeni (tab af muskelmasse og dermed muskelstyrke, som foregår ved normal aldring) hvilket bidrager til fysisk svækkelse og forringer funktionsevnen. Blodsukkersænkende behandling der medfører vægttab kan hos ældre skrøbelige eller småtspisende patienter derfor potentielt være problematisk, da vægttab hos ældre ofte medfører tab af muskelmasse.

I revisionen af behandlingsmål og lægemiddelbehandling indgår på den ene side en samlet afvejning af effekten af den blodsukkersænkende behandling på udvikling og forværring af hjerte- og nysesygdom samt andre senkomplikationer inden for restlevetiden. På den anden side indgår en afvejning af livskvalitet, bivirkninger ved medicinsk behandling samt individuelle inkl. økonomiske præferencer.

Der er kun sparsomme data fra subgruppeanalyser af randomiserede kliniske endepunktsstudier for patienter med type 2-diabetes, som er > 75 år gamle eller har haft lang sygdomsvarighed. Disse data tyder på, at den gavnlige effekt af SGLT-2-hæmmere



og GLP-1RA er sammenlignelig med de yngre aldersgrupper. Ældre multisyge patienter er dog ofte ekskluderet fra de store kardiovaskulære endepunktsstudier. Samlet set viser evidensen for alle aldersgrupper, at de vigtigste kardiovaskulære og nyrerelaterede effekter først indtræder efter minimum ca. 2-3 års behandling med SGLT-2-hæmmere eller GLP-1RA, omend gavnlige effekter af SGLT-2 ved hjertesvigt kan indtræde hurtigere. De mikrovaskulære effekter, som er resultatet af bedre glykæmisk kontrol, indtræder typisk efter mere end 5 år. Samtidig viser tendensen i resultaterne, såvel som fagudvalgets kliniske erfaring, at bivirkningsfrekvenserne og ophør af behandlingen med GLP-1RA pga. bivirkninger er højere i den ældre aldersgruppe. Herudover har den ældste aldersgruppe en klinisk betydende øget risiko for alvorlig hypoglykæmi ved behandling med insulin og SU-stoffer sammenlignet med de øvrige lægemidler.

Ved ønske om reduktion af lægemiddelbehandlingen hos ældre skrøbelige patienter og/eller patienter med kort forventet restlevetid, hvor det primære formål med behandlingen er symptomfrihed, foreslår Medicinrådet:

1. Seponer lægemidler som udgør en betydende aktuel bivirkningsmæssig problemstilling (fx hypoglykæmi) (Tabel 6-1).
2. Overvej seponering af blodsukkersænkende lægemidler hvor det primære formål med behandling er en organbeskyttende effekt.

Tabel 6-1. Anbefalinger for pausering og seponering af forskellige blodsukkersænkende lægemidler

Stofgruppe	Problemstilling(er)	Anbefalinger
Metformin	Diarré og dehydratio	Pauser ved kvalme/opkastning og akut sygdom
	Risiko for laktacidose ved akut sygdom eller nyresvigt	
	Nedsat nyrefunktion	Seponer ved eGFR < 30 ml/min
SU-stof	Risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse og/eller nedsat nyrefunktion	Seponer ved svær (assistancekrævende) hypoglykæmi Seponer ved eGFR < 30 ml/min og vær obs på hypoglykæmi ved eGFR < 60 ml/min
SGLT-2-hæmmer	Recidiverede genitale svampeinfektioner Evt. urinvejsinfektioner	Overvej at seponere ved recidiverende tilfælde af genitale svampeinfektioner/urinvejsinfektioner
	I sjældne tilfælde normoglykæmisk ketoacidose	Pause ved kvalme/opkastning og akut sygdom
	Nedsat nyrefunktion medfører nedsat glykæmisk effekt, men bevaret organbeskyttelse	Undlad at påbegynde ved eGFR < 20 ml/min



Stofgruppe	Problemstilling(er)	Anbefalinger
GLP-1RA GIP/GLP-1RA	Vedvarende nedsat appetit og kvalme/opkastninger	Seponer i tilfælde af vedvarende gastrointestinale bivirkninger
	Uhensigtsmæssigt vægttab	Seponer ved uhensigtsmæssigt vægttab, sarkopeni og nedsat fødeindtag
Basal insulin	Risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Overvej at seponere ved ≤ 10 IE med mindre ophørt egen insulinproduktion
Hurtigtvirkende (korrektions-) insulin	Risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Overvej at seponere

6.2 Sundhedsøkonomi

Den kliniske evidensgennemgang af kombinationsbehandlingen tyder på, at der kan være en klinisk relevant additiv effekt på effektmålet MACE ved at tillægge GLP1-RA til en eksisterende SGLT-2-hæmmer hos patienter med erkendt hjertekar eller nyresygdom, der har behov for et ekstra lægemiddel til at nå i mål med HbA1c. Da evidensen herfor er usikker og der er tale om forholdsvis dyre lægemidler vil den kliniske vurdering blive suppleret med en sundhedsøkonomisk beregning af, hvad det koster at forebygge et tilfælde af MACE.

7. Opdatering

Publikation af resultater fra nye store kliniske endepunktsstudier har stor bevågenhed, da de potentielt kan ændre tidligere praksis. Det er derfor vigtigt, at Medicinrådets behandlingsvejledning bliver opdateret med henblik på at tage stilling til, om der er basis for at ændre anbefalingerne.

Fagudvalget er opmærksom på, at endnu et nyt insulin til ugentlig anvendelse forventes markedsført i efteråret 2026.



8. Referencer

1. Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Endokrinologisk Selskab. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Fælles retningslinje fra DES og DSAM [internet]. 3. udgave, 1. rev. 2023. 2023. Tilgængelig fra: <https://www.dsam.dk/vejledninger/fb-type2>
2. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. 2020;1–41.
3. Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin. NBV: Behandling og kontrol af type 2 diabetes [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
4. Steno Diabetes Center Copenhagen. Diabetes demography report [internet]. Steno Diabetes Center Copenhagen; 2020 [citeret 5. april 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.sdcc.dk/forskning/klinisk-forskning/Documents/Diabetes%20demography%20report.pdf>
5. Pottegård A, Andersen JH, Søndergaard J, Thomsen RW, Vilsbøll T. Changes in the use of glucose-lowering drugs: A Danish nationwide study. Diabetes Obesity Metabolism. 2023;25(4):1002–10.
6. Sundhedsdatastyrelsen. Salg af medicin i primærsektoren [internet]. [citeret 24. april 2026]. Tilgængelig fra: https://powerbi.esundhed.dk/Reports/powerbi/esundhed_aaben/emner/medicin/a_medicinsalg_primaer_mdr?rs:embed=true
7. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. European Heart Journal. 2023;44(28):2544–56.
8. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. The BMJ. 2021;372:1–14.
9. Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A. Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1–2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Therapy. 2019;10(6):2183–99.
10. Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, et al. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2025;390:e083039.
11. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2023;381:e074068.



12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2016;54(9):101–101.
13. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):841–51.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121–30.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44.
16. Mann JFE, Marx N, Deanfield JE, Emerson SS, Inzucchi SE, McGuire DK, et al. Impact of Oral Semaglutide on Kidney Outcomes in People With Type 2 Diabetes: Results From the SOUL Randomized Trial. *Diabetes Care* [internet]. 2025 [citeret 10. april 2026]; Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.2337/dc25-1080>
17. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392(20):2001–12.
18. Pop-Busui R, Rasmussen S, Deanfield JE, Buse JB, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Heart Failure Outcomes in Persons With Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of the SOUL Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [internet]. 2026 [citeret 26. marts 2026]; Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2844096>
19. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–21.
20. Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P, Rasmussen S, Perkovic V, Nielsen OW, et al. Effects of Semaglutide on Heart Failure Outcomes in Diabetes and Chronic Kidney Disease in the FLOW Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;84(17):1615–28.
21. Mahaffey KW, Tuttle KR, Arici M, Baeres FMM, Bakris G, Charytan DM, et al. Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. *European Heart Journal*. 2025;46(12):1096–108.
22. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393(24):2409–20.
23. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Trulicity. 2021;1–22.
24. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Victoza. 2021;1–53.
25. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Ozempic. 2021;1–22.



26. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Rybelsus. 2020; Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>
27. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Mounjaro. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>
28. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503–15.
29. Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·0 mg versus 1·0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(9):563–74.
30. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(9):623–33.
31. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021;44(3):765–73.
32. Billings LK, Winne L, Sharma P, Gomez-Valderas E, Chivukula KK, Kwan AYM. Comparison of Dose Escalation Versus Switching to Tirzepatide Among People With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Lower Doses of Dulaglutide: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2025;178(5):609–19.
33. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *The Lancet*. 2023;402(10403):693–704.
34. Bonora E, Frias JP, Tinahones FJ, Van J, Malik RE, Yu Z, et al. Effect of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg on weight in patients with type 2 diabetes: Exploratory analyses of AWARD-11. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021;23(10):2242–50.
35. Frias JP, Bonora E, Nevárez Ruiz L, Hsia SH, Jung H, Raha S, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg in patients aged younger than 65 and 65 years or older: Post hoc analysis of the AWARD-11 trial. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021;23(10):2279–88.
36. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, Jodar-Gimeno E, Nauck MA, Pratley R, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2018;170(6):423–6.
37. Rasouli N, Wilding JPH, Kwan AYM, Paik JS, Sharma P, Peleshok J. Tirzepatide for Older Adults with Type 2 Diabetes and Without Obesity: A Post Hoc Analysis of the SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther*. 2025;16(4):701–15.



38. Aroda VR, Sugimoto D, Trachtenbarg D, Warren ML, Navarria A, Nayak G, et al. Efficacy and safety of semaglutide in elderly subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the SUSTAIN 7 trial. I: Diabetologia. European Association for the Study of Diabetes; 2018. s. 367.
39. ARODA VR, BAUER R, HERTZ CL, MONTANYA E, SØRRIG R, WARREN ML, et al. 932-P: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide by Baseline Age in the PIONEER Clinical Trial Program. Diabetes. 2020;69(Supplement 1):932-P.
40. Riddle MC, Gerstein HC, Xavier D, Cushman WC, Leiter LA, Raubenheimer PJ, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2021;106(5):1345–51.
41. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(9):2210–9.
42. John B, Auerbach P, Bajaj H, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide 2.0 mg vs 1.0 mg by Baseline HbA1c and BMI: SUSTAIN FORTE Subgroup Analyses. Canadian Journal of Diabetes. 2021;45(7):S15–6.
43. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. Clinical pharmacology and therapeutics. 2019;105(5):1213–23.
44. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. Clinical Therapeutics. 2019;41(2):322-334.e11.
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):644–57.
46. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2019;380(24):2295–306.
47. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57.
48. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):323–34.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(22):2117–28.



50. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2021;9(1):22–31.
51. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Bělohávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353–68.
52. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298–309.
53. Petrie MC, Udell JA, Anker SD, Harrington J, Jones WS, Mattheus M, et al. Empagliflozin in Acute Myocardial Infarction in Patients with and Without Type 2 Diabetes: A Pre-Specified Analysis of the EMPACT-MI Trial. *European Journal of Heart Failure*. 2025;27(3):577–88.
54. Herrington W, Staplin N, Wanner C, Green J, Hauske S, Emberson J, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388:117–27.
55. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. 2022;146(9):676–86.
56. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337–49.
57. Yu J, Sweeting AN, Gianacas C, Houston L, Lee V, Fletcher RA, et al. The effects of canagliflozin in type 2 diabetes in subgroups defined by population-specific body mass index: Insights from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2023;25(12):3724–35.
58. Siriwardana A, Buizen L, Jun M, Kotwal S, Arnott C, Jardine MJ, et al. Cardiovascular, kidney and safety outcomes with canagliflozin in older adults: A combined analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(4):1972–9.
59. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Invokana. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana#product-information-section>
60. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Forxiga. 2021;1–53.
61. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Jardiance. 2021;1–22.



62. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, Yanuv I, et al. Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021;23(1):29–38.
63. Sarraju A, Li J, Cannon CP, Chang TI, Agarwal R, Bakris G, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the CREDENCE trial. *American Heart Journal*. 2021;233:141–8.
64. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age and Ageing*. 2019;48(6):859–66.
65. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468–75.
66. Bajaj HS, Raz I, Mosenzon O, Murphy SA, Rozenberg A, Yanuv I, et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(7):1122–31.
67. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Shaw W, Desai M, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(3):543–52.
68. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs and Aging*. 2016;33(7):511–22.
69. Oyama K, Raz I, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE–TIMI 58 trial. *European Heart Journal*. 2021;1–10.
70. Ohkuma T, Van Gaal L, Shaw W, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Matthews DR, et al. Clinical outcomes with canagliflozin according to baseline body mass index: results from post hoc analyses of the CANVAS Program. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(4):530–9.
71. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10193):131–8.
72. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155–66.



73. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79.
74. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(14):1327–35.
75. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317–26.
76. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–42.
77. Green JB, Everett BM, Ghosh A, Younes N, Krause-Steinrauf H, Barzilay J, et al. Cardiovascular Outcomes in GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes: A Comparative Effectiveness Study). *Circulation*. 2024;149(13):993–1003.
78. Cherrington AL, Tripputi MT, Younes N, Herman WH, Katona A, Groessl EJ, et al. Impact of Glucose-Lowering Medications on Health-Related Quality of Life in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care*. 2024;47(4):603–9.
79. Seaquist ER, Phillips LS, Ghosh A, Baker C, Bergenstal RM, Crandall JP, et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes-Hypoglycemia outcomes: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2024;19(11):e0309907.
80. Wexler DJ, de Boer IH, Ghosh A, Younes N, Bebu I, Inzucchi SE, et al. Comparative Effects of Glucose-Lowering Medications on Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: The GRADE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(7):705–14.
81. The GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1063–74.
82. Kirkman MS, Tripputi M, Krause-Steinrauf H, Bebu I, AbouAssi H, Burch H, et al. Comparative Effects of Randomized Second-line Therapy for Type 2 Diabetes on a Composite Outcome Incorporating Glycemic Control, Body Weight, and Hypoglycemia: An Analysis of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care*. 2024;47(4):594–602.
83. Hernandez A, JB G, Janmohamed S, D’Agostino R, Granger C, Jones N, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10157):1519–29.
84. Rosenstock J, Kolkailah AA, McGuire DK, Espeland MA, Mattheus M, Pfarr E, et al. Incident and recurrent hypoglycaemia with linagliptin and glimepiride over a median of 6 years in the CAROLINA cardiovascular outcome trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(6):1453–63.



85. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Zinman B, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):569–80.
86. Schernthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ, et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(7):630–8.
87. Cooper ME, Julio M, Kadowaki T, Seino Y, Wanner C, Schnaidt S, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and / or kidney disease : A prespecified subgroup analysis of the randomized , placebo-controlled. 2020;(February):1062–73.
88. Bethel MA, Engel SS, Green JB, Huang Z, Josse RG, Kaufman KD, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care*. 2017;40(4):494 LP – 501.
89. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KMP, et al. Efficacy and Safety of Saxagliptin in Older Participants in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1145 LP – 1153.
90. Webb DR, Htike ZZ, Swarbrick DJ, Brady EM, Gray LJ, Biglands J, et al. A randomized, open-label, active comparator trial assessing the effects of 26 weeks of liraglutide or sitagliptin on cardiovascular function in young obese adults with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(7):1187–96.
91. De Buitléir C, O’ Connor E, Satti MM, Shaw J, Liew A. Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a systematic review and meta-analysis of ran. *Diabetic Medicine*. 2021;38(2):e14409–e14409.
92. Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, Kuang Y, He J, Singh R, et al. Comparative Efficacy of Dual and Single Initiation of Add-On Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*. 2021;12(1):389–418.
93. Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(10):1857–68.
94. Zhou Y, Geng Z, Wang X, Huang Y, Shen L, Wang Y. Meta-analysis on the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and incretin based agents combination therapy vs. SGLT2i alone or add-on to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(2):e3223–e3223.
95. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes – A network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;116:149–58.



96. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(5):807–16.
97. Frias JP, Gonzalez-Galvez G, Johnsson E, Maaske J, Testa MA, Simonson DC, et al. Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable dose of metformin: Results from a 52-week, randomized, active-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(7):1083–93.
98. Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, Arechavaleta R, Bain SC, Bajaj HS, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. *Circulation*. 2025;151(23):1639–50.
99. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, Belmar N, Bosch-Traberg H, Busch R, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med*. 2024;30(10):2849–56.
100. Cahn A, Raz I, Leiter LA, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, et al. Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1159–67.
101. Vernstrøm L, Gullaksen S, Sørensen SS, Funck KL, Laugesen E, Poulsen PL. Separate and combined effects of empagliflozin and semaglutide on vascular function: A 32-week randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(5):1624–35.
102. Lee S, Han KA, Hong E, Kang JG, Chung CH, Won JC, et al. Efficacy and safety of combining empagliflozin in people with type 2 diabetes mellitus uncontrolled with metformin and sitagliptin: A randomised, double-blind, multicentre, therapeutic confirmatory phase 3 clinical trial. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2026;28(3):2027–37.
103. Hong JH, Kim MJ, Min KW, Won JC, Kim TN, Lee B, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dapagliflozin and linagliptin (AJU-A51) in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2025;27(1):81–91.
104. Sahay R, Gangwani D, Singh M, Gupta S, Kale N, Srivastava M, et al. Fixed dose combination of dapagliflozin, glimepiride and extended-release metformin tablets in patients with type 2 diabetes poorly controlled by metformin and glimepiride: A phase III, open label, randomized clinical study in India. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(4):2193–205.
105. Singh AK, Das AK, Murthy LS, Ghosal S, Sahay R, Harikumar KVS, et al. Efficacy of Dapagliflozin + Sitagliptin + Metformin Versus Sitagliptin + Metformin in T2DM Inadequately Controlled on Metformin Monotherapy: A Multicentric Randomized Trial. *Adv Ther*. 2025;42(2):801–12.



106. Singh MP, Gupta S, Singh M, Ambrish C, Kurmi P, Gangwani DK, et al. Efficacy and Safety of Triple Fixed Dose Combination of Dapagliflozin + Sitagliptin + Metformin IR in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Phase 3 Study in Comparison with Dual FDC Sitagliptin + Metformin IR. *Adv Ther.* 2025;42(10):5187–201.
107. Sahay RK, Giri R, Shembalkar JV, Gupta SK, Mohan B, Kurmi P, et al. Fixed-Dose Combination of Dapagliflozin + Sitagliptin + Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Poorly Controlled with Metformin: Phase 3, Randomized Comparison with Dual Combinations. *Adv Ther.* 2023;40(7):3227–46.
108. Sivalingam S, Wasehuus VS, Rotbain Curovic V, Blond MB, Hansen TW, Persson F, et al. Albuminuria-lowering effect of adding semaglutide on top of empagliflozin in individuals with type 2 diabetes: A randomized and placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2024;26(1):54–64.
109. Jiang J, Lin L, Chen P. Comparison of Dapagliflozin and Liraglutide in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: a 24-week, Open, Double-centered, Head to Head Trial. *EMIDDT.* 2021;21(7):1366–74.
110. Lee EY, Cho J-H, Lee WJ, Kim NH, Kim JH, Lee B-W. Glucometabolic control of once-weekly dulaglutide switched from DPP4 inhibitor versus daily empagliflozin add-on in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, sulfonylurea, and DPP4 inhibitor: A randomised trial. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2023;203:110884.
111. Cho YK, Cho J, Hong S, Park JH, Lee B, Yoo JH, et al. Efficacy and safety of pioglitazone, empagliflozin and glimepiride as third-line agents in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and DPP-4 inhibitors: A multicentre, phase 4 randomized controlled trial. *Diabetes Obesity Metabolism.* 2025;27(11):6375–85.
112. Neuen BL, Fletcher RA, Heath L, Perkovic A, Vaduganathan M, Badve SV, et al. Cardiovascular, Kidney, and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists Alone and in Combination With SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2024;150(22):1781–90.
113. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2024;12(8):545–57.
114. Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, Warren ML, Niemeyer M, Rabøl R, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL and Insulin Degludec 100 U/mL in Patients with Type 2 Diabetes (Begin: Compare). *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2014;20(8):785–91.
115. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Tresiba. 2021;1–22.
116. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020(11).



117. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(4):984–92.
118. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I, et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med*. 2023;389(4):297–308.
119. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(6):414–25.
120. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A, et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(3):228.
121. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2023;401(10392):1929–40.
122. Bajaj HS, Aberle J, Davies M, Donatsky AM, Frederiksen M, Yavuz DG, et al. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5): A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2023;176(11):1476–85.
123. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(7):CD006383–CD006383.
124. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408–16.
125. Swinnen SG, Dain M-P, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes care*. 2010;33(6):1176–8.
126. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazari A, Hollander P. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(8):729–36.
127. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. 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*. 2014;37(12):3235–43.



128. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. 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, obesity & metabolism*. 2015;17(4):386–94.
129. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464–71.
130. Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 Units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target t. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536–42.
131. Pan C, Gross JL, Yang W, Lv X, Sun L, Hansen CT, et al. A Multinational, Randomized, Open-label, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs in R and D*. 2016;16(2):239–49.
132. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(8):723–32.
133. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):45–56.
134. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes care*. 2018;41(10):2147–54.
135. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020;63(4):698–710.
136. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
137. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*. 2005;28(5):1245–9.
138. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(11):1735–40.



139. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of Safety and Efficacy of Insulin Glargine and Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from a Pooled Analysis. 2012;
140. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes care*. 2018;41(8):1672–80.
141. Pratley RE, Emerson SS, Franek E, Gilbert MP, Marso SP, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(7):1625–33.
142. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, Hansen CT, Hansen MV, Frier BM. Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(7):1634–41.
143. Bolli GB, Cheng A, Charbonnel B, Aroda VR, Westerbacka J, Bosnyak Z, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec 100 U/mL in older participants in the BRIGHT trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021;23(7):1588–93.
144. Warren ML, Chaykin LB, Jabbour S, Sheikh-Ali M, Hansen CT, Nielsen TSS, et al. Insulin Degludec 200 Units/mL Is Associated With Lower Injection Frequency and Improved Patient-Reported Outcomes Compared With Insulin Glargine 100 Units/mL in Patients With Type 2 Diabetes Requiring High-Dose Insulin. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2017;35(2):90–5.
145. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Skift mellem basalinsuliner – en praktisk guide. 2020; Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-3-2020/Skift-mellem-basalinsuliner—en-praktisk-guide>



9. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende type 2-diabetes

Forperson	Indstillet af
Katrine Bagge Hansen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Endokrinologisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)

Medlemmer	Udpeget af
Peter Clement Holm <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Esben Søndergaard (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Kurt Højlund <i>Overlæge, professor, forskningsleder</i>	Region Syddanmark
Allan Kofoed-Enevoldsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jette Kolding Kristensen <i>Praktiserende læge, professor</i>	Dansk Selskab for Almen Medicin
Gitte Krogh Madsen <i>Praktiserende læge</i>	Dansk Selskab for Almen Medicin
Mikkel Bring Christensen <i>Cheflæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Katrine McLain Christensen <i>Medicinkonsulent og farmaceut</i>	Regional lægemiddelkonsulent
Lise Bakkestrøm Rosenbæk <i>Regional lægemiddelkonsulent</i>	Regional lægemiddelkonsulent
Troels Krarup Hansen Centerdirektør, klinisk professor	Inviteret af forpersonen
Susanne Myrup Houe <i>Diabetessygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Trine Pernille Thougard <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Gunnar Scott Reinbacher <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.1	1. september 2026	Fejl i dosis af insulin icodec er rettet (bilag 6)
2.0	27. maj 2026	Indplacering af de nye lægemidler tirzepatid og insulin icodec. Opdatering med data fra nye studier, herunder opdatering af netværksmetaanalyser med data fra nye kliniske endepunktsstudier.
1.1	29. marts 2023	Metformins plads i behandlingsrækkefølgen hos patienter med erkendt hjerte- eller nyresygdom er opdateret. Samtidig er definitionen af nyresygdom opdateret ift. revideret behandlingsvejledning fra DES 2022.
1.0	23. november 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng for den opdaterede litteratursøgning efter RCT i januar 2026. Søgestreng fra den oprindelige litteratursøgning kan ses i version 1.1. Se [Type 2-diabetes](#)

Tabel 11-1. Søgning i Ovid Medline blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2021 til 12. januar 2026

#	Search	Hits
1	*Diabetes Mellitus, Type 2/ use medall	165348
2	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use medall	225873
3	(T2D or T2DM).ti,ab. use medall	67182
4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use medall	12008
5	NIDDM.ti,ab. use medall	6986
6	or/1-5	269225
7	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use medall	1617906
8	(exp Animals/ not Humans/) use medall	5412934
9	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Practice Guideline).pt. use medall	4929092
10	case report.ti. use medall	384684
11	or/7-10	10582365
12	6 not 11	220766
13	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. use medall	745355
14	(random* or placebo).ab. use medall	1748190
15	trial.ti. use medall	356627
16	clinical trials as topic/ use medall	206536
17	or/13-16	2180290
18	(systematic review or review or meta-analysis).pt. use medall	3818715
19	(review or meta-analys*).ti. use medall	1004680
20	Network Meta-Analysis/ use medall	8641
21	or/18-20	4101657
22	17 not 21	1803597
23	12 and 22	31751



#	Search	Hits
24	Gliclazide/ use medall	999
25	(gliclazid* or Diamicron*).ti,ab. use medall	1613
26	glimepiride.nm. use medall	978
27	(glimepirid* or Amaryl*).ti,ab. use medall	2875
28	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab,nm. use medall	642
29	Linagliptin/ use medall	692
30	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab. use medall	1155
31	Sitagliptin Phosphate/ use medall	1956
32	(sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab. use medall	3217
33	(saxagliptin or Onglyza*).ti,ab,nm. use medall	920
34	(tirzepatide OR Mounjaro*).ti,ab,nm. use medall	1484
35	Canagliflozin/ use medall	1242
36	(canagliflozin or Invokana*).ti,ab. use medall	1931
37	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".nm. use medall	0
38	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab. use medall	3774
39	(empagliflozin or Jardiance*).ti,ab,nm. use medall	3939
40	(dulaglutide or Trulicity*).ti,ab,nm. use medall	1082
41	Liraglutide/ use medall	3125
42	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab. use medall	4905
43	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab,nm. use medall	3816
44	or/24-43	25442
45	23 and 44	3848
46	limit 45 to yr="2021-current"	1481
47	*non insulin dependent diabetes mellitus	0
48	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	225873
49	(T2D or T2DM).ti,ab.	67182
50	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	12008
51	NIDDM.ti,ab.	6986
52	or/47-51	240252
53	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	1617906



#	Search	Hits
54	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/))	5413066
55	(books or chapter or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	2068596
56	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.)	420133
57	or/53-56	8150317
58	52 not 57	207733
59	crossover procedure/	0
60	double blind procedure/	0
61	randomized controlled trial/	654486
62	single blind procedure/	0
63	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2437633
64	or/59-63	2531899
65	review.pt.	3441680
66	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/)	406973
67	65 or 66	3820820
68	64 not 67	2213389
69	58 and 68	32397
70	(gliclazide/ or (gliclazid* or Diamicron*).ti,ab.)	1735
71	(glimepiride/ or (glimepirid* or Amaryl*).ti,ab.)	2875
72	(alogliptin/ or (alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab.)	611
73	(linagliptin/ or (linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab.)	1205
74	(sitagliptin/ or (sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab.)	3424
75	(saxagliptin/ or (saxagliptin or Onglyza*).ti,ab.)	863
76	(canagliflozin/ or (canagliflozin or Invokana*).ti,ab.)	2116
77	(dapagliflozin/ or (dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab.)	3774
78	(empagliflozin/ or (empagliflozin or Jardiance*).ti,ab.)	3760
79	(ertugliflozin/ or (ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab.)	312
80	(dulaglutide/ or (dulaglutide or Trulicity*).ti,ab.)	1045
81	(liraglutide/ or (liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab.)	5192
82	(semaglutide/ or (semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab.)	3757
83	tirzepatide/ or Mounjaro*.ti,ab.	538



#	Search	Hits
84	or/70-83	24815
85	69 and 84	3729
86	limit 85 to yr="2021-current"	1425
87	46 or 86	1630
88	remove duplicates from 87	1615
89	limit 88 to (english or danish or norwegian or swedish)	1599

Tabel 11-2. Søgning i Embase (embase.com) blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2021 til 7. januar 2026

#	Search	Hits
1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/mj	221812
2	(type NEAR/2 ('2' OR 'ii' OR two*) NEAR/3 (diabete* OR diabetic*)):ti,ab	363432
3	t2d:ti,ab OR t2dm:ti,ab	115565
4	((('non insulin*' OR noninsulin*) NEAR/3 depend* NEAR/3 (diabete* OR diabetic*)):ti,ab	14216
5	niddm:ti,ab	8232
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	410591
7	'gliclazide'/de OR gliclazid*:ti,ab OR diamicon*:ti,ab	8208
8	'glimepiride'/de OR glimepirid*:ti,ab OR amaryl*:ti,ab	11327
9	'alogliptin'/de OR alogliptin:ti,ab OR vipidia*:ti,ab OR nesina*:ti,ab	2919
10	'linagliptin'/de OR (linagliptin:ti,ab AND ortrajenta*:ti,ab) OR tradjenta*:ti,ab	4804
11	'sitagliptin'/de OR sitagliptin:ti,ab OR januvia*:ti,ab OR xelevia*:ti,ab	13122
12	'saxagliptin'/de OR saxagliptin:ti,ab OR onglyza*:ti,ab	4749
13	'canagliflozin'/de OR canagliflozin:ti,ab OR invokana*:ti,ab	7598
14	'dapagliflozin'/de OR dapagliflozin:ti,ab OR forxiga*:ti,ab OR farxiga*:ti,ab	13617
15	'empagliflozin'/de OR empagliflozin:ti,ab OR jardiance*:ti,ab	13532
16	'ertugliflozin'/de OR ertugliflozin:ti,ab OR steglatro*:ti,ab	1741
17	'dulaglutide'/de OR dulaglutid*:ti,ab OR trulicity*:ti,ab	4784
18	'liraglutide'/de OR liraglutid*:ti,ab OR saxenda*:ti,ab OR victoza*:ti,ab	17714
19	'semaglutide'/de OR semaglutid*:ti,ab OR ozempic*:ti,ab OR rybelsus*:ti,ab	11214
20	'tirzepatide'/de OR tirzepatid*:ti,ab OR mounjaro*:ti,ab	3838

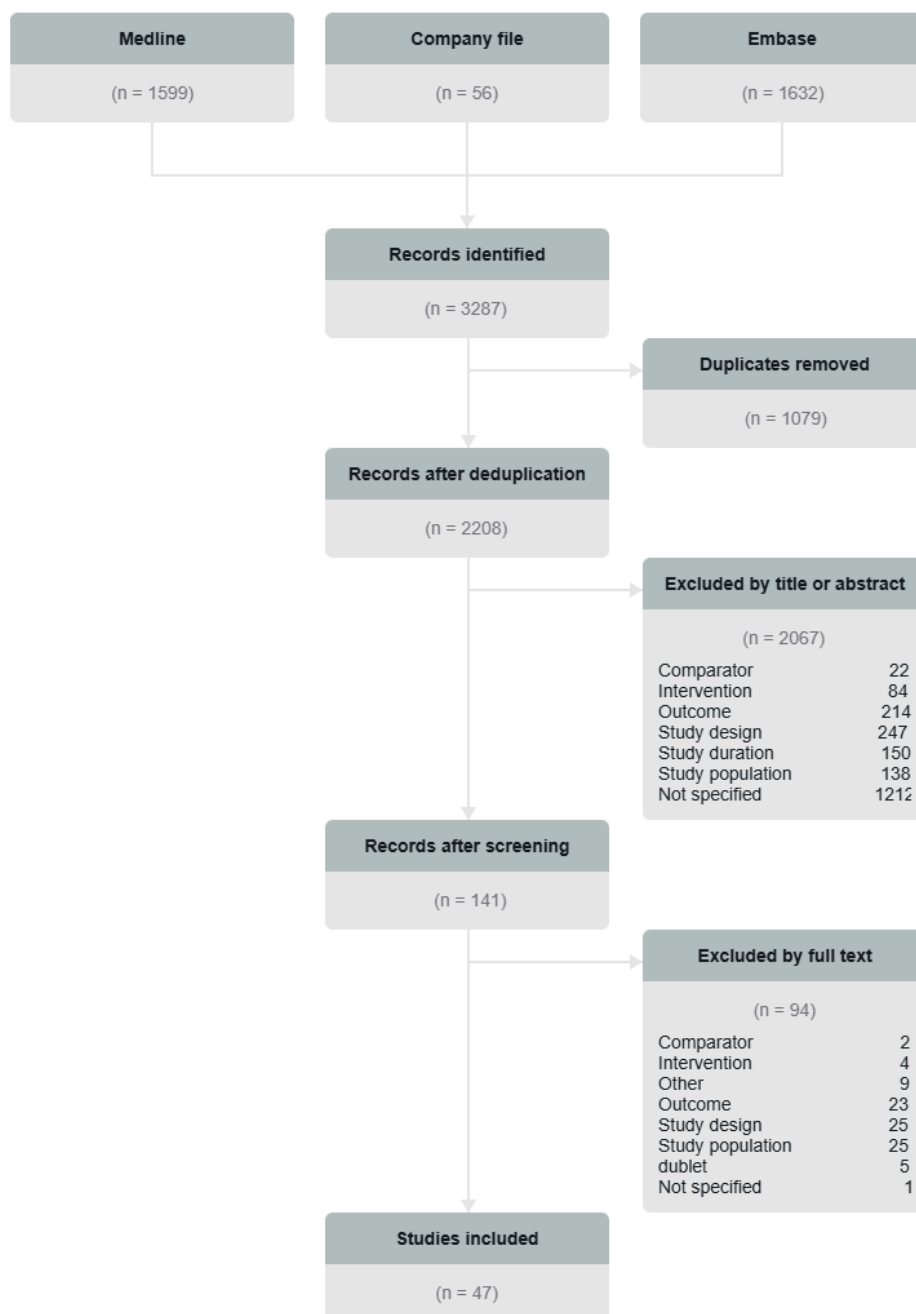


#	Search	Hits
21	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	74295
22	#6 AND #21	35751
23	'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'single blind procedure'/de	1246673
24	random*:ti,ab,kw OR factorial*:ti,ab,kw OR crossover*:ti,ab,kw OR 'cross over*:ti,ab,kw OR placebo*:ti,ab,kw OR ((doubl* NEXT/1 blind*):ti,ab,kw) OR ((singl* NEXT/1 blind*):ti,ab,kw) OR assign*:ti,ab,kw OR allocat*:ti,ab,kw OR volunteer*:ti,ab,kw	3556105
25	('meta analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de OR 'meta analys*:ti) NOT (review:ti OR 'systematic review'/de OR review/it OR 'review'/de)	124224
26	#23 OR #24 OR #25	3775269
27	#22 AND #26	13844
28	mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1962255
29	('invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de)	6585459
30	books:it OR chapter:it OR 'conference abstract':it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR note:it OR letter:it	9966952
31	'clinical practice guideline'/de OR 'practice guideline'/de OR 'case report'/de OR 'case report':ti	3968821
32	review/it OR review:ti OR 'review'/de OR 'systematic review'/de OR 'observational study'/de OR (('retrospective study'/de OR 'cohort analysis'/de) NOT 'randomized controlled trial'/de)	7395042
33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	24969442
34	#27 NOT #33	6049
35	#27 NOT #33 AND [2021-2026]/py	2020
36	#27 NOT #33 AND [2021-2026]/py NOT 'clinical trial'/it	1632



Bilag 2: Prismadiagram

Prismadiagram for den opdaterede litteraturudvælgelse i 2026. Prismadiagrammer fra den oprindelige litteratursøgning kan ses i version 1.1. Se [Type 2-diabetes](#)





Bilag 3: AMSTAR-vurdering

Domain/reference	Klinisk spg. 1, 2 og 4			Klinisk spg. 5
	Nong 2025	Palmer et al. 2020	Pinto et al. 2020	Semlitsch et al. 2020
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	No	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Partial yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial yes	Partial yes	No	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Partial yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes	No	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	Yes	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes	Yes	Yes



Domain/reference	Klinisk spg. 1, 2 og 4			Klinisk spg. 5
	Nong 2025	Palmer et al. 2020	Pinto et al. 2020	Semlitsch et al. 2020
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	Yes	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	No
Comments (see below)	1	1	2	
Level of confidence in results of meta-analysis	High	High	Low	High

Tabel 6-1. AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier.

1. (Nong 2025 og Palmer 2020). Domæne 7: Der er angivet eksklusionsårsager, men ingen fuld liste over de ekskluderede studier.

2. (Pinto et al 2020). Domæne 3: Der er ikke en forklaring på, hvorfor de udelukkende inkluderer RCT's. Domæne 4: Der er ikke søgt grå litteratur og heller ikke konsulteret eksperter. Domæne 7: Ekskluderede studier ikke opgjort eller beskrevet. Domæne 8: I protokollen angives specifikke lægemidler samt komparatorer, men der er ingen beskrivelse af dosis i protokol eller metaanalyse.

Kritiske domæner nr.: 2, 4, 7, 9, 11, 13 og 15

Ikke-kritiske domæner nr.: 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 og 16



Bilag 4: Medicinrådets netværksmetaanalyser

Bilaget findes under 'Baggrundsdokumenter' på behandlingsvejledningssiden på Medicinrådets hjemmeside: [Type 2-diabetes](#).



Bilag 5: Risiko for bias

SURPASS-CVOT. Nicholls 2025

RoB 2-domæne (primært endepunkt)	Vurdering	Begrundelse (kort)
Randomisering	Nogle betæneligheder	Randomisering/stratificering beskrevet, men concealment-detajler fremgår ikke her; 134 ekskluderes efter randomisering til mITT.
Afvigelser fra intervention	Nogle betæneligheder	Dobbeltblind + sham-eskalering, men åbne co-interventioner og ubalancer i SGLT2i-tilføjelse (forfatterne nævner mulig påvirkning)
Manglende data	Lav risiko	Primært endepunkt komplet 99,0%; vitalstatus 99,7%.
Måling af outcome	Lav risiko	Hårdt klinisk outcome; uafhængig blindet adjudikationskomité.
Selektiv rapportering	Nogle betæneligheder	SAP/protokol angivet som tilgængelig og multiplicitetsplan beskrevet, men ikke verificeret mod fuld SAP/registrering i denne vurdering.
Samlet	Nogle betæneligheder	Primært drevet af mITT-eksklusioner, co-intervention (SGLT2i) og sponsorrolle.

SOUL McGuire 2025

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Nogle betæneligheder	Randomisering 1:1 er beskrevet, men detaljer om allokerings skjul fremgår ikke eksplicit i det materiale vi anvender her
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Nogle betæneligheder	ITT-analyse reducerer bias fra non-adherence, men der forekom protokolbrud med open-label GLP-1RA (3,6% vs 5,2% – mere i placebo), som kan påvirke estimatet; desuden var AEs medførende permanent seponering hyppigere med semaglutid (primært GI), hvilket kan give differentiell eksponering
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Meget høj opfølgningskomplethed (98,4% gennemførte; vitalstatus 99,5%); der er desuden planlagte sensitivitetsanalyser for antagelsen om uafhængig censorering (tipping-point og multiple imputation).
D4 Måling af udfald	Lav risiko	“Hårdt” klinisk endepunkt og ekstern, blindet adjudikationskomité.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betæneligheder	Protokol/SAP angives som tilgængelig; primær + confirmatory sekundære outcomes følger hierarkisk testplan, men dataanalyse udført af sponsor (uafhængigt verificeret) og vi har ikke i denne tabelaktivitet krydstjekket mod fuld SAP/registrering. [McGuire 2025 SOUL PDF]



Emperor-preserved Anker 2021

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Nogle betænkeligheder	Randomisering og stratificering beskrevet; concealment-detajler fremgår ikke eksplicit.
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Lav risiko	Dobbeltblind placebo-kontrolleret; øvrig HF-behandling kunne justeres, men balanceret mellem grupperne.
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Primært endepunkt næsten komplet; ukendt vitalstatus ca. 0,6% i hver arm.
D4 Måling af udfald	Lav risiko	Hårdt klinisk outcome; uafhængig, blindet adjudikationskomité.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betænkeligheder	Protokol/SAP angivet som tilgængelige og hierarkisk test beskrevet, men ikke verificeret mod fuld SAP/registrering i denne vurdering.

EMPACT-MI Butler 2024

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Nogle betænkeligheder	Randomisering og stratificering beskrevet; concealment-detajler fremgår ikke eksplicit.
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Nogle betænkeligheder	Dobbeltblind; høj behandlingsseponering og åbent tillæg af SGLT2-hæmmere under opfølgning.
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Primært endepunkt komplet ca. 97%; vitalstatus 99,2%.
D4 Måling af udfald	Nogle betænkeligheder	Ingen central adjudikation; investigator-rapporterede endpoints efter præspecifikke definitioner.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betænkeligheder	Protokol/SAP angivet som tilgængelige; sponsor centralt involveret; SAP ikke uafhængigt verificeret i denne vurdering.



EMPA-KIDNEY Herrington 2022

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Lav risiko	Central randomisering med minimiseringsalgoritme; velafbalancerede baseline-karakteristika.
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Nogle betænkeligheder	Dobbeltblind; betydelig behandlingsseponering over tid og tilladt tillægsbehandling kan udvande effekt.
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Næsten komplet opfølgning for primært endepunkt; dødsstatus høj kompletthed.
D4 Måling af udfald	Nogle betænkeligheder	Primært endepunkt delvist laboratoriebaseret; ingen central adjudikation for alle nyre-komponenter.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betænkeligheder	Protokol og DAP foruddefineret; sponsor involveret i trial governance.

DAPA-CKD Heerspink 2020

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Lav risiko	Central randomisering med skjult allokering; velafbalancerede baselinekarakteristika.
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Nogle betænkeligheder	Dobbeltblindet design; betydelig behandlingsseponering over tid og tilladt samtidig behandling kan udvande den estimerede effekt.
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Næsten komplet opfølgning for primært endepunkt; dødsstatus med meget høj kompletthed.
D4 Måling af udfald	Nogle betænkeligheder	Sammensat primært endepunkt med flere laboratoriebaserede komponenter; ikke alle renale komponenter var uafhængigt adjudikerede.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betænkeligheder	Protokol og statistisk analyseplan offentliggjort på forhånd; industrisponsor involveret i trial governance.



DAPA-HF McMurray 2019

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Lav risiko	Central randomisering med skjult allokering via interaktivt system; velafbalancerede baseline-karakteristika.
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Nogle betænkeligheder	Dobbeltblindet design; en ikke ubetydelig andel af patienter seponerede studiemedicin, hvilket kan have udvandet den estimerede effekt.
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Meget høj opfølgingsgrad for det primære endepunkt og næsten komplet registrering af vitalstatus.
D4 Måling af udfald	Lav risiko	Primære og sekundære kardiovaskulære endepunkter var objektive og blev adjudikeret af uafhængig, blindet klinisk endpoint-komité efter prædefinerede kriterier.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betænkeligheder	Protokol og statistisk analyseplan offentliggjort på forhånd; industrisponsor involveret i trial governance.
	Nogle betænkeligheder	Samlet vurdering drevet af betænkeligheder vedrørende afvigelser fra tiltænkt intervention.

Emperor-reduced Packer 2020

Domæne	Vurdering	Kort begrundelse (kun nøglepunkter)
D1 Randomiseringsproces	Lav risiko	Central randomisering med skjult allokering; velafbalancerede baseline-karakteristika.
D2 Afvigelser fra tiltænkt intervention	Nogle betænkeligheder	Dobbeltblindet design; en relativt stor andel af patienterne seponerede studiemedicin i begge grupper, hvilket kan have udvandet den estimerede effekt.
D3 Manglende outcome-data	Lav risiko	Vitalstatus kendt for 99,4 % af deltagerne; følsomhedsanalyser viser konsistente resultater trods begrænset manglende data.
D4 Måling af udfald	Lav risiko	Primære og centrale sekundære endepunkter blev uafhængigt og blindet adjudikeret efter prædefinerede kriterier.
D5 Selektiv rapportering	Nogle betænkeligheder	Protokol og statistisk analyseplan offentliggjort forud; industrisponsor involveret i trial governance.



Bilag 6: Klinisk sammenligningsgrundlag

Doser i tabellen er baseret på de anvendte doser kliniske endepunktsstudier og anvendes kun til at sammenligne priserne mellem lægemidlerne. Når der er anført to doser, anvendes gennemsnittet som udgangspunkt for prissammenligningen.

Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Sammenligningsdosis	
Sulfonylurinstoffer (SU-stoffer) (A10BB)				
Gliclazid	Diamicron Uno	Daglig oral	3 mg	
Glimepirid	Amaryl	Daglig oral	30 mg	
DPP4-hæmmere (A10BH)				
Alogliptin	Vipidia	Daglig oral	25 mg	
Linagliptin	Trajenta	Daglig oral	5 mg	
Saxagliptin	Onglyza	Daglig oral	5 mg	
Sitagliptin	Januvia, Xelevia	Daglig oral	100 mg	
SGLT-2-hæmmere (A10BK)				
Canagliflozin	Invokana	Daglig oral	100 el.300 mg	
Dapagliflozin	Forxiga	Daglig oral	10 mg	
Empagliflozin	Jardiance	Daglig oral	10 el 25 mg	
GLP-1RA (A10BJ)				
Dulaglutid	Trulicity	Ugentlig injektion	1,5 mg	Per uge
Liraglutid	Victoza	Daglig injektion	1,8 mg	
Semaglutid	Ozempic	Ugentlig injektion	0,5 el. 1 mg	Per uge
	Rybelsus	Daglig oral	7 el. 14 mg	
	Rybelsus Ny	Daglig oral	4 el. 9 mg	
GIP/GLP-1RA (A10BX)				
tirzepatid	Mounjaro	Ugentlig injektion	10 el. 15 mg per uge	



Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Sammenligningsdosis
Basalinsuliner (middel/langtidsvirkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger)			
Basalinsuliner doseres individuelt. De angivne <i>eksempler</i> på sammenlignelige doser gælder kun inden for denne lægemiddelklasse og anvendes alene til at sammenligne priser.			
Insulin human	Humulin NPH Insulatard*	Daglig injektion	40 IE (fordelt på 2 doser)
Insulin degludec	Tresiba	Daglig injektion	32 IE
Insulin detemir	Levemir*	Daglig injektion	40 IE (fordelt på 1-2 doser)
Insulin glargin 100 IE/ml	Abasaglar Lantus Semglee	Daglig injektion	32 IE
Insulin glargin 300 IE/ml	Toujeo	Daglig injektion	40 IE
Insulin icodec	Awikli	Ugentlig injektion	224 IE (per uge)

*Forventes udfaset i løbet af 2026.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk