

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende antidiabetika
til type 2-diabetes

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. november 2021
Dokumentnummer	130137
Versionsnummer	1.0

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. november 2021



Om behandlingsvejledningen

Medicinrådets behandlingsvejledning tager udgangspunkt i de fælles retningslinjer for farmakologisk behandling af type 2-diabetes fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) samt Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommandationsliste.

Det primære fokus for Medicinrådets behandlingsvejledning er det rationelle 2. valg efter metformin, da Medicinrådet har vurderet, at der er behov for mere klare og ensrettede retningslinjer, der kan vejlede lægerne i valget af den bedste behandling, som ikke koster mere end nødvendigt. Herunder hvilke lægemidler 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. Der er således fortsat plads til individuel klinisk vurdering af den enkelte patient.

Lægemiddelpriserne indgår ikke i den kliniske vurdering af lægemidlerne. I samtlige tabeller i denne behandlingsvejledning er såvel klasser som de enkelte stoffer derfor angivet i ikke-prioriteret alfabetisk rækkefølge. Priser vil efterfølgende indgå i Medicinrådets lægemiddelrekommandation samt Regionernes basislister.

De kliniske spørgsmål, som Medicinrådet har valgt at belyse, har primært fokus på forskelle i klinisk effekt imellem klasserne. Herudover belyses forskelle for udvalgte subgrupper for lægemidlerne inden for de tre klasser: *glucagon-like peptide-1-receptoragonisterne* (GLP-1RA), sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-hæmmere og basalinsuliner. Basalinsulin anvendes, jf. DES/DSAM's guidelines, ikke som det oplagte 2. valg, men reserveres primært til patienter med svær dysregulation eller særlige situationer (f.eks. insulinopen fænotype eller intensivering af behandlingen, hvis andre antidiabetika ikke tåles). Medicinrådet har ikke selvstændigt belyst forskelle inden for klasserne dipeptidylpeptidase (DPP)-4-hæmmere og sulfonylurin (SU)-stoffer, da vi vurderer, at Sundhedsstyrelsens nationale rekommandationsliste fra 2020 er retvisende.

Oftest dækker den foreliggende dokumentation på kliniske endepunkter som mortalitet og hjerte- eller nyresygdom over statistiske signifikante forskelle ift. placebo hos patienter med type 2-diabetes og erkendt hjertekar- eller nyresygdom. Derimod er effekten hos patienter med lavere risiko for hjerte- og nyrerelaterede hændelser dårligere belyst. I nogle tilfælde er der påvist statistiske forskelle mellem to eller flere lægemidler for effektmål som HbA1c eller vægt, men hvor forskellene er så små, at det har tvivlsom betydning for patienten. Medicinrådets vurdering er derfor baseret på en protokol med forhåndsdefinerede grænser for, hvornår statistisk signifikante forskelle mellem lægemidler også er klinisk relevante (se tabel 1.8). I praksis er den mindste klinisk relevante forskel defineret som den absolutte risikoreduktion (ARR) eller den gennemsnitlige ændring i effektmålet sammenlignet mellem lægemidlerne.



Valg af lægemiddel i tillæg til metformin

Følgende afsnit viser, hvilke lægemidler der er klinisk ligestillede 2. valg som tillæg til metformin i de prædefinerede 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 erkendt nyresygdom
- Patienter med svær overvægt (BMI > 30)
- Ældre patienter (> 75 år) eller patienter med langvarig diabetes (> 20 år).

Formålet med at tillægge et lægemiddel til metformin er dels at nå det glykæmiske behandlingsmål (HbA1c), med henblik på at forebygge alvorlige mikrovaskulære komplikationer, og dels at opnå en hjerte- eller nyrebeskyttende effekt. Det glykæmiske behandlingsmål for patienten fastsættes efter nedenstående tabel fra DES/DSAM's behandlingsvejledning.

Tabel 1.1 Vejledende mål for HbA1c fra DES/DSAM's behandlingsvejledning

HbA1c	Population
≤ 48 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.
≤ 53 mmol/mol	Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes overfor risikoen for mikrovaskulære komplikationer.
≤ 58 mmol/mol	Hos 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.

Den sidste kategori angår den del af de ældre skrøbelige patienter, hvor målet med behandlingen primært er symptomfrihed, pga. kort forventet restlevetid. Herunder undgå hypoglykæmi og symptomgivende hyperglykæmi. Derfor kan et HbA1c mellem 58-70 mmol/mol være acceptabelt.



Risikofaktorer for hjertekarsygdom

Mikroalbuminuri (> 30 mg/g) eller mindst tre af følgende risikofaktorer:

- 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 \geq 10 pakkeår.

Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer

Patientgruppen omfatter patienter, som ikke har nået behandlingsmålet for HbA1c og har ingen eller få (\leq 2) risikofaktorer for hjertekarsygdom udover type 2-diabetes.

- Anvend ét af de ligestillede lægemidler, som er angivet i tabel 1.2, i tillæg til metformin, til patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer.

Tabel 1.2 Klinisk ligestillede lægemidler til 'patienter uden komorbiditet'

	Lægemiddelklasser	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler i tillæg til metformin	DPP-4-hæmmer	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
	GLP-1RA	Dulaglutid, liraglutid, exenatid (ugentlig), semaglutid oral og s.c.
	SGLT-2-hæmmer	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
	SU-stof*	Gliclazid, glimepirid,

*Anvend ikke til ældre > 75 år (se afsnit om ældre patienter > 75 år eller langvarig diabetes (> 20 år))

Patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom

Patientgruppen omfatter patienter, som ikke har nået behandlingsmålet for HbA1c og enten har mikroalbuminuri eller mindst tre af de øvrige ovenfor nævnte risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, udover type 2-diabetes.

- Overvej GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer i tillæg til metformin, til patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom, såfremt behandlingsmålet for HbA1c ikke er nået.



Tabel 1.3 Klinisk ligestillede lægemidler til 'patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom'

	Lægemiddelklasser	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler i tillæg til metformin	GLP-1RA	Dulaglutid, liraglutid, exenatid (ugentlig), semaglutid oral og s.c.
	SGLT-2-hæmmer	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
Overvej	DPP-4-hæmmer	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
	SU-stof	Gliclazid glimepirid

Patienter med erkendt hjertekarsygdom

Patientgruppen omfatter patienter med iskæmisk hjertekarsygdom og/eller hjertesvigt (NYHA klasse II-IV).

Anvend, uafhængigt af om patienten har nået behandlingsmålet for HbA1c:

- GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer i tillæg til metformin med henblik på at forebygge alvorlige kardiovaskulære hændelser hos patienter med iskæmisk hjertekarsygdom.
- SGLT-2-hæmmer i tillæg til metformin med henblik på at forebygge forværring af hjertesvigt og hospitalsindlæggelser hos patienter med hjertesvigt.

Tabel 1.4 Klinisk ligestillede lægemidler til 'patienter med erkendt hjertekarsygdom'

	Lægemiddelklasser	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler i tillæg til metformin	GLP-1RA	Dulaglutid, liraglutid, exenatid (ugentlig), semaglutid oral og s.c.
	SGLT-2-hæmmer*	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
Overvej	DPP-4-hæmmer	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
	SU-stof	Gliclazid glimepirid

*Anvend SGLT-2-hæmmer frem for GLP-1RA til patienter med hjertesvigt

Patienter med erkendt nyresygdom

Patientgruppen omfatter patienter med kronisk nyresygdom defineret som mikroalbuminuri (> 30 mg/g) og nedsat eGFR (< 60 ml/min/1,73 m²) eller makroalbuminuri (> 300mg/g) uanset eGFR.

Anvend, uafhængigt af om patienten har nået behandlingsmålet for HbA1c:

- SGLT-2-hæmmer i tillæg til metformin med henblik på at forebygge yderligere progression af nyresygdom.
- Hvis patienten ikke kan tåle SGLT-2-hæmmer, overvej da GLP-1RA fremfor DPP-4-hæmmer eller SU-stof.



Tabel 1.5 Klinisk ligestillede lægemidler til 'patienter med erkendt nyresygdom'

	Lægemiddelklasser	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler i tillæg til metformin	SGLT-2-hæmmer	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
Overvej	GLP-1RA	Dulaglutid, liraglutid, exenatid (ugentlig), semaglutid oral og s.c.
Anvend ikke rutinemæssigt	DPP-4-hæmmer SU-stof	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin Gliclazid, glimepirid

Patienter med svær overvægt (BMI > 30 kg/m²)

- Anvend et af de ligestillede lægemidler i tabel 1.1-1.4, i tillæg til metformin, til patienter med svær overvægt (BMI > 30 kg/m²), afhængig af patientens øvrige risikofaktorer.

Der er en tendens til et marginalt større absolut vægttab hos patienter med svær overvægt, som behandles med enten GLP-1-RA eller SGLT-2-hæmmer. Dette vægttab overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 kg. Svær overvægt er derfor ikke i sig selv grund til at skelne imellem lægemidlerne.

Ældre patienter (> 75 år) eller patienter med langvarig diabetes (> 20 år)

- Anvend et af de ligestillede lægemidler i tabel 1.1-1.4, i tillæg til metformin, afhængig af patientens øvrige risikofaktorer.
- Anvend ikke SU-stoffer til patienter over 75 år pga. øget risiko for svær hypoglykæmi (se særlige forhold vedr. ældre).

Der er ikke selvstændige kliniske endepunktsstudier, der inkluderede ældre, men subgruppeanalyser tyder på, at den forebyggende effekt på mortalitet og kardiovaskulære hændelser i aldersgruppen over 75 år er konsistent med effekten i aldersgrupperne under 65 år og 65-75 år.

Valg af lægemiddel følger derfor som udgangspunkt de samme anbefalinger som for yngre. Dog undtaget SU-stofferne, da der hos patienter over 75 år er en højere forekomst af svær hypoglykæmi sammenlignet med patienter under 75 år. Der er en tendens til flere bivirkningsrelaterede behandlingsophør af GLP-1RA 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.



Valg mellem basalinsuliner

Følgende viser Medicinrådets vurdering af, hvilke basalinsuliner der er klinisk ligestillede for de prædefinerede subpopulationer.

DES/DSAM's behandlingsvejledning redegør for mulige indikationer for at påbegynde insulinbehandling, hvordan denne initieres, samt hvornår skift mellem basalinsuliner og andre insulinregimer er relevant:

- Anvend et af de ligestillede basalinsuliner i tabel 1.6. Også til patienter over 75 år, patienter med svær overvægt (BMI > 30 kg/m²), og patienter, der har behov for en høj dosis (> 1 IE/kg/døgn).
- Overvej at vælge et præparat, der kun skal doseres én gang dagligt.
- Overvej skift fra øvrige basalinsuliner til insulin degludec hos patienter, der oplever gentagne tilfælde af svær hypoglykæmi, på trods af relevant dosisjustering af eksisterende insulinbehandling.
- Ved følgende skift skal døgndosis reduceres med ca. 20 %:
 - 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.

Tabel 1.6 Klinisk ligestillede basalinsuliner

	Lægemidler	Dosisinterval
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler til insulinnaive patienter	Insulin degludec 100 eller 200 IE/ml	1 gang daglig
		1-2 gange daglig
	Insulin detemir 100 IE/ml x 1-2	1 gang daglig
	Insulin glargin 100 eller 300 IE/ml	2 gange daglig
	NPH insulin (Isophaninsulin) 100 IE/ml	



Skift eller tillæg af et tredje lægemiddel?

Der er ikke fundet studier, der dokumenterer en effekt af tre-stofbehandling vs. to-stofbehandling på kliniske endemål, og der er derfor ikke belæg for at anvende trestofbehandling med henblik på at opnå en yderligere organbeskyttende effekt ved at kombinere eksempelvis en GLP-1RA og en SGLT-2-hæmmer.

Tillæg af GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer eller SU som tredje stof medfører alle en klinisk relevant reduktion af HbA1c sammenlignet med to-stofbehandling, og uden påviselige forskelle mellem de fire klasser af lægemidler. Tre-stofbehandling medførte generelt ikke flere klinisk relevante tilfælde (dvs. 1 %-point ved 1 år) af svær hypoglykæmi eller behandlingsophør pga. bivirkninger. Medicinrådet kan ikke på denne baggrund vurdere, om tre-stofbehandling medfører en øget forekomst af andre bivirkninger. Der er ingen data for livskvalitet.

Ved behov for yderligere reduktion af HbA1c er det derfor ikke afgørende, hvorvidt der vælges det ene eller det andet lægemiddel som det tredje stof.

Hos patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom eller erkendt hjertekarsygdom, der ikke i forvejen er i behandling med en GLP-1RA eller en SGLT-2-hæmmer, prioriteres en af disse som det andet eller tredje stof (jf. anbefalingerne for disse subgrupper).

Hos patienter med hjertesvigt eller nyresygdom prioriteres en SGLT-2-hæmmer, hvis patienten ikke får denne i forvejen (jf. anbefalingerne for disse subgrupper).



Kriterier for seponering hos ældre patienter

Hos patienter med type 2-diabetes bør både behandlingsmålet og den farmakologiske glukosesænkende behandling revideres mindst en gang årligt. Det er særlig vigtigt hos ældre og skrøbelige 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. Hos patienter med kort forventet restlevetid pga. fremskreden alder eller alvorlig komorbiditet kan det primære behandlingsmål være symptomfrihed (< 70 mmol/mol). Det vil sige, undgå hypoglykæmi og symptomgivende hyperglykæmi (se tabel 1.1).

I revisionen af behandlingsmål og lægemiddelbehandling indgår på den ene side i en samlet afvejning af effekten af den glukosesænkende behandling på udvikling og forværring af hjerte- og nyresygdom 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 fagudvalget, at man begynder med at seponere lægemidler, som udgør en betydende aktuel bivirkningsmæssig problemstilling hos den pågældende patient (fx hypoglykæmi) (se tabel 1.7). Det bør altid overvejes at seponere/reducere eventuel insulin eller SU-stof, da denne patientgruppe har større risiko for hypoglykæmi.

Hos patienter med kort forventet restlevetid kan man efter ovenstående overveje at seponere de glukosesænkende lægemidler, hvor det primære formål med behandling er en organbeskyttende effekt.

**Table 1.7 Anbefalinger for dosisjustering, pausering og seponering af forskellige antidiabetika**

Stofgruppe	Problemstilling(er)	Anbefalinger
Metformin	Diarré og dehydratio	Pauser ved kvalme/opkastning og akut sygdom
	Risiko for laktacidose ved akut sygdom eller nyresvigt	Halver dosis ved eGFR 30-60 ml/min
	Nedsat nyrefunktion	Seponer ved eGFR < 30
DPP-4-hæmmer	Nedsat nyrefunktion	Halver dosis ved eGFR 30-60 ml/min. Kvart dosis ved eGFR < 30 ml/min ¹
SU-stof	Klinisk betydende risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Seponer ved svær (assistancekrævende) hypoglykæmi Seponer ved eGFR < 30 ml/min
SGLT-2-hæmmer	Recidiverede genitale svampeinfektioner	Pause ved kvalme/opkastning og akut sygdom
	Normoglykæmisk ketoacidose forekommer i sjældne tilfælde	
	Nedsat nyrefunktion medfører nedsat glykæmisk effekt, men bevaret organbeskyttelse	Overvej fortsat behandling ved eGFR < 30 ml/min ²
GLP-1RA	Vedvarende nedsat appetit og kvalme/opkastninger Uhensigtsmæssigt vægttab	Seponer i tilfælde af vedvarende gastrointestinale bivirkninger eller uhensigtsmæssigt vægttab
Basal insulin	Klinisk betydende risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Reducer dosis i tilfælde af hypoglykæmi eller BG/HbA1c under fastsat behandlingsmål Overvej at seponere ved ≤ 10 IE med mindre ophørt egen insulinproduktion
Hurtigtvirkende (korrektions-) insulin	Klinisk betydende risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Overvej at seponere

¹ Linagliptin kan anvendes i fuld dosis.



Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Klinisk vurdering

Når to eller flere lægemidler eller lægemiddelklasser er angivet som ligestillede for en given patientpopulation, har Medicinrådet vurderet, at der for størstedelen af patienterne ikke er klinisk relevante forskelle i effekt, bivirkninger eller praktiske forhold. Disse lægemidler er derfor lige gode. Når et lægemiddel er angivet som 'overvej' eller 'anvend ikke rutinemæssigt', er det, som udgangspunkt, vurderet mindre effektivt. Disse lægemidler er derfor ikke førstevalg, men kan hhv. overvejes, hvis patienten f.eks. ikke tåler et af de ligestillede lægemidler eller anvendes i særlige situationer. De lægemidler, som ikke er nævnt under hver klasse, anbefales ikke med følgende begrundelse:

- GLP-1RA'en exenatid til subkutan injektion to gange dagligt anbefales ikke pga. fravær af studier af kardiovaskulær sikkerhed.
- SGLT-2-hæmmeren ertugliflozin anbefales ikke, da det ikke adskiller sig signifikant fra placebo på flere kliniske endepunkter (mortalitet, kardiovaskulær sikkerhed eller nyresygdom).
- DPP-4-hæmmeren vildagliptin og SU-stofferne glibenclamid og glipizid er ikke selvstændigt vurderet af Medicinrådet, da Institut for Rationel Farmakoterapi ikke anbefaler disse lægemidler.

For yderligere begrundelser henvises til Medicinrådets evidensgennemgang.

Andre forhold

De forskellige lægemidler og især de forskellige lægemiddelklasser adskiller sig ved forskelle i oplevede og mulige bivirkninger, samt på hvor effektive de er til at forebygge kardiovaskulære og nyrerelaterede hændelser. De fleste patienter vil foretrække et lægemiddel med færrest mulige bivirkninger. Herudover vil de fleste patienter formentlig foretrække et lægemiddel, der kun skal tages en gang daglig frem for to gange daglig. Der kan være individuelle præferencer, der gør, at nogle patienter vil foretrække en daglig oral behandling, mens andre vil foretrække en ugentlig subkutan behandling.

Der er i flere tilfælde betydelige forskelle i prisen imellem lægemidlerne. Særligt mellem lægemidler fra forskellige klasser (f.eks. SU vs. DPP-4-hæmmer eller SGLT-2-hæmmer vs. GLP-1RA), men i nogle tilfælde er der også større prisforskelle inden for samme lægemiddelklasse (f.eks. inden for GLP-1RA eller basalinsulinerne). Samtidig tyder forbrugsmønstrene på, at der i nogle tilfælde er et højt forbrug af de dyreste lægemidler, uden det er begrundet af en dokumenteret bedre klinisk effekt. Medicinrådet har derfor en klar forventning om, at patienterne bliver tilbudt et af de ligestillede lægemidler med den laveste pris, da der, på trods af mindre prisvariationer hver 14. dag, er betydelige persisterende prisforskelle imellem lægemidlerne.



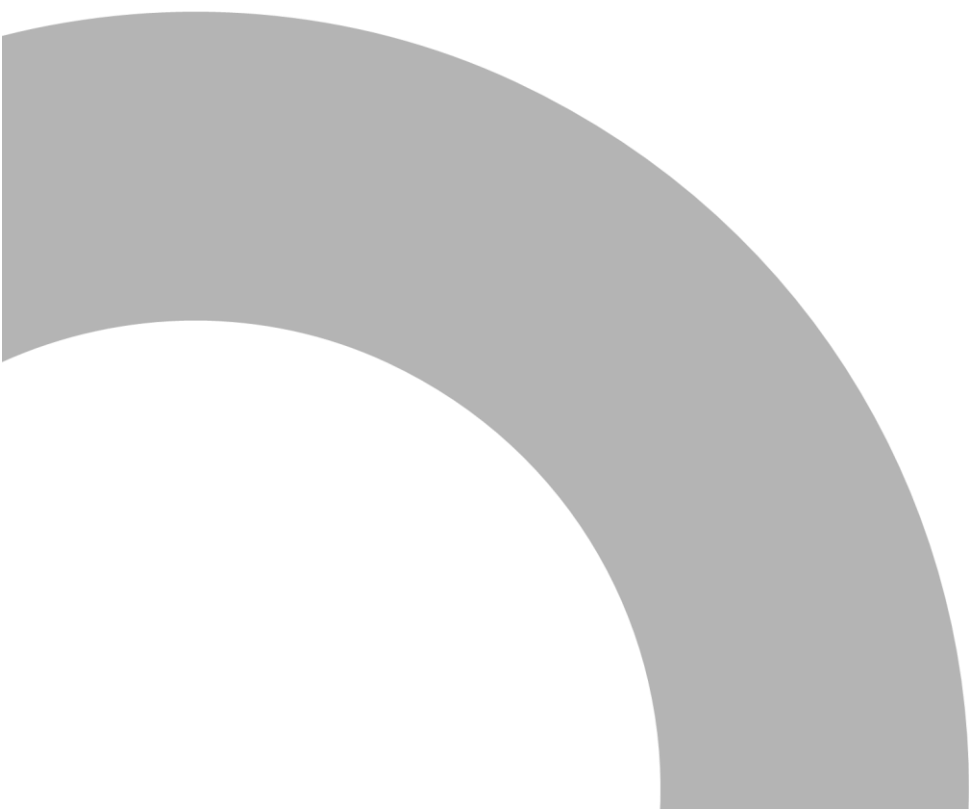
Table 1.8 Liste over effektmål af mindste klinisk relevante forskelle i absolutte tal

Effektmål	Mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	1 %-point (NNT = 100) ved 5 års behandling (NNT = 500 ved 1 år) 0,2 per 100 patientår
Kardiovaskulære hændelser (3-P MACE)	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT = 250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår
Hjerteinsufficiens (indlæggelser)	2 %-point (NNT = 67) ved 5 års behandling (NNT = 250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår
Nyresygdom (kombineret nyreendepunkt)	2 %-point (NNT = 50) ved 5 års behandling (NNT = 250 ved 1 år) 0,4 per 100 patientår
Vægtreduktion	5 % eller min. 5 kg ved 2 års behandling
HbA1c	5 mmol/mol (0,5 %) efter 2 år
Bivirkningsrelateret behandlingsophør	10 %-point (NNT = 10) ved 1 års behandling 10 per 100 patientår
Livskvalitet	0,5 SMD eller 0,05 (skala 0-1) / 5 point (skala 0-100) ved 1 års behandling
Svær hypoglykæmi (assistancekrævende)	1 %-point (NNT = 100) ved 1 års behandling 1 per 100 patientår

NNT: Number needed to treat.



Medicinrådets evidensgennemgang





Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	17
2.	Baggrund	18
3.	Introduktion	20
3.1	Type 2-diabetes.....	20
3.2	Behandling af type 2-diabetes	21
3.3	Lægemidlerne	22
4.	Metoder	24
4.1	Kliniske spørgsmål.....	25
4.1.1	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	25
4.1.2	Dataekstraktion.....	26
4.1.3	Dataanalyse.....	26
4.1.4	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	27
4.2	Andre forhold.....	27
4.2.1	Patientværdier og præferencer	27
4.2.2	Sundhedsøkonomi	28
4.3	Øvrige forhold med relevans for behandlingen	28
5.	Resultater	28
5.1	Er der klinisk relevante forskelle mellem GLP-1-receptoragonisterne?	28
5.1.1	Identificeret litteratur	29
5.1.2	Studie- og populationskarakteristika	30
5.1.3	Evidensens kvalitet	34
5.1.4	Dataanalyse.....	34
5.1.5	Resultater pr. effektmål	35
5.1.6	Ældre patienter > 75 år eller patienter med diabetesvarighed > 20 år	46
5.1.7	Patienter med svær overvægt	47
5.1.8	Andre forhold.....	47
5.1.9	Samlet vurdering.....	47
5.2	Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?	49
5.2.1	Identificeret litteratur	50
5.2.2	Studie- og populationskarakteristika	51
5.2.3	Evidensens kvalitet	54
5.2.4	Dataanalyse.....	55
5.2.5	Resultater pr. effektmål	55
5.2.6	Ældre patienter > 75 år eller patienter med diabetesvarighed > 20 år	64



5.2.7	Patienter med svær overvægt	66
5.2.8	Andre forhold	67
5.2.9	Samlet vurdering	67
5.3	Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?	68
5.3.1	Identificeret litteratur	70
5.3.2	Studie- og populationskarakteristika	71
5.3.3	Evidensens kvalitet	74
5.3.4	Dataanalyse	74
5.3.5	Resultater pr. effektmål	74
5.3.6	Særlige populationer i form af svær overvægt/insulinresistens, høj alder eller historik med svær hypoglykæmi	81
5.3.7	Andre forhold	85
5.3.8	Samlet vurdering	85
5.4	Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau?	87
5.4.1	Identificeret litteratur	89
5.4.2	Studie -og populationskarakteristika	90
5.4.3	Evidensens kvalitet	91
5.4.4	Dataanalyse	92
5.4.5	Resultater pr. effektmål	94
5.4.6	Ældre patienter (> 75 år eller) eller patienter med > 20-års varighed af diabetes	106
5.4.7	Patienter med svær overvægt	107
5.4.8	Samlet vurdering	108
6.	Øvrige forhold	111
6.1	Skift eller tillæg af et tredje lægemiddel	111
6.1.1	Identificeret litteratur	112
6.1.2	Kliniske endemål	114
6.1.3	Andre forhold	117
6.1.4	Samlet vurdering	118
6.2	Kriterier for seponering hos ældre patienter	118
6.2.1	Sundhedsøkonomi	120
7.	Opdatering	120
8.	Referencer	121
9.	Sammensætning af fagudvalg	128
10.	Versionslog	129
11.	Bilag	130
	Bilag 1: Implementering og opfølgning af behandlingsvejledningen	130
	Bilag 2: Søgestreng	131
	Bilag 3: Prismadiagrammer	162



Bilag 4: Analyseresultater.....	166
NMA med indbyrdes sammenligninger af GLP-1RA.....	166
NMA med indbyrdes sammenligninger af SGLT-2-hæmmer	174
NMA med indbyrdes sammenligninger mellem klasser.....	180
Følsomhedsanalyser med sammenligning af GLP-1RA og SGLT-2- hæmmere (MACE)	186
Bilag 5: Klinisk sammenligningsgrundlag.....	187
Bilag 6: AMSTAR-vurdering	189



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
GLP-1:	Glukagonlignende-peptid-1
GLP-1RA:	GLP-1-receptoragonister
GRADE	System til at vurdere evidens (<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. hjerteinsufficiens
IRF:	Indsatser for rationel farmakoterapi (under Sundhedsstyrelsen)
MACE:	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<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

Behandlingsvejledningen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende type 2-diabetes, fordi Medicinrådet den 23. oktober 2019 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende farmakologisk blodsukkersænkende behandling af type 2-diabetes hos patienter over 18 år, som behandles i hospitalsregi eller i almen praksis.

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at give evidensbaserede og praksisnære anbefalinger for valg af lægemiddel som tillæg til metformin til relevante subgrupper af patienter, hvor der efter Medicinrådets opfattelse er behov for at afklare, om der er klinisk betydende forskelle i effekt og sikkerhed af lægemidlerne og/eller behov for mere konsensus imellem de eksisterende anbefalinger. Medicinrådets behandlingsvejledning skal dermed ses som et supplement til de eksisterende danske behandlingsvejledninger fra de lægefaglige selskaber; Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) [1] og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) [2] samt Sundhedsstyrelsens Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) [3].

De seneste års introduktion af særligt sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-hæmmere og *glucagon-like peptide-1-receptoragonisterne* (GLP-1RA) har vist organbeskyttende effekter i forhold til både nyre- og hjertekarsygdom, som rækker ud over de glykæmiske effekter. Disse lægemidler indtager derfor en særlig plads til patienter med manifest kardiovaskulær sygdom eller nyresygdom i både danske og internationale guidelines og anbefales uafhængigt af HbA1c til disse særlige grupper [1,2,4,5].

Det er derimod mere usikkert, hvilken plads disse lægemidler har i behandlingen af patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer eller hos patienter med meget høj risiko for (men ikke erkendt) hjertekarsygdom. Samtidig har Medicinrådet fundet det relevant at belyse, hvilke lægemidler der skal anvendes til ældre patienter (> 75 år) eller patienter med langvarig diabetes (> 20 år), da disse patienter typisk er mindre repræsenteret i de kliniske endepunktsstudier. Endelig har Medicinrådet fundet det relevant at belyse, om der er lægemidler, der har særlige fordele eller ulemper hos patienter med svær overvægt (BMI > 30), da denne patientgruppe udgør en betragtelig del af type 2-diabetespopulationen.

På denne baggrund har Medicinrådet formuleret fire overordnede kliniske spørgsmål, som vil blive belyst i behandlingsvejledningen. De præspecificerede subgrupper for hvert spørgsmål fremgår af Tabel 2.1.

Sammenligning inden for lægemiddelklassen

1. Er der klinisk relevante forskelle mellem (GLP-1RA)?
2. Er der klinisk relevante forskelle mellem SGLT-2-hæmmerne?
3. Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?



Sammenligning imellem lægemiddelklasser

4. Er der klinisk relevante forskelle mellem antidiabetika på klasseniveau mellem sulfonylurinstoffer (SU), dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-hæmmere, GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere)?

Lægemedler inden for klasserne af SU-stoffer og DPP4-hæmmere bliver ikke sammenlignet inden for klassen, da der er konsensus om IRF's vurdering heraf fra august 2020 [3].

Basalinsuliner indgår ikke i sammenligningen imellem lægemiddelklasserne, da der er konsensus om, at insulin først skal anvendes, når de øvrige behandlingsmuligheder er utilstrækkelige [1,6].

Tablet 2.1 Subgrupper for hvert af de fire kliniske spørgsmål

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

Symboler: + undersøges, ÷ undersøges ikke.



Økonomiske overvejelser

I tilfælde af, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem to eller flere lægemidler hos en given patientpopulation, vil lægemidlerne blive betragtet som klinisk ligestillede. Medicinrådet vil her, som udgangspunkt, anbefale regionerne at anvende det/de billigste præparater ud fra gældende priser i primærsektoren, da stort set hele forbruget af diabetesmedicin anvendes uden for sygehusene. I praksis implementeres det økonomiske aspekt i primærsektoren via regionernes basislister for lægemiddelvalg.

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 lægemiddeldomkostninger ved at undgå en given hændelse, og inddrage dette i Medicinrådets anbefaling af lægemiddelrækkefølgen.

Herudover vil Medicinrådet belyse særlig forhold vedr.:

- Skift eller tillæg af endnu et lægemiddel (to-stof- vs. tre-stofbehandling)
- Kriterier for seponering hos ældre patienter.

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.

Pr. 1. januar 2019 var ca. 280.000 personer i Danmark diagnosticeret med diabetes, hvoraf 252.000 havde type 2-diabetes. Heraf var mindst 225.000 i behandling med et eller flere antidiabetika. Komplexerede patienter henvises til ambulans behandling i regi af sygehus/diabetescenter. De fleste patienter behandles udelukkende i almen praksis. Det er derfor vigtigt, at Medicinrådet og regionerne er særligt opmærksomme på, at Medicinrådets behandlingsvejledning implementeres i almen praksis, herunder regionernes basislister til almen praksis. Fagudvalgets overvejelser ift. implementering kan ses i Bilag 1.



3.2 Behandling af type 2-diabetes

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

Den farmakologiske behandling omfatter blodsukkersænkende, lipidsænkende, blodtryksænkende og evt. antitrombotisk behandling. Type 2-diabetes har ofte et progredierende forløb med tiltagende svigtende betacellefunktion, og livsstilsændringer er for mange svære at fastholde livslangt. En dansk opgørelse viser, at en tredjedel af alle patienter med type 2-diabetes var dysregulerede per 1. januar 2017 (HbA1c \geq 58 mmol/mol) [7]. Derfor vil man typisk opleve, at patienterne over tid har et tiltagende behov for behandling med flere lægemidler (polyfarmaci). Det er derfor ikke ualmindeligt, at patienter tager 4-6 lægemidler for deres diabetes alene, hvoraf 1-3 lægemidler vil være blodsukkersænkende. I et dansk studie fra 2017 var godt halvdelen af patienterne i almen praksis i behandling med kun 1 antidiabetikum, ca. 23 % med 2 antidiabetika og 6,2 % med 3 antidiabetika. Ca. 20 % var i behandling med insulin [8]. I en hospitalspopulation, som rummer de mest komplicerede patienter, er tallet væsentligt højere.

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.

Tabel 3.1 Vejledende mål for HbA1c fra DES/DSAM's behandlingsvejledning [9]

HbA1c	Population
\leq 48 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 mmol/mol	Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes overfor risikoen for mikrovaskulære komplikationer.
\leq 58 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 oversigt over de i Danmark markedsførte antidiabetika til behandling af type 2-diabetes opdelt på klasseniveau. Lægemidler markeret med *kursiv* indgår ikke i Medicinrådets evidensgennemgang og efterfølgende anbefaling, da IRF i Den Nationale Rekommandationsliste har vurderet, at de er ringere end andre lægemidler inden for samme klasse, eller fordi der er konsensus i de danske behandlingsvejledninger om, at lægemidlerne ikke er anbefalet [3]. Lixisenatid indgik i Medicinrådets protokol, men er efterfølgende afregistreret fra det danske marked og er derfor ikke omfattet af listen nedenfor.

Tabel 3.2 Oversigt over markedsførte antidiabetika i Danmark per 1. oktober 2021 (medicinpriser.dk)

Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Kombination med metformin / kombination med andre (A10BD)
Metformin			
Sulfonylurinstoffer (SU-stoffer) (A10BB)			
<i>Glibenclamid</i> ¹	Hexaglucon	Oral	-
Gliclazid	Diamicron Uno, Glizar	Oral	-
<i>Glipizid</i> ²	Minodiab	Oral	-
Glimepirid	Amaryl	Oral	-
A10BX			
Repaglinid ³	Novonorm	Oral	-
DPP4-hæmmere (A10BH)			
Alogliptin	Vipidia	Oral	Vipdomet
Linagliptin	Trajenta	Oral	Jentadueto Glyxambi (empagliflozin)
Saxagliptin	Onglyza	Oral	Komboglyze Qtern (dapagliflozin)
Sitagliptin	Januvia, Xelevia	Oral	Janumet, Velmetia Steglujan (ertugliflozin)
<i>Vildagliptin</i> ⁴	Galvus, Jaira	Oral	Eucreas, Icandra, Zomarist
SGLT-2-hæmmere (A10BK)			
Canagliflozin	Invokana	Oral	Vokanamet



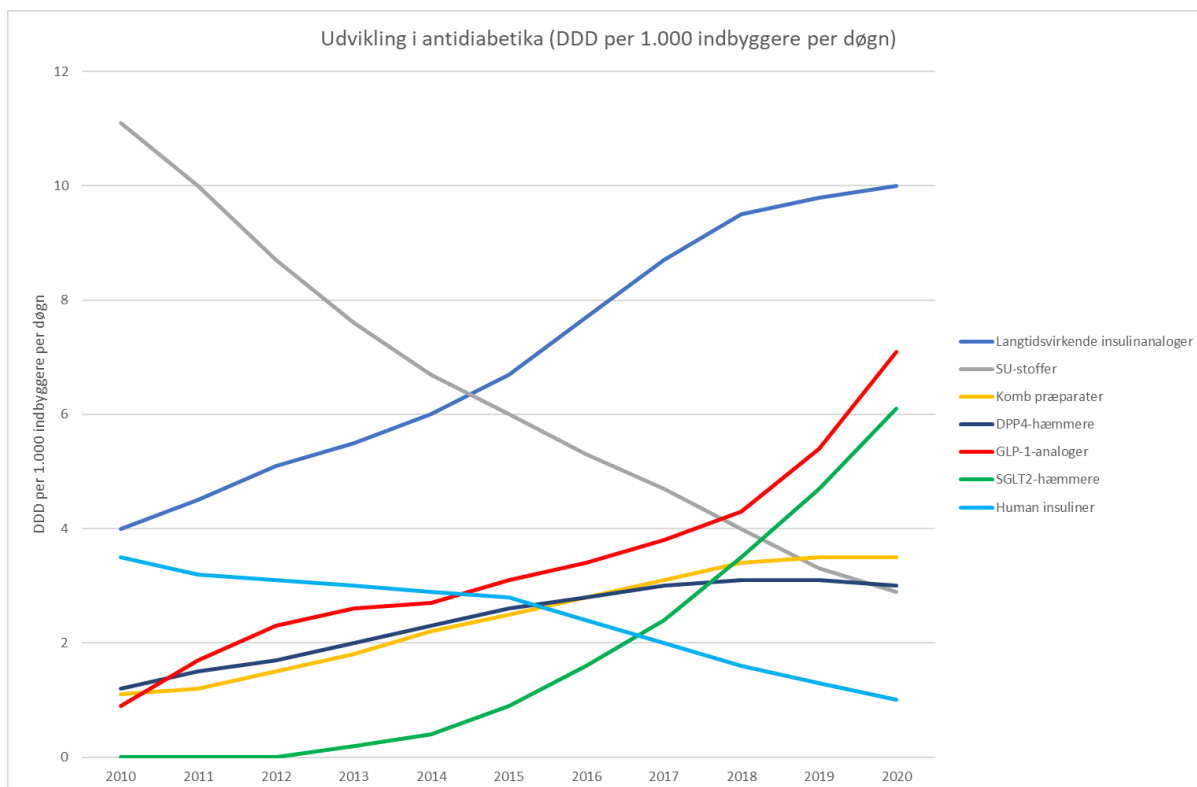
Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Kombination med metformin / kombination med andre (A10BD)
Dapagliflozin	Forxiga	Oral	Xigduo Qtern (saxagliptin)
Empagliflozin	Jardiance	Oral	Synjardy Glyxambi (linagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro	Oral	Segluromet Steglujan (sitagliptin)
GLP-1-receptoragonister (GLP-1RA) (A10BJ)			
Dulaglutid	Trulicity	Injektion (ugentlig)	-
Exenatid	Byetta	Injektion (daglig)	-
	Bydureon	Injektion (ugentlig)	
Liraglutid	Victoza	Injektion (daglig)	-
Semaglutid	Ozempic	Injektion (ugentlig)	-
	Rybelsus	Oral (daglig)	
Glitazoner			
Pioglitazon ³	Actos	Oral	-
Basalinsuliner (middel/langtidsvirkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger)			
Insulin human	Humulin NPH	Injektion	-
	Insulatard		
Insulin degludec	Tresiba	Injektion	Xultophy (liraglutid)
Insulin detemir	Levemir	injektion	-
Insulin glargin	Abasaglar	Injektion	Suliqua (lixisenatid)
	Lantus		
	Semglee		
	Toujeo		

1. Glibenclamid: Potentielt større risiko for mortalitet end andre SU [3].
2. Glipizid: Klinisk relevant større risiko for hypoglykæmi end andre SU [3].
3. Pioglitazon og repaglinid: Ikke anbefalet i de danske behandlingsvejledninger [1,3].
4. Vildagliptin: Ingen kardiovaskulære endepunktstudier [3].



Udvikling i lægemiddelforbruget

Figur 1 nedenfor viser, hvordan forbruget af de forskellige lægemiddelklasser har udviklet sig de seneste 10 år. Forbruget af SU-stoffer er faldet markant, i takt med at der er kommet nye antidiabetika på markedet. De seneste år ses en kraftig stigning i forbruget af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere, mens forbruget af DPP4-hæmmere og kombinationer heraf er stagneret. Inden for klassen af basalinsuliner bliver forbruget af humaninsulin erstattet af de langtidsvirkende insulinanaloger.



Figur 1. Udvikling i forbruget af antidiabetika typisk anvendt til type 2-diabetes. Udvikling i forbruget af antidiabetika fra 2000 til 2020 i definerede døgndoser DDD per 1.000 indbyggere per døgn. Bemærk, at forbruget af basalinsuliner (human insuliner og langtidsvirkende insulinanaloger) dækker både type 1- og 2-diabetes (kilde: medstat.dk).

4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 9. december 2020.



4.1 Kliniske spørgsmål

Medicinerådet 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. De kliniske spørgsmål er således 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 Medicinerådet 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.

Medicinerådets 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 punktestimatet for de absolutte forskelle.

For hvert effektmål har Medicinerådet 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 er uddybet i protokollen.

4.1.1 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Søgning på systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Medicinerådet har for de fire kliniske spørgsmål udført en samlet, systematisk litteratursøgning efter systematiske reviews (oversigtsartikler) og metaanalyser i de tre databaser Cochrane, MEDLINE og EMBASE (søgedato den 18. december 2020). I denne søgning blev der fundet flere systematiske oversigtsartikler, som dækker litteraturen for et eller flere af de kliniske spørgsmål 1, 2 og 4. Efterfølgende fik Medicinerådet kendskab til en nyere og mere omfattende netværksmetaanalyse (NMA) af Palmer et al., som dækker litteraturen for flere af de kritiske og vigtige effektmål frem til august 2020 [10]. Denne blev derfor inkluderet. Herudover blev der i denne søgning fundet yderligere NMA, som dækker et eller flere af de vigtige effektmål. Disse er beskrevet i resultatafsnittene for hvert klinisk spørgsmål (afsnit 5.1, 5.2 og 5.4).

For klinisk spørgsmål 3 (basalinsulinerne) blev der fundet flere metaanalyser, som dækker litteraturen frem til juli 2017. Disse er ligeledes beskrevet i resultatafsnittet (afsnit 5.3).

Søgning på randomiserede studier

På baggrund af de udvalgte systematiske oversigtsartikler blev der efterfølgende foretaget to søgninger efter nyere randomiserede studier (RCT's) i de samme databaser. For klinisk spørgsmål 1, 2 og 4 blev der søgt samlet efter RCT's publiceret i perioden fra



den 1. januar 2020 til den 23. februar 2021. For klinisk spørgsmål 3 (basalinsulinerne) blev der den 7. maj 2021 søgt efter RCT's for NPH insulin (fra januar 2018) og insulinanaloger (fra oktober 2019). De udvalgte studier er ligeledes beskrevet i afsnit 5.1-5.4.

Endelig blev der foretaget en systematisk litteratursøgning (den 7. juni 2021) efter studier, som undersøger subgrupperne "ældre patienter over 75 år eller diabetes varighed over 20 år, overvægtige med BMI over 30 samt patienter med svær insulinresistens".

Detaljer for litteratursøgningen kan ses i bilag 2.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet iht. kriterierne (herunder PICO) i protokollen. To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldttekstniveau.

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 udvalgte NMA, systematiske oversigtsartikler eller RCT's blev ekstraheret uafhængigt af to personer.

4.1.3 Dataanalyse

Medicinerådet har, i de tilfælde hvor der er fundet egnede NMA af høj kvalitet, som kan belyse de kliniske spørgsmål, anvendt effektestimaterne herfra. I de tilfælde, hvor der ikke er egnede effektestimater, har Medicinerådet udarbejdet egne NMA, når det har været relevant og muligt at gennemføre. Hvis ikke er resultaterne fra de enkelte studier beskrevet deskriptivt.

Udførte NMA

Medicinerådet har for både klinisk spørgsmål 1 og 2 (sammenligning inden for klasserne af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmerne) og klinisk spørgsmål 4 (forskelle mellem klasserne) udarbejdet egne NMA'er for de kritiske kliniske endepunkter: Mortalitet, kardiovaskulære hændelser (MACE), indlæggelse for hjertesvigt, nyresygdom samt for det vigtige effektmål 'behandlingsophør pga. bivirkninger'.

NMA'en af Palmer et al indeholder ganske vist effektestimater for effektmålene mortalitet og HHF, men da de inkluderer studier med GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere, som, Medicinerådet vurderer, ikke er ligestillet med andre lægemidler inden for samme klasse, har Medicinerådet også udarbejdet egne NMA for de to effektmål.



I Medicinrådets NMA'er blev lægemidlerne sammenlignet indirekte via studiernes placeboarm. Odds ratioer (OR) og konfidensintervaller for de parvise sammenligninger af lægemidlerne og placebo blev estimeret i en *fixed effects* NMA.

Beregning af absolutte forskelle

For totalpopulationen er den absolutte risikoreduktion beregnet ud fra OR for hver lægemiddelsammenligning og medianrisikoen i placeboarmene. Disse tal er således baseret på studiernes faktiske opfølgningstid.

For subgrupperne med forskellige risikoniveauer for hjertekar- og nyresygdom blev den absolutte risikoreduktion efter 5 år beregnet for hver subgruppe på baggrund af OR for hver sammenligning og 5-års risikoen ved baseline for hver subgruppe, som beskrevet i Palmer et al. For effektmålet 'behandlingsophør pga. bivirkninger' blev relativ risiko (RR) anvendt i stedet for OR.

For det kombinerede nyreendepunkt er den absolutte forskel for subgrupperne ikke estimeret, da det ikke har været muligt at finde et validt estimat for patienternes baselinerisiko. Som supplement til vurderingen har Medicinrådet derfor beregnet en 5-års rate for nyreendepunktet i den totale population. Denne beregning er baseret på medianrisikoen i placeboarmene og HR for de parvise sammenligninger, under antagelse om en konstant rate/exponential-fordeling.

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. 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

Ved statistisk signifikante og samtidigt klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne inden for samme klasse vil den kliniske vurdering blive suppleret med en sundhedsøkonomisk beregning.

4.3 Øvrige forhold med relevans for behandlingen

Medicinerådet har i afsnit 6.1 forholdt sig til valg af lægemiddel hos patienter, der i forvejen er i behandling med ét eller flere antidiabetika, og hvor den behandlede læge har vurderet, at der er behov for skifte til et andet lægemiddel eller tillægge ét til behandlingen. Dette er baseret på systematiske reviews af to-stof- vs. tre-stofbehandling, som blev identificeret i den samlede systematiske litteratursøgning for alle kliniske spørgsmål.

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

5. Resultater

I de følgende afsnit beskriver Medicinerådet for hvert af de fire kliniske 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 Medicinerådet vurderer har betydning for valget imellem lægemidlerne.

Medicinerådet 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 væggtab på 0,5 kg, 1 eller 5 kg over 5 år? Hvis der er statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, vil Medicinerådet vurdere om forskellen også er klinisk relevant. Der sker på baggrund af de grænser for mindste klinisk relevante forskelle, som Medicinerådet har defineret i protokollen.

5.1 Er der klinisk relevante forskelle mellem 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.

Intervention

Medicinrådets protokol omfatter fem GLP-1RA (dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid og semaglutid), der alle anvendes som subkutan (s.c.) injektion, enten 1-2 gange dagligt eller x 1 ugentligt. Semaglutid findes desuden i en oral formulering med dosering x 1 dagligt (se Tabel 3.2).

Effektmål

De kritiske effektmål defineret i protokollen er:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjerteinsufficiens (HHF)
- Nyresygdom (CKD).

Vigtige effektmål er:

- Vægtreduktion
- HbA1c
- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

5.1.1 Identificeret litteratur

I den systematiske litteratursøgning blev der ikke fundet NMA'er med indbyrdes sammenligning af de forskellige GLP-1RA for de fire kritiske endepunkter (mortalitet, MACE, HHF og CKD). Den nyeste og mest omfattende NMA af Palmer et al., som inkluderet litteratur frem til august 2020, blev anvendt som litteraturkilde til identifikation af de relevante RCT's, som efterfølgende indgår i Medicinrådets NMA'er af de kritiske effektmål [10].

For de vigtige effektmål HbA1c og vægt blev der fundet en enkelt relevant NMA af Nuhoho et al. [11] (Tabel 5.1), der inkluderer RCT's publiceret frem til den 2. januar 2019. Denne NMA indgår også i IRF's Nationale Rekommandationsliste for Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes fra 2020 [3]. Medicinrådet har på denne baggrund valgt at anvende denne NMA til at belyse de to vigtige effektmål og har derfor ikke inkluderet yderligere RCT's for disse effektmål.



For det vigtige effektmål 'bivirkningsrelateret behandlingsophør' blev der ikke fundet relevante NMA. Derfor blev der også udarbejdet NMA for dette effektmål ud fra de samme RCT's, som indgår for de kliniske endepunkter.

Søgning efter nyere RCT's (den 23. februar 2021) resulterede ikke i inklusion af yderligere studier. Medicinrådet har kendskab til et igangværende studie [SOUL], som skal belyse de potentielle kardiovaskulære effekter af oral semaglutid, men dette studie forventes først afsluttet i 2024.

Table 5.1 Systematiske reviews af GLP-1RA fundet i litteratursøgningen

Reference	Population	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Palmer 2021 [10]	Type 2-diabetes	764	Mortalitet HHF HbA1c Vægt Hypoglykæmi Livskvalitet	GRADE anvendt (Høj kvalitet vurderet med AMSTAR 2)
Nuhoho 2019 [11]	Type 2-diabetes	27	HbA1c Vægt	Anvendt PRISMA-guidelines

5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Studier identificeret fra Palmer et al.

NMA'en af Palmer et al. [10] inkluderer seks RCT's med rapportering af endepunkterne: mortalitet, MACE, HHF og CKD hos patienter med type 2-diabetes. Herunder ELIXA studiet af lixisenatid [12], som Medicinrådet har ekskluderet, da lixisenatid ikke længere er markedsført i Danmark. Nedenstående Tabel 5.2 angiver de fem kliniske endepunktstudier, der indgår i Medicinrådets NMA for GLP-1RA. Der blev ikke identificeret kliniske endepunktstudier for exenatid BID (dosering x 2 dagligt), der belyser de kritiske effektmål.

Table 5.2 Oversigt over studier inkluderet i Medicinrådets NMA.

Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsygdom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
EXSCEL [13,14]	73 %	Exenatid 2 mg x 1 ugentligt	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	38



Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsydom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
LEADER [15]	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 [16]	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 [17]	31,5 %	Dulaglutid 1,5 mg x 1 ugentligt	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	65
SUSTAIN-6 [18]	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

Risikofaktorer

EXSCEL-studiet (exenatid QW) inkluderede både patienter med og uden hjertekarsydom, men der var ingen specifikke kriterier for kardiovaskulære risikofaktorer for deltagere uden erkendt hjertekarsydom [13].

Deltagere uden erkendt hjertekarsydom 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 [15,16,18]:

- 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 hjertekarsydom personer over 55 år med minimum en af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom: -anamnese med iskæmisk hjertesygdom baseret på stress-test eller billeddiagnostik (minimum 50 % karstenose svarende til kranspulsårer, karotidkar eller underkølede arterier) [17]:

- 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.

Andelen af patienter med erkendt hjertekarsygdom er ensartede i studierne af exenatid QW, liraglutid, semaglutid s.c. og oral semaglutid (73-85 %) [13,15,16,18]. 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 underkølede arterier) [17]. Disse karakteristika blev klassificeret som erkendt hjertesygdom i studierne for de øvrige lægemidler. På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at forskellene i andel patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom mellem REWIND og de øvrige studier er mindre, end det umiddelbart ser ud til. Opfølgningstiderne varierede betragteligt mellem studier fra 16 måneder i PIONEER-6 (semaglutid oral) til 65 måneder i REWIND (dulaglutid) [16,17].

Dosis i studierne sammenholdt med dansk klinisk praksis

Tabel 5.3 viser en oversigt over godkendte doser (produktresumé [19–24]) 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	Måldosis i de kliniske endepunktstudier	Forbrug af de forskellige doser i dansk klinisk praksis*
Dulaglutid [19]	0,75 mg / 1,5 mg x 1 ugentligt	1,5 mg x 1 ugentligt	3 % / 97 %
Exenatid QW [20]	2 mg x 1 ugentligt	2 mg x 1 ugentligt	100 %
Exenatid BID [21]	10 mikrg x 2 daglig	Ikke undersøgt	75 %
Liraglutid [22]	1,2 mg / 1,8 mg x 1 dagligt	1,8 mg x 1 dagligt	∅
Semaglutid (s.c) [23]	0,5 mg / 1 mg ugentligt	0,5 mg / 1 mg ugentligt	38 % / 62 %
Semaglutid (oral) [24]	7 mg / 14 mg x 1 dagligt	14 mg x 1 dagligt	78 % / 22 %

*Kilde: Forbrugstal fra Medstat.dk fra 2020. Antal pakninger.

∅ Liraglutid (Victoza) findes kun i én styrke (6 mg/ml) til flergangsbrug, så fordelingen på forskellige doser kan ikke estimeres.



På baggrund af forbrugsdata vurderes de inkluderede dosisregimer i de forskellige studier at være klinisk relevante. Fagudvalget vurderer dog, at der i klinisk praksis i betydelig grad anvendes oral semaglutid i en dosis på 7 mg (grundet gastrointestinale bivirkninger ved behandling med 14 mg), hvilket også understøttes af forbrugdata for dette præparat.

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 kompliance svarende til 82 % af follow-up-perioden [17].

I EXSCEL-studiet, hvor deltagerne blev randomiseret 1:1 til exenatide 2 mg eller placebo, blev den tilsvarende compliance i den aktivt behandlede gruppe angivet til at være 76 % [13,14].

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 kompliance svarende til 84 % af follow-up-perioden [15].

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 kompliance 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 [18].

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 [16].

NMA af Nuhoho et al.

NMA af Nuhoho et al sammenlignede effekten af oral semaglutid med de øvrige markedsførte GLP-RA'er på baggrund af 27 RCT's af 22-30 ugers varighed. Heri indgik også exenatid BID (ingen kliniske endepunktsstudier), liraglutid og semaglutid s.c. i submaksimal dosering. Kun studier med tillæg af GLP-1RA til baggrundsbehandling bestående af et til to øvrige orale glukosesænkende lægemidler blev inkluderet i analysen for på den måde at begrænse variabiliteten mellem studiepopulationerne. Metformin var en del af baggrundsbehandlingen hos langt størstedelen af patienterne i de inkluderede studier [11].



5.1.3 Evidensens kvalitet

NMA'en af Palmer et al. er udarbejdet efter GRADE-metoden og blev vurderet med AMSTAR til at være af høj kvalitet (se Bilag 6) [10]. Palmer et al. vurderede, at de inkluderede studier var forbundet med lav risiko for bias og deraf har en høj kvalitet. Da de kliniske endepunktsstudier generelt ikke inkluderer patienter med lav kardiovaskulær risiko, har forfatterne specifikt nedgraderet evidensen med ét niveau for *indirectness* for patientgruppen med 'very low risk' (svarende til patienter uden komorbiditet eller særlige risikofaktorer, jf. Tabel 5.4) [10].

Medicinerådet er enige i denne vurdering. Da Medicinerådets egen NMA er baseret på de samme studier, bliver kvaliteten af evidensen derfor foreløbigt høj for subgrupperne med hhv. meget høj risiko for hjertekarsygdom og erkendt hjertekar- og/eller nyresygdom og moderat for subgruppen 'patienter uden komorbiditet eller særlige risikofaktorer'.

På baggrund af de relative effektestimater fra Medicinerådets egen NMA (bilag 4), vurderer Medicinerådet, at der for følgende sammenligninger er grundlag for at nedgradere evidensens kvalitet med yderligere et niveau pga. upræcist estimat (*imprecision*), hvormed disse bliver af hhv. moderat og lav kvalitet.

Mortalitet: oral eller s.c. semaglutid vs. andre GLP-1RA
MACE: oral semaglutid vs. andre GLP-1RA
HHF: oral eller s.c. semaglutid vs. andre GLP-1RA
Nyresygdom: s.c. semaglutid vs. andre GLP-1RA
Bivirkninger: oral vs. s.c. semaglutid
oral semaglutid vs. exenatid QW
s.c. semaglutid vs. exenatid QW

Nuhoho et al. , som blev anvendt til at belyse effektmålene HbA1c og vægt, er udarbejdet i henhold til PRISMA-guidelines, og ifølge forfatterne, i overensstemmelse med retningslinjer fra NICE og Cochrane [10,11]. Forhold vedr. litteratursøgning om udførte analyser er umiddelbart af høj kvalitet. Det fremgår af artiklen, at studierne var forbundet med lav risiko for bias, men det fremgår ikke, hvilket redskab der er anvendt hertil [10].

5.1.4 Dataanalyse

Medicinerådet har belyst de kritiske effektmål: mortalitet, MACE, HHF og nyresygdom i en NMA, hvor de forskellige GLP-1RA sammenlignes indirekte via studierne placeboarme. De fem relevante kliniske kardiovaskulære endepunktsstudier (se afsnit 5.2.1 ovenfor) muliggør ikke en skarp opdeling mellem patienter med lav og meget lav kardiovaskulær risiko.

De absolutte risikoreduktioner blev udregnet på baggrund af risikostratificeringen i Palmer et al. som anført i nedenstående tabel (Tabel 5.4). Medicinerådet har her 'oversat'



very low risk til 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' og low risk til 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' Palmer opdele disse to populationer efter antallet af kardiovaskulære risikofaktorer ($<$ eller ≥ 3) [10]. Baselineisiko blev afledt fra the RECODE risk calculator (<https://sanjaybasu.shinyapps.io/recode/>), der inkluderer mandligt køn, høj alder, forhøjet blodtryk, blodlipider og HbA1c trods behandling, samt mikroalbuminuri. Medicinrådet har med udgangspunkt heri præciseret patientgruppen med meget høj risiko for hjertekarsygdom som patienter med mikroalbuminuri (> 30 mg/g) eller mindst tre af følgende risikofaktorer:

- 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.

Tabel 5.4 Risikostratificeringer som defineret i Palmer et al. [10]

Baselineisiko i Palmer [10]	Definition i Palmer	Subgruppe defineret af Medicinrådet
Meget lav	No or few (<3) cardiovascular risk factors	Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer
Lav	Three or more cardiovascular risk factors	Patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom
Moderat	Cardiovascular disease	Patienter med erkendt hjertekarsygdom
Høj	Chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate 45-75 mL/min per 1.73 m ² with albuminuria >300 mg/g (30 mg/mmol) or estimated glomerular filtration rate 15-45 mL/min per 1.73 m	Patienter med erkendt nyresygdom
Meget høj	Cardiovascular disease and chronic kidney disease	Er ikke defineret som en selvstændig subgruppe

5.1.5 Resultater pr. effektmål

I det følgende præsenteres resultaterne for de absolutte forskelle mellem lægemiddelklasserne. Beregningerne er baseret på de relative forskelle i bilag 4.



Mortalitet (kritisk)

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

Totalpopulationen

Behandling med exenatid QW, liraglutid eller oral semaglutid medførte statistisk signifikant reduceret mortalitet sammenlignet med placebo (Tabel 5.5).

Sammenligningerne mellem de enkelte GLP-1RA viste statistisk signifikant effekt af oral semaglutid ift. de andre GLP-1RA fraset liraglutid, hvor den estimerede forskel ikke var statistisk signifikant. I PIONEER-6-studiet af oral semaglutid var mortalitet dog kun inkluderet som et eksplorativt sekundært endepunkt, og der blev ikke observeret statistisk signifikant effekt på det primære endepunkt (MACE). Samtidig fremgår det af produktresuméet for oral semaglutid, at eksponering (plasmakoncentration i steady-state) efter oral semaglutid 14 mg x 1 dagligt kan sammenlignes med den tilsvarende for s.c. semaglutid 0,5 mg x 1 ugentligt [24]. I SUSTAIN-6-studiet med semaglutid 0,5 mg / 1,0 mg x 1 ugentligt blev der ikke observeret effekt på mortalitet sammenlignet med placebo, og således er den observerede ganske betydelige effekt af oral semaglutid på mortalitet umiddelbart paradoks set ud fra en klassisk *exposure-response* sammenhæng [18]. Desuden er den anvendte dosis i dansk klinisk praksis for oral semaglutid ofte lavere end i studiet (anslået 7 mg anvendt til ≈ 80 % af patienterne i Danmark 2020, mens ca. 80 % i studiet nåede måldosis på 14 mg), da en stor del af patienterne ikke kan behandles med 14 mg som følge af bivirkninger.

Tabel 5.5 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet for totalpopulationen

Intervention						
Dulaglutid	Dulaglutid					
Exenatid QW	-0,23 %	Exenatid QW				
Liraglutid	-0,40 %	-0,17 %	Liraglutid			
Semaglutid s.c.	1,03 %	1,26 %	1,43 %	Semaglutid s.c.		
Semaglutid oral	-2,98 %*	-2,75 %*	-2,57 %	-4,01 %*	Semaglutid oral	
Placebo	0,77 %	1,00 %*	1,18 %*	-0,26 %	3,75 %*	

Sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Nederste række viser forskel mellem placebo og hvert enkelt lægemiddel.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion ift. placebo. Grøn: Klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer

Subgruppeanalyser for 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' (defineret som patienter med < 3 kardiovaskulære risikofaktorer i Palmer et al. [10]) viste statistisk signifikant effekt af oral semaglutid sammenlignet med dulaglutid, exenatid QW og s.c. semaglutid, men forskellen oversteg kun grænsen for klinisk relevant forskel på >1 %-point sammenlignet med s.c. semaglutid (Tabel 5.6).



Tabel 5.6 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet for patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer omregnet til 5-års risiko

Intervention				
Dulaglutid	Dulaglutid			
Exenatid QW	-0,05 %	Exenatid QW		
Liraglutid	-0,11 %	-0,05 %	Liraglutid	
Semaglutid s.c.	0,29 %	0,35 %	0,39 %	Semaglutid s.c.
Semaglutid oral	-0,78 %*	-0,72 %*	-0,67 %	-1,05 %*

Sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Statistisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel.

Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 20 per 1000 svarende til 2 %.

Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom

Subgrubeanalyse for 'Patienter med meget høj risiko for hjertekarsygdom', defineret som patienter med tre eller flere kardiovaskulære risikofaktorer, viste, at den estimerede effekt af oral semaglutid var både statistisk signifikant og klinisk relevant sammenlignet med præparaterne dulaglutid, exenatid QW og semaglutid s.c. (Tabel 5.7).

Tabel 5.7 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet for patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom omregnet til 5-års risiko

Intervention				
Dulaglutid	Dulaglutid			
Exenatid QW	-0,18 %	Exenatid QW		
Liraglutid	-0,35 %	-0,17 %	Liraglutid	
Semaglutid s.c.	0,95 %	1,16 %	1,30 %	Semaglutid s.c.
Semaglutid oral	-2,66 %*	-2,46 %*	-2,29 %	-3,57 %*

Sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Statistisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel.

Baseline 5-årsrisiko for den aktuelle population er estimeret til 70 per 1000 svarende til 7 %.

Patienter med erkendt hjertesygdom og/eller nyresygdom

I subgrupperne af patienter med erkendt hjertesygdom, erkendt nyresygdom eller kombinationen af disse er der samme tendens, herunder øget effektforskelle mellem oral semaglutid og dulaglutid, exenatid QW samt s.c. semaglutid i takt med stigende risikoprofil. I risikogruppen af patienter med både erkendt hjertesygdom og nyresygdom var effekten af oral semaglutid på mortalitet således i niveauet -11,75 %-point [-18,39; -1,83] til -8,43 %-point [-13,88; -0,36] sammenlignet med de tre andre GLP-1RA. I denne risikogruppe var baseline 5 års risikoen for mortalitet estimeret til 265 per 1000 svarende til 26,5 %.



MACE (kritisk)

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

Totalpopulationen

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

Behandling med dulaglutid, liraglutid eller s.c. semaglutid medførte statistisk signifikante reduktioner i forekomst af MACE sammenlignet med placebo (Tabel 5.8).

Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle ved den indbyrdes sammenligning mellem de fem forskellige GLP-1RA-præparater.

Tabel 5.8 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE for totalpopulationen

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Exenatid QW	0,45 %	Exenatid QW			
Liraglutid	-0,27 %	-0,72 %	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	-1,81 %	-2,26 %	-1,54 %	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	-0,97 %	-1,42 %	-0,71 %	0,84 %	Semaglutid oral
Placebo	1,28 %*	0,83 %	1,55 %*	3,09 %*	2,25 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i interventionen anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Medicinerådets beregninger af absolutte forskelle i subgruppeanalyserne for MACE tager udgangspunkt i patienternes baselinerisiko for non-fatal AMI eller non-fatal apopleksi, som er anvendt i Palmer et al. [10], da det ikke har været muligt udarbejde valide estimater for baseline 5-års risiko for det kombinerede endepunkt MACE, der, udover de to nævnte hændelser, også omfatter kardiovaskulært betinget død. Det medfører en risiko for, at de beregnede absolutte forskelle for subpopulationerne kan være understimeret, hvilket der bør tages højde for i fortolkningen af resultaterne. Uanset dette er der ingen statistisk signifikante forskelle i MACE mellem de fem GLP-1RA'er.

De absolutte forskelle for 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' er vist i Tabel 5.9, og de absolutte forskelle for 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' er vist i (Tabel 5.10).



Tabel 5.9 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE for patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer omregnet til 5-års risiko

Intervention	
Dulaglutid	Dulaglutid
Exenatid QW	0,11 % Exenatid QW
Liraglutid	-0,08 % -0,19 % Liraglutid
Semaglutid s.c.	-0,47 % -0,60 % -0,41 % Semaglutid s.c.
Semaglutid oral	-0,26 % -0,38 % -0,18 % 0,21 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 30 per 1000 svarende til 3 %.

Tabel 5.10 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE for patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom omregnet til 5-års risiko

Intervention	
Dulaglutid	Dulaglutid
Exenatid QW	0,20 % Exenatid QW
Liraglutid	-0,15 % -0,36 % Liraglutid
Semaglutid s.c.	-0,89 % -1,13 % -0,77 % Semaglutid s.c.
Semaglutid oral	-0,49 % -0,72 % -0,34 % 0,40 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 58 per 1000 svarende til 5,8 %.

Patienter med erkendt hjertesygdom, erkendt nyresygdom eller kombination af disse
Analyserne i subgrupperne med erkendt hjertesygdom, erkendt nyresygdom eller kombinationen viste generelt en tendens til numerisk tiltagende effektforskelle i takt med stigende risikoprofil, men ingen af sammenligningerne i disse subgrupper nåede statistisk signifikans.

Hjerteinsufficiens – indlæggelse (kritisk)

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

Totalpopulationen

Der var ingen statistisk signifikante forskelle i forekomst i indlæggelseskrævende HF ved sammenligninger mellem hver enkelt af de fem GLP-1RA og placebo, mens der ej heller blev fundet statistisk signifikante forskelle ved den indbyrdes sammenligning mellem de forskellige GLP-1RA-præparater (Tabel 5.11).



Tabel 5.11 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for hjerteinsufficiens – indlæggelse for totalpopulationen

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Exenatid QW	0,04 %	Exenatid QW			
Liraglutid	-0,21 %	-0,25 %	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	0,49 %	0,46 %	0,71 %	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	-0,21 %	-0,25 %	-0,00 %	-0,71 %	Semaglutid oral
Placebo	0,19 %	0,15 %	0,40 %	-0,31 %	-0,40 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgrubeanalyser viste ingen statistisk signifikante effektforskelle mellem de fem GLP-1RA'er for subgruppepopulationerne 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' (Tabel 5.12) og 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' (Tabel 5.13).

Desuden var der ej heller statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne i subgrupperne med erkendt hjertesygdom, erkendt nyresygdom eller kombinationen af disse.

Tabel 5.12 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for hjerteinsufficiens – indlæggelse for patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer omregnet til 5 års risiko.

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Exenatid QW	0,00 %	Exenatid QW			
Liraglutid	-0,03 %	-0,04 %	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	0,08 %	0,07 %	0,11 %	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	-0,03 %	-0,04 %	0,00 %	-0,11 %	

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 5 per 1000 svarende til 0,5 %.



Tabel 5.13 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for hjerteinsufficiens – indlæggelse for patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom (ARR i %-point) omregnet til 5 års risiko

Intervention				
Dulaglutid	Dulaglutid			
Exenatid QW	0,03 %	Exenatid QW		
Liraglutid	-0,19 %	-0,22 %	Liraglutid	
Semaglutid s.c.	0,45 %	0,42 %	0,64 %	Semaglutid s.c.
Semaglutid oral	-0,19 %	-0,22 %	0,00 %	-0,64 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 30 per 1000 svarende til 3 %.

Nyresygdom (kritisk)

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

Totalpopulationen

Analysen af effekt på nyresygdom er baseret på nyreendepunkterne fra de relevante kliniske endepunktsstudier (REWIND, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN-6 [14,15,18,25]). Det har ikke været muligt at inkludere oral semaglutid i analysen for dette specifikke effektmål, idet PIONEER-6-studiet (semaglutid oral) ikke har opgjort data for et relevant og specificeret sammensat nyreendepunkt [16]. De anvendte nyreendepunkter var konsistente mellem studierne REWIND (dulaglutid), EXSCEL (exenatid QW), LEADER (liraglutid) og SUSTAIN-6 (semaglutid s.c.) med definitioner i form af nyopstået makroalbuminuri, reduktion i eGFR på 30-50 % eller vedvarende dialysebehov (desuden var nyrebetinget død en del af nyreendepunktet i EXSCEL og LEADER) [14,15,18,25].

Behandling med dulaglutid, liraglutid eller s.c. semaglutid medførte statistisk signifikante reduktioner i forekomst af det sammensatte nyreendepunkt sammenlignet med placebo,

Ved den indbyrdes sammenligning mellem GLP-1RA'erne blev der fundet statistisk signifikant reduceret forekomst af nyresygdom for s.c. semaglutid sammenlignet med exenatid QW (Tabel 5.14).



Tabel 5.14 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for nyresygd

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Exenatid QW	0,26 %	Exenatid QW			
Liraglutid	-0,43 %	-0,69 %	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	-1,62 %	-1,88 %*	-1,19 %	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	N/A	N/A	N/A	N/A	Semaglutid oral
Placebo	0,98 %*	0,72 %	1,41 %*	2,60 %*	N/A

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskel mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo.

Da det ikke har været muligt at estimere 5-års risikoen for nyreendepunktet i de forskellige subgrupper har Medicinrådet i stedet beregnet en 5-årsrate for totalpopulationen med henblik på at sammenholde denne med den fastsatte grænse for mindste klinisk relevante forskel (2 %-point ved 5 år). Nedenstående tabel viser, at forskellen mellem s.c. semaglutid og exenatid QW overstiger grænsen for klinisk relevans (Tabel 5.15).

Tabel 5.15 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for nyresygd omregnet til 5-års rate

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Exenatid QW	0,40 %	Exenatid QW			
Liraglutid	-0,82 %	-1,19 %	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	-2,50 %	-2,88 %*	-1,68 %	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	N/A	N/A	N/A	N/A	Semaglutid oral
Placebo	1,74 %*	1,39 %	2,56 %*	4,23 %*	N/A

Sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo. Grøn: Klinisk relevant forskel i forhold til aktiv komparator.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgrubeanalyser er ikke udført for dette effektmål, da det ikke har været praktisk muligt at lave et validt estimat for baselinerisikoen for det sammensatte nyreendepunkt i de forskellige risikogrupper.



HbA1C (vigtig)

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

Dette effektmål er belyst på baggrund af NMA af Nuho et al. [11], der sammenlignede effekten af oral semaglutid med de øvrige markedsførte GLP-1RA'er i tillæg til metformin. Heri indgik også exenatid BID (ingen kliniske endepunktsstudier), liraglutid og semaglutid s.c. i submaksimal dosering [11]. Effekt på HbA1c (%-point) af de forskellige GLP-1RA'er sammenlignet med placebo samt resultater for indbyrdes sammenligning af de forskellige præparater fremgår af Tabel 5.16.

Alle GLP-1RA'ere viste statistisk signifikante og klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo. De indbyrdes sammenligninger viste generelt lavest effekt af exenatid BID og størst effekt af semaglutid s.c. 1,0 mg. For sidstnævnte var forskellen klinisk relevant sammenlignet med exenatid BID og liraglutid 1,2 mg, men ikke liraglutid 1,8 mg, som er den relevante dosis for denne sammenligning. Ingen af de øvrige sammenligninger viste forskelle større end den fastsatte grænse for klinisk relevans på 0,5%-point.

Tabel 5.16 Forskelle i gennemsnitlig ændring i HbA1C (%)

Intervention										
Dulaglutid	Dulaglutid									
Exenatid BID	0,26*	Exenatid BID								
Exenatid QW	0,03	-0,22	Exenatid QW							
Liraglutid 1,2 mg	0,18	-0,08	0,15	Liraglutid 1,2 mg						
Liraglutid 1,8 mg	-0,06	-0,32*	-0,09	-0,24*	Liraglutid 1,8 mg					
Semaglutid s.c. 0,5 mg	-0,17	-0,43*	-0,20	-0,35*	-0,11	Semaglutid s.c. 0,5 mg				
Semaglutid s.c. 1,0 mg	-0,42*	-0,68*	-0,45*	-0,60*	-0,36*	-0,25*	Semaglutid s.c. 1,0 mg			
Semaglutid oral	-0,21	-0,47*	-0,24*	-0,39*	-0,15	-0,04	0,21	Semaglutid oral		
Placebo	1,02*	0,76*	0,98*	0,84*	1,08*	1,18*	1,43*	1,22*		

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.



Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem dulaglutid, exenatid QW, liraglutid, semaglutid s.c. og semaglutid oral i forhold til effekt på HbA1c.

Vægtreduktion (vigtig)

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

Dette effektmål er ligesom HbA1c belyst på baggrund af NMA'en af Nuhoho et al. [11]. Effekt på vægt (kg) af de forskellige GLP-1RA'er sammenlignet med placebo, samt resultater for indbyrdes sammenligning af de forskellige lægemidler fremgår af Tabel 5.17.

Alle GLP-1RA'er medførte statistisk signifikant vægtreduktion sammenlignet med placebo, mens ingen af forskellene nåede den fastsatte grænse for klinisk relevans på 5 kg.

De indbyrdes sammenligninger viste generelt størst effekt af semaglutid s.c. 1,0 mg og oral semaglutid, hvor forskellene også var statistisk signifikante sammenlignet med dulaglutid, exenatid BID, exenatid QW og liraglutid. Ingen forskelle oversteg dog den fastsatte grænse for klinisk relevans på 5 kg.

Tabel 5.17 Forskelle i effekt for vægtreduktion (kg)

Intervention										
Dulaglutid	Dulaglutid									
Exenatid BID	-0,55	Exenatid BID								
Exenatid QW	-0,22	0,33	Exenatid QW							
Liraglutid 1,2 mg	-0,80	-0,25	-0,58	Liraglutid 1,2 mg						
Liraglutid 1,8 mg	-1,03*	-0,49	-0,81*	-0,23	Liraglutid 1,8 mg					
Semaglutid s.c. 0,5 mg	-1,38*	-0,82	-1,15*	-0,57	-0,34	Semaglutid s.c. 0,5 mg				
Semaglutid s.c. 1,0 mg	-2,77*	-2,22*	-2,55*	-1,97*	-1,73*	-1,40*	Semaglutid s.c. 1,0 mg			
Semaglutid oral	-2,14*	-1,59*	-1,92*	-1,33*	-1,10*	-0,77	0,63	Semaglutid oral		
Placebo	1,33*	1,88*	1,56*	2,14*	2,37*	2,71*	4,11*	3,47*		

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator. *Statistisk signifikans.



Baseret på ovenstående vurderer Medicinrådet, at der er statistiske, men der ikke er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne ift. vægtreducerende effekt.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtig)

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

Følgende resultater er baseret på Medicinrådets NMA af de fem kliniske endepunktsstudier (REWIND, EXCEL, LEADER, PIONEER-6 og SUSTAIN-6) beskrevet i afsnit 5.1.2.

Alle GLP-1RA'er medførte statistisk signifikant øget forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør sammenlignet med placebo.

Exenatid QW medførte statistisk signifikant øget forekomst af dette endepunkt sammenlignet med alle andre GLP-1RA'er, og forskellen oversteg grænsen for klinisk relevans sammenlignet med dulaglutid og liraglutid, men ikke sammenlignet med s.c. eller oral semaglutid (Tabel 5.18).

Tabel 5.18 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for bivirkningsrelateret behandlingsophør

Intervention					
Dulaglutid	Dulaglutid				
Exenatid QW	10,56 %*	Exenatid QW			
Liraglutid	-1,50 %	-12,05 %*	Liraglutid		
Semaglutid s.c.	3,21 %*	-7,35 %*	4,70 %*	Semaglutid s.c.	
Semaglutid oral	2,06 %	-8,50 %*	3,55 %*	-1,15 %	Semaglutid oral
Placebo	-2,98 %*	-13,53 %*	-1,48 %*	-6,18 %*	-5,03 %*

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Atatistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør var i EXCEL-studiet (exenatid QW) primært betinget af beslutning fra deltagere, herunder manglende ønske om fortsat injektionsbehandling. Reaktionen ved indstiksstedet blev registreret som specifik årsag til behandlingsophør hos 3,4 % af deltagere behandlet med exenatid QW mod 1,8 % i placebogruppen [13,14]. Af produktresuméet for exenatid QW fremgår det, at der i de kliniske studier med lægemidlet meget ofte blev observeret mindre subkutane infiltrater i relation til indstiksstedet, hvilket stemmer overens med de kendte egenskaber for formuleringen baseret på polymermikrokugler [20].



Livskvalitet (vigtig)

Der er ved systematisk litteratursøgning ikke fundet relevante NMA'er til belysning af dette effektmål, mens det ej heller har været muligt at udarbejde egen NMA'er på baggrund af den tilgængelige litteratur. For nogle patienter kan forskellen i administrationsform mellem de forskellige præparater (s.c. x 1-2 dagligt / ugentligt eller oralt x 1 dagligt med specifikke forholdsregler ift. efterfølgende indtag af væske og føde) tænkes at spille en rolle ift. livskvalitet, men Medicinrådet vurderer dog samlet set, at et evt. hensyn til disse forhold er sekundært ift. overvejelser omkring effekt, bivirkninger og udgifter forbundet med behandlingen.

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

Der er ikke fundet studier, hvor GLP-1RA er indbyrdes sammenlignet hos ældre patienter over 75 år eller patienter med lang diabetesvarighed (> 20 år). Der er identificeret en enkelt posthoc analyse af liraglutid sammenlignet med placebo. Der er tale om et letter, hvor der er rapporteret data for i alt 836 ældre patienter over 75 år, som indgik i LEADER-studiet. 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 [26].

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.

I den systematiske litteratursøgning 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 [27–29].

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 [28].

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 [27].

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 [29].

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.

5.1.7 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

Der er via en posthoc analyse af SUSTAIN 1-5-studierne identificeret et enkelt studie (SUSTAIN 3), der sammenligner GLP-1RA indbyrdes hos en subgruppe af patienter med hhv. svær (BMI > 30) og meget svær overvægt (BMI > 35). I SUSTAIN 3-studiet blev patienterne randomiseret til behandling med semaglutid 1 mg (s.c.) eller exenatid (2,0 mg), som tillæg til metformin og evt. thiazolidinedion eller SU. Opfølgningstiden var 56 uger. Forskellen i det gennemsnitlige væggtab var 4,7 kg for patienter med BMI 30-35 og 3,4 kg for patienter med BMI > 35, hvilket var statistisk signifikant, men under grænsen på 5 kg for klinisk relevans [30].

5.1.8 Andre forhold

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.

5.1.9 Samlet vurdering

Medicinrådet vurderer, at exenatid BID ikke er klinisk ligestillet med de øvrige GLP-1RA. Dette er baseret på, at der ikke foreligger data for de kritiske kliniske endepunkter, herunder kardiovaskulær sikkerhed samt statistisk signifikant, og i nogle tilfælde også klinisk relevant, mindre effekt på det vigtige endepunkt HbA1c sammenlignet med de øvrige GLP-1RA. Desuden er den daglige administration x 2 mindre bekvem for patienterne sammenlignet med en ugentlig dosering.

Dulaglutid, exenatid QW, liraglutid, s.c. semaglutid og oral semaglutid vurderes samlet set klinisk ligestillede grundet ensartede effekter på de kritiske endepunkter i de vurderede subgrupper/risikoniveauer. Der er endvidere ikke grundlag for at skelne imellem lægemidlerne hos subgrupperne af ældre eller overvægtige patienter.

Den estimerede effekt af oral semaglutid på mortalitet må tages med forbehold, da der var tale om et eksplorativt sekundært endepunkt, forskellen på det primære endepunkt (MACE) ikke var statistisk signifikant ift. placebo, og den subkutane formulering af



semaglutid ikke viste tilsvarende effekt på mortalitet på trods af højere semaglutideksponering (koncentration ved steady-state) sammenlignet med oral semaglutid.

For de vigtige endepunkter HbA1c og vægt blev der ikke fundet klinisk relevante forskelle mellem de fem GLP-1RA. Til gengæld blev der fundet signifikant øget forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør ved behandling med exenatid QW, hvor forskellen oversteg den fastsatte grænse for klinisk relevans på 10 %-point i forhold til dulaglutid og liraglutid, men ikke ift. semaglutid oral og s.c.

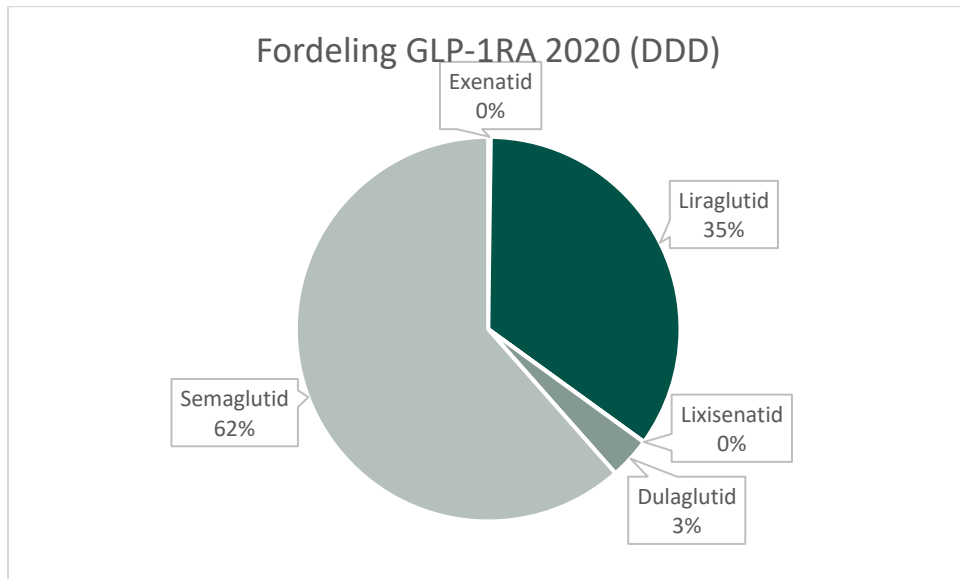
På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at følgende GLP-1RA'er er klinisk ligestillede i de anførte doser.

Tabel 5.19 Klinisk ligestillede GLP-1RA'er

Lægemiddel	Ligestillede doser (sammelningsgrundlag)
Dulaglutid	1,5 mg x 1 ugentligt
Exenatid QW	2 mg x 1 ugentligt
Liraglutid	1,8 mg x 1 dagligt
Semaglutid (s.c)	0,5 mg / 1 mg ugentligt
Semaglutid (oral)	7-14 mg x 1 dagligt

Fordeling af forbruget af GLP-1RA

Figuren viser, at semaglutid og liraglutid udgør næsten hele forbruget i 2020, mens dulaglutid kun udgør en meget lille del (3 %). Forbruget af exenatid BID, der ikke indgår i den kliniske lægemiddelrækkefølge, er meget lille. Lixisenatid er udgået af markedet i 2. kvartal 2020. I denne opgørelse er der ikke skelnet imellem de forskellige administrationsformer. Oral semaglutid blev først markedsført i juli 2020.



Figur 2. Fordeling af forbrug i 2020.

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 fire lægemidler canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin, 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. hjerteinsufficiens (HHF)
- Nyresygdom (CKD).



Vigtige effektmål er:

- Vægtreduktion
- HbA1c
- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

5.2.1 Identificeret litteratur

I den systematiske litteratursøgning blev der ikke fundet NMA'er med indbyrdes sammenligning af SGLT-2-hæmmerne for de fire kritiske endepunkter (mortalitet, MACE, HHF og CKD). Den nyeste og mest omfattende NMA af Palmer et al., som inkluderer litteratur frem til august 2020, blev anvendt som litteraturkilde til identifikation af de relevante RCT's, som efterfølgende indgår i Medicinrådets NMA [10].

For de vigtige effektmål er der fundet tre NMA'er (Tabel 5.20), der vil blive anvendt til at belyse HbA1c og vægt [10,31,32]. Disse NMA'er har også indgået i udarbejdelsen af IRF's anbefalinger fra 2020 vedrørende farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes [3]. Evaluering af effektmålet bivirkningsrelateret behandlingsophør vil blive foretaget på baggrund af egen NMA, da der ved systematisk litteratursøgning ikke er fundet relevante NMA'er til belysning af dette endepunkt.

Tabel 5.20 Systematiske reviews af SGLT-2-hæmmere fundet i litteratursøgningen

Reference	Population	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Palmer 2021 [10]	Type 2-diabetes	764	Mortalitet HHF HbA1c Vægt Hypoglykæmi Livskvalitet	GRADE anvendt
McNeill 2019 [31]	Type 2-diabetes	22	HbA1c Vægt	GRADE anvendt
Maloney 2019 [32]	Type 2-diabetes	42	HbA1c Vægt	PRISMA-guidelines og Cochrane risk og Bias tool anvendt
Wang 2019 [33]	Type 2-diabetes	29	Vægt	PRISMA-guidelines og Cochrane risk og Bias tool anvendt



Den supplerende søgning (fra den 1. januar 2020 til den 23. februar 2021) efter nyere randomiserede, kontrollerede studier (RCT) fra perioden marts 2020 resulterede i fund af et yderligere klinisk endepunktsstudie (DAPA-CKD) [34].

Medicinrådet har yderligere kendskab til det igangværende studie EMPA-KIDNEY vedrørende effekten af empagliflozin på CKD og CVD, men dette forventes først afsluttet ultimo 2022.

Der er i den systematiske litteratursøgning ikke fundet studier, der sammenligner SGLT-2-hæmmerne indbyrdes hos ældre patienter over 75 år eller patienter med langvarig diabetes. Der er fundet data fra placebo-kontrollerede studier for empagliflozin (EMPAREG-OUTCOME [35]) og dapagliflozin (DECLARE-TIMI [36,37]), hvor der for sidstnævnte både er publikationer af hhv. ældre > 75 år [36] og for patienter med > 20-års diabetesvarighed [37]. For canagliflozin er der fundet en poolet analyse af 4 RCT's [38].

5.2.2 Studie- og populationskarakteristika

NMA'en af Palmer et al. inkluderer seks RCT's med rapportering af endepunkterne mortalitet, MACE, HF og CKD [10]. DAPA-HF-studiet af dapagliflozin inkluderede dog både patienter med og uden type 2-diabetes med hjertesvigt (EF ≤ 40 % og NYHA II-IV) [39]. Da data for populationen med type 2-diabetes ikke er selvstændigt rapporteret, indgår data fra DAPA-HF ikke i Medicinrådets NMA, men vil i stedet blive gennemgået deskriptivt.

Studiet DAPA-CKD, som har undersøgt effekten af dapagliflozin i patienter med kronisk nyresygdom, inkluderer tilsvarende både patienter med og uden type 2-diabetes og vil derfor ligeledes kun blive gennemgået deskriptivt. Medicinrådet er dog efter NMA'en blev gennemført blevet bekendt med en publikation, der rapporterer selvstændige resultater for type 2-diabetespopulationen. Disse data vil indgå i den deskriptive gennemgang [34,40].

Nedenstående tabel angiver de kliniske endepunktstudier, der indgår i Medicinrådets NMA for SGLT-2-hæmmere (Tabel 5.21).

Tabel 5.21 Oversigt over studier inkluderet i Medicinrådets NMA

Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsygdom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
CANVAS Program (CANVAS + CANVAS-Renal)	66 %	Canagliflozin 100 mg / 300 mg	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	43
[41]				



Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsygdom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
CREDESCENCE [42]	50 % (100 % med CKD i form af eGFR 30-90 ml/min samt albumin-kreatinin ratio 300-5000)	Canagliflozin 100 mg	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	31
DECLARE-TIMI [43]	41 %	Dapagliflozin 10 mg	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	50
EMPA-REG [44,45]	100 %	Empagliflozin 10 mg / 25 mg	Mortalitet, MACE, HHF	37
VERTIS CV [46,47]	100 %	Ertugliflozin 5 mg / 15 mg	Død, MACE, HHF, CKD	42

Risikofaktorer

Deltagere uden erkendt hjertekarsygdom i CANVAS (canagliflozin) inkluderede personer over 50 år med minimum to af følgende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom [41]:

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

Deltagerne i CREDESCENCE (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 [42].

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 [43]:

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



Dosis i studierne sammenholdt med dansk klinisk praksis

Tabel 5.22 viser en oversigt over godkendte doser (produktresumé) og de anvendte doser i de kardiovaskulære kliniske endepunktstudier for de fire SGLT-2-hæmmere. Alle fire lægemidler administreres som oral tablet x 1 dagligt, typisk om morgenen.

Tabel 5.22 Oversigt over doser for SGLT-2-hæmmere

Lægemiddel	Vanlig vedligeholdelsesdosis iht. produktresumé	Måldosis i de kliniske endepunktstudier	Forbrug af de forskellige doser i dansk klinisk praksis*
Canagliflozin [48]	100 mg / 300 mg x 1 dagligt	100 mg / 300 mg x 1 dagligt	64 % / 36 %
Dapagliflozin [49]	10 mg x 1 dagligt	10 mg x 1 dagligt	100 %**
Empagliflozin [50]	10 mg / 25 mg x 1 dagligt	10 mg / 25 mg x 1 dagligt	46 % / 54%
Ertugliflozin [51]	5 mg / 15 mg x 1 dagligt	5 mg / 15 mg x 1 dagligt	75 % / 25 %***

*Kilde: Forbrugstal (antal pakninger) fra Medstat.dk fra 2020. ** Forbrug på startdosis 5 mg ikke medtaget.

***Estimeret og omregnet ud fra DDD pga. meget lille forbrug.

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 [41].

I CREDENCE-studiet blev deltagerne randomiseret 1:1 til canagliflozin 100 mg eller placebo, mens DECLARE-TIMI inkluderede 1:1 randomisering til dapagliflozin 10 mg eller placebo [42,43].

Deltagerne i EMPA-REG blev randomiseret 1:1:1 til empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo. Tilsvarende anvendte VERTIS CV-studiet 1:1:1 randomisering til ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eller placebo. I begge studier blev behandlingseffekterne estimeret for en kombineret behandlingsgruppe baseret på begge behandlingsdoser sammenlignet med placebo. Sensitivitetsanalyser viste ingen tegn på effektforskelle mellem de forskellige doser for hverken empagliflozin eller ertugliflozin [44–47].

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

Andelen af patienter med erkendt hjertekarsygdom var 100 % i både EMPA-REG (empagliflozin) og VERTIS CV (ertugliflozin), mens andelen var noget lavere (41 %-66 %) i studierne vedrørende canagliflozin og dapagliflozin [41-47]. Jf. Tabel 5.22 ovenfor var der



god overensstemmelse mellem opfølgningstiderne i studierne for de forskellige SGLT-2-hæmmere.

Maloney et al.

Maloney et al. 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).

McNeill et al.

NMA'en af McNeill et al. undersøgte effekten af ertugliflozin 5 mg og 15 mg sammenlignet med de øvrige tilgængelige SGLT-2-hæmmere canagliflozin (100 mg og 300 mg), dapagliflozin (5 mg og 10 mg), empagliflozin (10 mg og 25 mg) samt placebo. Analysen inkluderede med udgangspunkt i en systematisk litteraturgennemgang 22 RCT's af 24-26 ugers varighed, der på baggrund af GRADE-metoden alle blev vurderet af høj kvalitet. Deltagerne i disse studier var voksne personer med type 2-diabetes og HbA1c > 7,0 % ved inklusion, mens studier i mere specielle populationer (fx nedsat nyrefunktion) blev ekskluderet fra analysen. Deltagerne i de inkluderede studier var forud for studiedeltagelse i behandling med enten livsttilstiltag (n = 10), metformin (n = 7) eller metformin + DPP-4i (n = 5).

Wang et al.

Wang et al. 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.

5.2.3 Evidensens kvalitet

NMA'erne af Palmer et al. og McNeill et al. blev baseret på GRADE-metoden, mens de tilsvarende af Maloney et al. og Wang et al. blev udarbejdet med udgangspunkt i hhv. PRISMA-guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) og Cochrane risk-of-bias metoden [10,31–33]. Medicinrådet vurderer, at studierne overordnet er af høj kvalitet.

Medicinrådet vurderer på samme vis, som ved gennemgangen af klinisk spørgsmål 1 (GLP-1RA'erne), at kvaliteten af evidensen baseret på Palmer et al. generelt er høj for subgrupperne med meget høj risiko for hjertekarsygdom og erkendt hjertekar og/eller nyresygdom og moderat for subgruppen 'patienter uden komorbiditet eller særlige risikofaktorer.

På baggrund af de relative effektestimater fra Medicinrådets egen NMA vurderer Medicinrådet, at der for alle sammenligninger med empagliflozin og ertugliflozin er grundlag for at nedgradere evidensens kvalitet for effektmålene HbA1c og nyresygdom med yderligere et niveau pga. upræcist estimat (*imprecision*). Evidensens kvalitet for alle sammenligninger med empagliflozin og ertugliflozin bliver dermed af moderat kvalitet



for subgrupperne med meget høj risiko for hjertekarsygdom og erkendt hjertekar og/eller nyresygdom og lav kvalitet for subgruppen 'patienter uden komorbiditet eller særlige risikofaktorer'.

5.2.4 Dataanalyse

De kritiske effektmål belyses på samme vis, som tidligere beskrevet for GLP-1RA, ved en indirekte sammenligning af de forskellige SGLT-2-hæmmere baseret på studierne placeboarme. For definition af subgruppepopulationerne 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' og 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' henvises til afsnit 5.1.4.

De vigtige effektmål i form af HbA1c og vægt er belyst via de relevante NMA'er fra McNeill et al., Maloney et al. og Wang et al., der er nærmere beskrevet ovenfor [31-33].

5.2.5 Resultater pr. effektmål

I det følgende præsenteres resultaterne for de absolutte forskelle mellem lægemiddelklasserne. Beregningerne er baseret på de relative forskelle i Bilag 4.

Mortalitet (kritisk)

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

Totalpopulationen

Behandling med canagliflozin eller empagliflozin medførte både statistisk signifikante og klinisk relevante reduktioner i mortalitet sammenlignet med placebo. Dapagliflozin og ertugliflozin viste udelukkende non-inferiority ift. placebo (Tabel 5.25). I DAPA-HF og DAPA-CKD, hos hhv. patienter med hjertesvigt og nyresygdom, medførte dapagliflozin dog i begge studier en statistisk signifikant reduktion ift. placebo (se afsnittet om patienter med hjertekar- og/eller nyresygdom).

Sammenligningerne mellem de enkelte SGLT-2-hæmmere viste både statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af empagliflozin ift. alle de tre øvrige lægemidler, mens der ikke blev fundet øvrige signifikante forskelle mellem lægemidlerne (Tabel 5.23).

Tabel 5.23 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet

Intervention				
Canagliflozin	Canagliflozin			
Dapagliflozin	0,50 %	Dapagliflozin		
Empagliflozin	-1,48 %*	-1,98 %*	Empagliflozin	
Ertugliflozin	0,51 %	0,01 %	1,99 %*	Ertugliflozin
Placebo	1,09 %*	0,59 %	2,58 %*	0,59 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med



hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer

Subgruppeanalysen for 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer (defineret som < 3 kardiovaskulære risikofaktorer)' (Tabel 5.24) viste statistisk signifikant effekt af empagliflozin sammenlignet med de øvrige tre SGLT-2-hæmmere.

Tabel 5.24. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet for patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer omregnet til 5-års risiko

Intervention			
Canagliflozin	Canagliflozin		
Dapagliflozin	0,13 %	Dapagliflozin	
Empagliflozin	-0,37 %*	-0,49 %*	Empagliflozin
Ertugliflozin	0,13 %	0,00 %	0,49 %*

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Statistisk signifikans.

Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 20 per 1000 svarende til 2 %.

Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom

For 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' (defineret som 3 eller flere kardiovaskulære risikofaktorer) var der signifikant forskel i mortalitet mellem empagliflozin og de øvrige lægemidler, som desuden var større end den klinisk relevante forskel på 1 %-point (Tabel 5.25).

Tabel 5.25 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for mortalitet med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom omregnet til 5-års risiko.

Intervention			
Canagliflozin	Canagliflozin		
Dapagliflozin	0,43 %	Dapagliflozin	
Empagliflozin	-1,27 %*	-1,66 %*	Empagliflozin
Ertugliflozin	0,43 %	0,00 %	1,66 %*

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Statistisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel.

Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 70 per 1000 svarende til 7 %.

Patienter med erkendt hjertekarsygdom og/eller erkendt nyresygdom

I subgrupperne med erkendt hjertesygd, erkendt nyresygdom eller kombinationen af disse blev der observeret samme tendens, herunder øget effektforskelle mellem empagliflozin og de øvrige tre SGLT-2-hæmmere i takt med stigende risikoprofil. I risikogruppen med erkendt hjertesygd og nyresygdom var effekten af empagliflozin



på mortalitet således i lejet -5,41 %-point [-8,77; -1,72] til -4,19 %-point [-7,54; -0,36] sammenlignet med de øvrige lægemidler. I denne risikogruppe var baseline 5-års risikoen for mortalitet estimeret til 265 per 1000 svarende til 26,5 %.

I DAPA-HF-studiet, hvor effekten af dapagliflozin blev undersøgt hos patienter med hjertesvigt (EF ≤ 40 % og NYHA II-IV), indgik mortalitet som et sekundært endepunkt. I den samlede studiepopulation, der inkluderede 42 % patienter med type 2-diabetes var der en statistisk signifikant reduktion i mortalitet ift. placebo (11,6 % vs. 13,9 %. HR 0,83; CI 0,71; 0,97) [39].

I DAPA-CKD-studiet, der undersøgte effekten af dapagliflozin hos patienter med kronisk nyresygdom (eGFR 25-75 ml/time og makroalbuminuri), blev der for subgruppen af patienter med type 2-diabetes (67 %) ligeledes vist en statistisk signifikant reduktion i mortalitet ift. placebo (5,8 % vs. 8,2 %. 0,74; CI 0,56; 0,98) [40].

MACE (kritisk)

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

Totalpopulationen

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.

Behandling med canagliflozin og empagliflozin medførte statistisk signifikante reduktioner i MACE sammenlignet med placebo, mens resultaterne for dapagliflozin og ertugliflozin viste non-inferiority ift. placebo (Tabel 5.26).

Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem de fire forskellige lægemidler ift. forekomsten af MACE).

Tabel 5.26 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE for totalpopulationen

Intervention				
Canagliflozin	Canagliflozin			
Dapagliflozin	1,24 %	Dapagliflozin		
Empagliflozin	0,31 %	-0,93 %	Empagliflozin	
Ertugliflozin	1,90 %	0,66 %	1,59 %	Ertugliflozin
Placebo	1,92 %*	0,68 %	1,61 %*	0,02 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.



Andelen af patienter med erkendt hjertekarsygdom på 41 % i DECLARE-TIMI (dapagliflozin) var betydeligt lavere end i de øvrige studier, hvilket muligvis kan være en medvirkende forklaring på den manglende statistiske signifikans for dapagliflozin sammenlignet med placebo [43].

Hverken DAPA-HF eller DAPA-CKD (dapagliflozin) inkluderede endepunktet MACE og kan således ikke supplere med information omkring dette endepunkt [34,39].

Subgrupper baseret på risikoprofil

Medicinerådets beregninger af absolutte forskelle i subgruppeanalyserne for MACE tager udgangspunkt i patienternes baselinerisiko for non-fatal AMI eller non-fatal apopleksi, som er anvendt i Palmer et al. [10], da det ikke har været muligt at udarbejde valide estimater for baseline 5-års risiko for det kombinerede endepunkt MACE, der udover de to nævnte hændelser, også omfatter kardiovaskulært betinget død. Det medfører en risiko for, at de beregnede absolutte forskelle for subpopulationerne kan være understimeret, hvilket der bør tages højde for i fortolkningen af resultaterne. Uanset dette er der ingen statistisk signifikante forskelle i MACE mellem de fem GLP-1RA'er.

Subgruppeanalyser viste statistisk signifikant effekt af canagliflozin sammenlignet med ertugliflozin for både 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' (Tabel 5.27) og 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' (Tabel 5.28), men de observerede forskelle var mindre end den fastsatte grænse for klinisk relevans. Der blev ikke påvist øvrige effektforskelle mellem de fire SGLT-2-hæmmere for de relevante subgruppepopulationer.

Tabel 5.27 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE for patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer omregnet til 5-års risiko

Intervention			
Canagliflozin	Canagliflozin		
Dapagliflozin	0,33 %	Dapagliflozin	
Empagliflozin	0,07 %	-0,25 %	Empagliflozin
Ertugliflozin	0,53 %*	0,17 %	0,44 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Statistisk signifikans.

Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 30 per 1000 svarende til 3 %.



Tabel 5.28 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for MACE for patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsydom omregnet til 5-års risiko

Intervention	
Canagliflozin	Canagliflozin
Dapagliflozin	0,62 % Dapagliflozin
Empagliflozin	0,14 % -0,47 % Empagliflozin
Ertugliflozin	0,99 %* 0,33 % 0,83 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre.

*Indikerer statistisk signifikans.

Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 58 per 1000 svarende til 5,8 %.

Hjerteinsufficiens – indlæggelse (kritisk)

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

Totalpopulationen

Alle fire SGLT-2-hæmmere medførte statistisk signifikante reduktioner i indlæggelseskrævende HF sammenlignet med placebo (Tabel 5.29).

Der blev ikke fundet hverken statistisk signifikante forskelle mellem de fire forskellige lægemidler ift. forekomsten af indlæggelseskrævende HF).

Tabel 5.29 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for hjerteinsufficiens – indlæggelse for totalpopulationen

Intervention	
Canagliflozin	Canagliflozin
Dapagliflozin	0,40 % Dapagliflozin
Empagliflozin	0,11 % -0,30 % Empagliflozin
Ertugliflozin	0,26 % -0,14 % 0,15 % Ertugliflozin
Placebo	1,33 %* 0,93 %* 1,23 %* 1,08 %*

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.

Andelen af patienter med erkendt hjertesvigt i VERTIS CV (ertugliflozin) var med sine 24 % betydeligt højere sammenlignet med studierne for de øvrige SGLT-2-hæmmere [46,47]. For canagliflozin var andelen 14-15 % i CANVAS- og CREDENCE-studierne, mens den tilsvarende andel var ca. 10 % i studierne for både dapagliflozin (DECLARE-TIMI) og empagliflozin (EMPA-REG) [41-45].

DAPA-HF (dapagliflozin), der udelukkende inkluderede patienter med hjertesvigt (EF ≤ 40 % og NYHA klasse II-IV), rapporterede ligeledes en statistisk signifikant reduktion i



forekomsten af indlæggelseskrævende hjertesvigt ift. placebo (10,0 % vs. 13,7 %. HR 0,70; CI 0,59; 0,83) [39]. DAPA-CKD (dapagliflozin) inkluderede ikke dette endepunkt [34].

Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser viste ingen statistisk eller klinisk signifikante effektforskelle mellem de fire SGLT-2-hæmmere for subgruppepopulationerne 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' (Tabel 5.30) og 'Patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom' (Tabel 5.31). Desuden var der ej heller statistiske eller kliniske signifikante effektforskelle mellem lægemidlerne i subgrupperne med erkendt hjertesygdom, erkendt nyresygdom eller kombinationen af disse.

Tabel 5.30. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for hjerteinsufficiens – indlæggelse for patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer omregnet til 5-års risiko

Intervention	
Canagliflozin	Canagliflozin
Dapagliflozin	0,05 % Dapagliflozin
Empagliflozin	0,02 % -0,04 % Empagliflozin
Ertugliflozin	0,03 % -0,02 % 0,02 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 5 per 1000 svarende til 0,5 %.

Tabel 5.31. Absolutte forskelle (ARR i %-point) for hjerteinsufficiens – indlæggelse for patienter med meget høj risiko for (men endnu uden erkendt) hjertekarsygdom omregnet til 5-års risiko

Intervention	
Canagliflozin	Canagliflozin
Dapagliflozin	0,32 % Dapagliflozin
Empagliflozin	0,10 % -0,24 % Empagliflozin
Ertugliflozin	0,21 % -0,13 % 0,12 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre. Baseline 5-års risiko for den aktuelle population er estimeret til 30 per 1000 svarende til 3 %.

Nyresygdom (kritisk)

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

Totalpopulationen

Analysen af effekt på nyresygdom er baseret på nyreendepunkterne fra de relevante kliniske endepunktsstudier (CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI, EMPA-REG og VERTIS CV) [41-44,46]. Det sammensatte nyreendepunkt varierer en smule fra studie til studie,



men er generelt defineret ved forekomst af reduktion i eGFR på 40-50 %, terminalt nyresvigt (eGFR < 15 eller dialysebehov) eller nyrebetinget død.

Behandling med canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin medførte statistisk signifikant reduktion i forekomst af det sammensatte nyreendepunkt sammenlignet med placebo, mens ertugliflozin var non-inferior ift. placebo. (Tabel 5.32).

Sammenligningerne mellem de enkelte SGLT-2-hæmmere viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem de forskellige lægemidler.

Tabel 5.32 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for nyresygd

Intervention	
Canagliflozin	Canagliflozin
Dapagliflozin	0,49 % Dapagliflozin
Empagliflozin	-0,28 % -0,77 % Empagliflozin
Ertugliflozin	0,65 % 0,17 % 0,93 % Ertugliflozin
Placebo	1,40 %* 0,91 %* 1,68 %* 0,75 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskel mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.

Da det ikke har været muligt at estimere 5-års risikoen for nyreendepunktet i de forskellige subgrupper, har Medicinrådet omregnet ARR for totalpopulationen til en 5-års rate med henblik på at sammenholde tallene med den fastsatte grænse for mindste kliniske relevante forskel (2 %-point efter 5 år) (Tabel 5.33).

Tabel 5.33 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for nyresygd omregnet til 5-års rate

Intervention	
Canagliflozin	Canagliflozin
Dapagliflozin	0,65 % Dapagliflozin
Empagliflozin	-0,50 % -1,17 % Empagliflozin
Ertugliflozin	0,96 % 0,30 % 1,44 % Ertugliflozin
Placebo	1,98 %* 1,28 %* 2,09 %* 1,01 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskel mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo.

Studierne varierede i nogen grad ift. andelen af inkluderede patienter med nedsat nyrefunktion. I DECLARE-TIMI (dapagliflozin) var den gennemsnitlige eGFR ved inklusion 85 ml/min og for kun 7 % af deltagerne < 60 ml/min, mens den i CREDENCE (canagliflozin) var 56 ml/min med samtidigt krav om makroalbuminuri (alb/krea ratio >



300) [42,43]. I de tre øvrige studier (CANVAS (canagliflozin), EMPA-REG (empagliflozin) og VERTIS CV (ertugliflozin)) var den gennemsnitlige eGFR ved inklusion 75 ml/min, mens der i CANVAS og EMPA-REG blev angivet forekomst af makroalbuminuri ved baseline hos hhv. 8 % og 11 % af deltagerne [41,44,46].

Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser er ikke udført for dette effektmål, da det ikke har været praktisk muligt at lave et validt estimat for baselinerisikoen for det sammensatte nyreendepunkt i de forskellige risikogrupper.

DAPA-CKD (dapagliflozin) af patienter med kronisk nyresygdom inkluderede det kombinerede nyreendepunkt i form af reduktion i eGFR på ≥ 50 %, terminalt nyresvigt eller nyrebetinget død. For subgruppen af patienter med type 2-diabetes forekom dette sammensatte nyreendepunkt for 7,1 % vs. 11,9 % for placebo (HR på 0,57: 0,45; 0,73) [40]. DAPA-HF (dapagliflozin) inkluderede ikke dette endepunkt [39].

HbA1C (vigtig)

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

Belysning af dette effektmål er baseret på to NMA'er (Maloney et al. 2019 og McNeill et al. 2019 [31,32]).

Maloney et al. rapporterede statistisk signifikante og klinisk relevante placebo-korrigerede effekter på HbA1c efter 26 ugers behandling for canagliflozin 300 mg (-1,01 % (95 % CI [-1,08; -0,95]), dapagliflozin 10 mg (-0,73 % [-0,78; -0,67]), empagliflozin 25 mg (-0,77 % [-0,82; -0,73]) og ertugliflozin 15 mg (-0,81 % [-0,87; -0,75]), men forskellene imellem lægemidlerne var mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 0,5 %-point [32].

NMA'en af McNeill et al. i tillæg til metformin rapporterede følgende effekter på HbA1c:

- ertugliflozin 15 mg
- Vs. canagliflozin 300 mg (-0,08 % (95 % CI [-0,29; 0,13]))
- Vs. dapagliflozin 10 mg (-0,26 % [-0,46; -0,06])
- Vs. empagliflozin 25 mg (-0,23 % [-0,44; -0,03]).

Således var reduktionen i HbA1c for ertugliflozin statistisk signifikant sammenlignet med dapagliflozin og empagliflozin, mens disse forskelle for begge præparater var mindre end den fastsatte klinisk relevante forskel på 0,5 %-point.

I øvrigt blev der ikke fundet klinisk relevante forskelle mellem ertugliflozin og de øvrige SGLT-2-hæmmere ved tillægsbehandling til hverken livsstiltiltag eller metformin + DPP-4-hæmmer. Det samme gjorde sig gældende for sammenligningerne mellem ertugliflozin



5 mg og lavdosisbehandling med canagliflozin, dapagliflozin eller empagliflozin uanset baggrundsbehandling ved baseline [31].

Samlet set medførte behandling med SGLT-2-hæmmere statistisk signifikante og klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo, mens der ved indbyrdes sammenligning af de fire lægemidler ikke ses klinisk relevante effektforskelle. Baseret på ovenstående vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem de fire 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 tre NMA'er af Maloney et al., McNeill et al. og Wang et al. [31-33].

I studiet af Wang et al. varierede den placebo-kontrollerede effekt for de relevante SGLT-2-hæmmere fra -2,78 kg (-3,09; -2,57) for canagliflozin 300 mg til -1,33 kg [-1,78; -0,1] for dapagliflozin 5 mg. Effekterne var i alle tilfælde statistisk signifikante, mens de rapporterede forskelle alle var mindre end den fastfattede grænse for klinisk signifikans svarende til 5 kg vægtreduktion. Effekten af canagliflozin 300 mg var 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] bortset fra ertugliflozin 15 mg (-0,69 kg [-1,42; 0,09]), mens der i øvrigt ikke blev fundet signifikante forskelle mellem de forskellige lægemidler og doser [33]. De rapporterede forskelle var i alle tilfælde mindre end grænsen for klinisk relevans.

Desuden fandt NMA'en af McNeill et al. ingen statistisk eller klinisk relevante forskelle ved sammenligning af ertugliflozin 5 mg og 15 mg med hhv. lavdosis- og højdosisbehandling med de øvrige tre relevante SGLT-2-hæmmere. Dette var tilfældet uanset baggrundsbehandling i form af livsstilstiltag, metformin eller metformin + DPP-4-hæmmer [31].

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 [32].

Samlet set medførte behandling med SGLT-2-hæmmere statistisk signifikante vægttab sammenlignet med placebo. Derimod er effekten for alle præparater uanset dosis mindre end den fastsatte grænse for klinisk relevant vægttab på 5 kg, hvilket også er tilfældet for de indbyrdes sammenligninger mellem præparaterne uafhængigt af dosis. Baseret på ovenstående vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem de fire forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til effekt på kropsvægt.



Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtig)

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

Der er ved systematisk litteratursøgning ikke fundet relevante NMA'er, der belyser dette effektmål, men i stedet er der af Medicinrådet udarbejdet egen NMA baseret på de fem ovenfor beskrevne kliniske endepunktsstudier (CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI, EMPA-REG og VERTIS CV) [41–43,45,46].

Der blev observeret generelt ensartede forekomster af bivirkningsrelateret behandlingsophør for de fire SGLT-2-hæmmere sammenlignet med placebo. Således oversteg ingen af forskellene mellem lægemidlerne og placebogrænsen for klinisk relevans på 10 %-point, ej heller ved de indbyrdes sammenligninger mellem de forskellige lægemidler (Tabel 5.34).

Tabel 5.34 Absolutte forskelle (ARR i %-point) for bivirkningsrelateret behandlingsophør

Intervention				
Canagliflozin	Canagliflozin			
Dapagliflozin	0,82 %	Dapagliflozin		
Empagliflozin	-1,76 %*	-2,58 %*	Empagliflozin	
Ertugliflozin	0,02 %	-0,80 %	1,78 %	Ertugliflozin
Placebo	-0,76 %*	-1,59 %*	1,00 %*	-0,79 %

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem de fire forskellige SGLT-2-hæmmere i forhold til risiko for bivirkningsrelateret behandlingsophør.

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.

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

To subgruppeanalyser og en poollet analyse af 4 RCT's har undersøgt effekten af SGLT-2-hæmmere hos denne patientgruppe [35-38].



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 [35].

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 [36]. 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 [37].

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 [38].

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 [52].

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.



5.2.7 Patienter med svær overvægt

Kliniske endemål

I fire af de fem kliniske endepunktsstudier, der indgår i Medicinrådets NMA for SGLT-2-inhibitorer, er der foretaget subgruppeanalyser for det kritiske effektmål MACE (studierne CANVAS (canagliflozin), DECLARE-TIMI (dapagliflozin), EMPA-REG (empagliflozin) og VERTIS CV (ertugliflozin)), mens CREDENCE-studiet (canagliflozin) ikke har foretaget en subgruppeanalyse for dette effektmål. Ingen af studierne viste signifikante forskelle mellem patienter med BMI ≥ 30 og < 30 kg/m² [41-46].

I DECLARE-TIMI-studiet (dapagliflozin) er desuden foretaget subgruppeanalyser for effektmålet CVD/HHF, hvor der heller ikke var signifikante forskelle mellem patienter med BMI ≥ 30 eller < 30 kg/m² [43].

I EMPA-REG-studiet (empagliflozin) blev der heller ikke fundet forskelle i det kombinerede nyreendepunkt [44].

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]) [53].

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 [54]. Dette er på niveau med vægttabet i den generelle population [33].

I en post hoc analyse af studierne VERTIS SITA2, MET og MONO sammenlignes effekten af ertugliflozin med placebo til patienter. Patienter var i behandling med metformin (VERTIS MET), metformin og sitagliptin (VERTIS SITA 2) eller uden medicinsk behandling (VERTIS MONO). Resultaterne er analyseret samlet. Ertugliflozin gives som 5 mg eller 15 mg dosis, og opfølgningstiden er 26 uger. Patienter, der behandles med 5 mg ertugliflozin, taber sig hhv. 1,8 kg (2,4; 1,1 95 % CI [2,4; 1,1]) (BMI 30 - < 35 kg/m²) og 2,5 kg (95 % CI [3,4; 1,5]) (BMI ≥ 35 kg/m²) mere end patienter i placebogruppen. Patienter, der behandles med 15 mg ertugliflozin, taber sig hhv. 1,9 kg (95 % CI [2,6; 1,3]) (BMI 30 - < 35 kg/m²) og 2,9 kg (95 % CI [3,8; 1,9]) (BMI ≥ 35 kg/m²) mere end patienter i placebogruppen [55].

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.



5.2.8 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.

5.2.9 Samlet vurdering

Ertugliflozin er ikke vurderet klinisk ligestillet med de øvrige tre SGLT-2-hæmmere. Det er primært begrundet i, at effekten af ertugliflozin ikke adskiller sig signifikant fra placebo for hverken mortalitet, MACE eller det kombinerede nyreendepunkt.

Dapagliflozin var ikke signifikant forskellig fra placebo for mortalitet og MACE i DECLARE-TIMI-studiet, men andelen af patienter med erkendt hjertekarsygdom (41 %) var også lavere end i studierne af de øvrige SGLT-2-hæmmere. Til gengæld var effekten af dapagliflozin på mortalitet signifikant i både DAPA-HF og DAPA-CKD hos patienter med hhv. hjertesvigt og kronisk nyresygdom, hvor der i begge studier blev rapporteret ensartede behandlingseffekter hos patienter med og uden type 2-diabetes.

Effekterne af canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin vurderes samlet set klinisk ligestillede grundet ensartede effekter på både kritiske endepunkter (MACE, indlæggelseskrævende HF samt det kombinerede nyreendepunkt) og vigtige endepunkter (HbA1c, vægt, bivirkningsrelateret behandlingsophør). Der er ingen data for livskvalitet.

Den estimerede klinisk relevante effekt af empagliflozin på mortalitet sammenlignet med canagliflozin og dapagliflozin er formentlig delvist betinget af det forhold, at andelen af patienter med erkendt hjertekarsygdom var 100 % i EMPA-REG (empagliflozin) sammenlignet med 41 %-66 % i studierne vedrørende canagliflozin og dapagliflozin. Medicinerådet vurderer derfor ikke, at det skal medføre en mere fremtrædende plads for empagliflozin i lægemiddelrækkefølgen (Tabel 5.35).

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

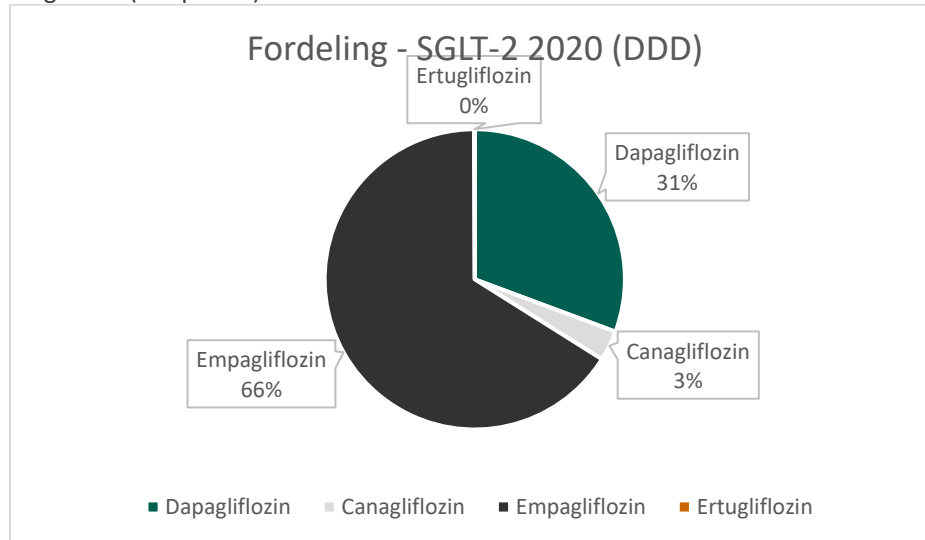
Tabel 5.35 Klinisk ligestillede SGLT-2-hæmmere

Lægemiddel	Ligestillede doser (sammenligningsgrundlag)
Canagliflozin	100 mg / 300 mg x 1 dagligt (37 % / 63 %)
Dapagliflozin	10 mg x 1 dagligt
Empagliflozin	10 mg / 25 mg x 1 dagligt (26 % / 74 %)



Fordeling af forbruget af SGLT-2-hæmmere

Figuren viser, at empagliflozin og dapagliflozin udgør et større forbrug end canagliflozin, mens forbruget af ertugliflozin, der ikke indgår i den kliniske lægemiddelrækkefølge, er meget lille (tæt på 0 %).



Figur 3. Fordeling af forbrug 2020

5.3 Er der klinisk relevante forskelle mellem basalinsulinerne?

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

Medicinerådets protokol omfatter NPH insulin samt de tre typer af langtidsvirkende insulinanaloger i form af insulin detemir, insulin glargin og insulin degludec. Insulin glargin og insulin degludec forefindes i to styrker, mens insulin glargin 100 IE/ml desuden er markedsført i tre biosimilære udgaver (Tabel 5.36).



NPH insulin klassificeres på basis af virkningsvarigheden som intermediært 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. (BEGIN: COMPARE), der fandt ensartet effekt og bivirkningsprofil for de to forskellige styrker af insulin degludec [56]. 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) [57]. Derfor vil de to styrker blive betragtet som to forskellige interventioner i denne gennemgang.

Tabel 5.36. Oversigt over markedsførte 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

Effektmål

De kritiske effektmål defineret i protokollen er:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjerteinsufficiens (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.

5.3.1 Identificeret litteratur

På baggrund af den systematisk litteratursøgning (den 18. december 2020) efter systematiske reviews og metaanalyser blev der udvalgt en enkelt metaanalyse af Semlitsch et al., hvor effektestimaterne kan anvendes til at belyse NPH insulin i sammenligning med insulin detemir og insulin glargin (Tabel 5.37) [58].

En metaanalyse af Holmes et al. [59] 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 5.37 Oversigt over oplysninger fra NMA'en fra Semlitsch et al. 2020

Reference	Interventioner	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Semlitsch et al. 2020 [58]	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.

Endelig blev der den 7. juni 2021 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.



5.3.2 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 [58]. 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, hjerteinsufficiens og nyresygdom samt det vigtige effektmål livskvalitet til at gennemføre meningsfuld estimering af disse effektmål.

Baseret på den supplerende litteratursøgning samt referencelisten fra metaanalysen af Holmes et al. er der identificeret følgende relevante RCT's til indbyrdes sammenligninger mellem de forskellige insulinanaloger (Tabel 5.38, Tabel 5.39, Tabel 5.40 og Tabel 5.41) [59]. 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 [60], 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. [61] og Swinnen et al. [62], og de sidste to studier inkluderede patienter behandlet med basal-bolus regimer.

Tabel 5.38 RCT's af insulin detemir vs. insulin glargin 100 IE/ml

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Rosenstock et al. 2008 [61]	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 [62]	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 [63]	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 5.39 RCT's af insulin glargin 100 IE/ml vs. insulin glargin 300 IE/ml**

Reference	Population	Intervention	Effektmål	Opfølgningstid
Yki-Jarvinen et al. 2014 [64] 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 [65] 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 5.40 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 [66] 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 [67] 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 [68]	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 [69] 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 [70] SWITCH 2	721 insulinerfarne patienter med type 2-diabetes	Insulin degludec 100 IE/ml vs. insulin glargin 100 IE/ml	Svær hypoglykæmi Bivirkningsrelateret ophør	16 uger



(med risiko for hypoglykæmi)

Tabel 5.41 RCT's af insulin degludec (100 eller 200 IE/ml) vs. insulin glargin 300 IE/ml

Reference	Population	Intervention	Effekt mål	Opfølgningstid
Rosenstock et al. 2018 [71] 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 [72] 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

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 [58].

I de 16 studier, hvor insulin NPH blev sammenlignet med insulin glargin 100 IE/ml, blev interventionerne anvendt som tillæg til orale antidiabetika (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 fastglukose i niveaue 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 % [58].

I de 8 studier, hvor insulin NPH blev sammenlignet med insulin detemir blev interventionerne anvendt som tillæg til orale antidiabetika (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 fastglukose i niveaue 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 % [58].



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 \approx 85 % med erkendt hjertesygdom). Opfølgningstiden var 2,0 år [69].

5.3.3 Evidensens kvalitet

Metanalysen af Semlitsch et al. [58] blev baseret på GRADE-metoden og er af fagudvalget ud fra AMSTAR 2 vurderet at være af høj kvalitet. 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.

5.3.4 Dataanalyse

De relevante effektmål er belyst deskriptivt på baggrund af resultaterne fra metaanalysen af Semlitsch et al. [58] samt de primære studier anført ovenfor.

5.3.5 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. [58] 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 Semlitch 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 (\approx 88 %) eller nedsat glukosetolerance (\approx 12 %) samt kardiovaskulære risikofaktorer (heraf \approx 60 % med erkendt hjertesygdom). Dette



studiet 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]) [73].

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)

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) [58].

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) [69].

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.

MACE (kritisk)

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

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) [69] 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.

Hjerteinsufficiens – 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

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 assistencekrævende hypoglykæmi [74].

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

Metanalysen af Semlitsch et al. [58] 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 % [58].

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 fastebloodsukker 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 [61].

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 fastebloodsukker 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 [62].

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 fastebloodsukker på < 5,0 mmol/l, og studiet havde en opfølgingsperiode 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 [63].

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 [64].

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 [65].

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 % (forskul > 1 %-point) [66].

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 fastblodsukker på < 5,0 mmol/l.

Der blev ikke rapporteret nogle tilfælde af svær hypoglykæmi i de to behandlingsgrupper [67].



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 fastblodsukker 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) [68].

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 fastblodsukker på 4,0-5,0 mmol/l (5,0-7,0 mmol/l hos særligt sårbare patienter (hvilket dog ikke blev specificeret yderligere) [69].

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] [69].

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) [69].

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 fastblodsukker 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 [70].

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] [70].

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 fastebloodsukker 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 fastebloodsukker 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 [71].

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 fastebloodsukker 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 [72].

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 [72].

Medicinerådet 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 fastebloodsukker hos denne population med underliggende risiko for hypoglykæmi, hvilket mindsker overførbareheden af resultaterne til klinisk praksis [72].

Samlet set vurderer Medicinerådet, 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.

Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtigt)

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

Resultater for det vigtige effektmål bivirkningsrelateret behandlingsophør er baseret på metaanalysen fra Semlitsch et al. [58] 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

Semilitsch 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 [58].

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 [61].

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 [62].

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 [63].

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 [64].

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 [65].

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 [66].

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 [67].

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 [68].

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 [69].

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 [71].

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.

Livskvalitet (vigtigt)

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

Der blev ikke fundet data for dette effektmål.

5.3.6 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 5.42 Relevante RCT's og NMA'er vedrørende risiko for svær hypoglykæmi ved behandling med basalinsulin hos ældre.

Reference	Population	Intervention	Effekt mål	Opfølgningstid
Garber et al., 2007 [75]	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 [76]	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
Ritzel et al., 2018 [77]	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 [78]	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 [79]	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 [80]	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 fastebloodsukker på 4,0-7,0 mmol/l, mens de to øvrige studier anvendte et behandlingsmål $\leq 6,0$ 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 [75].

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 fastebloodsukker ($\approx 5,0$ -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 [76].

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 [77].

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



fastebldsukker 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 [78].

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 [79].

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 BRIGET-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 [80].

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 5.43 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 [81]	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 [81].

5.3.7 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 [82]:

- 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.

5.3.8 Samlet vurdering

Der er ikke identificeret relevant litteratur, der belyser de kritiske endepunkter: indlæggelseskrævende hjerteinsufficiens 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) og insulin degludec 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 u hensigtsmæssigt lave behandlingsmål for fastebloodsukker, er det usikkert, i hvor høj grad resultaterne er overførbare til klinisk praksis.

Medicinerådet 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 Medicinerådet, at følgende lægemidler er klinisk ligestillede i de anførte doser. Medicinerådet vurderer, at det vil være en fordel at vælge et præparat, der kun skal doseres én gang dagligt.

Tabel 5.44 Klinisk ligestillede basalinsuliner til patienter med type 2-diabetes

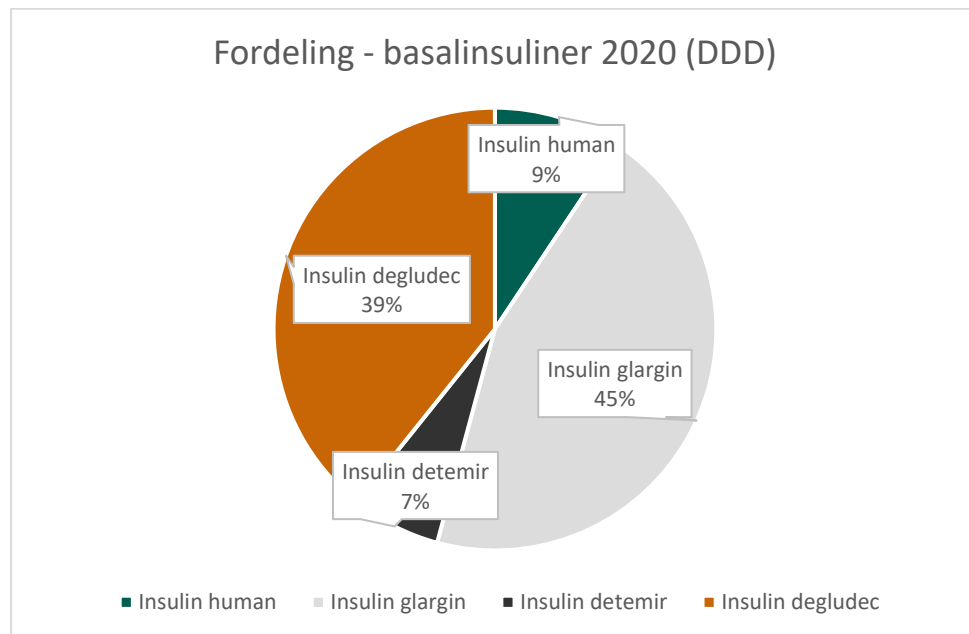
Lægemiddel	Doseringsinterval	Relativ bioækvivalens	Sammenligningsdosis (eksempel)
Insulin degludec 100 og 200 IE/ml	1 x dagligt	100	32 IE
Insulin detemir 100 IE/ml	1-2 x dagligt	80	40 IE
Insulin glargin 100 IE/ml	1 x dagligt	100	32 IE
Insulin glargin 300 IE/ml	1 x dagligt	80	40 IE
NPH insulin 100 IE/ml	2 x dagligt	100	40 IE



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.

Fordeling af forbruget af basalinsuliner

Figuren viser, at forbruget er nogenlunde ligeligt fordelt imellem insulin degludec og insulin glargin, mens insulin detemir og human insulin udgør en mindre del. Insulin glargin omfatter både original præparatet og biosimilære insuliner i styrkerne 100 og 300 IE/ml.



Figur 4 Fordelingen i forbrug af basalinsuliner (DDD) 2020

5.4 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).



For gruppen af ældre patienter (> 75 år) og patienter med langvarig diabetes (> 20 år) vil Medicinrådet supplere vurderingen med overvejelser om seponering. Medicinrådet vil desuden forholde sig til klinisk relevante forskelle mellem to- og tre-stofbehandling (se afsnit 6.2 og 6.3).

Intervention

Vurderingen omfatter følgende lægemiddelklasser anvendt som tillæg til metformin (2. valg) eller som tillæg til metformin og evt. ét yderligere antidiabetikum, som ikke er insulin (3. valg):

- GLP-1RA
- SGLT-2-hæmmere
- DDP4-hæmmere
- SU-stoffer.

Effektmål

De kritiske effektmål defineret i protokollen er:

- Mortalitet
- Kardiovaskulære hændelser (MACE)
- Indlæggelse pga. hjerteinsufficiens (HHF)
- Nyresygdom (CKD)
- Svær hypoglykæmi.

Vigtige effektmål er:

- Vægtreduktion
- HbA1c
- Bivirkningsrelateret behandlingsophør
- Livskvalitet.

GLP-1RA'erne albiglutid, exenatid BID og lixisenatid (udgået) samt SGLT-2-hæmmeren ertugliflozin er udeladt af Medicinrådets egne NMA af de kritiske effektmål mortalitet, MACE, inlæggelseskrævende hjerteisufficiens og nyresygdom, da de ikke blev vurderet ligestillet med de øvrige lægemidler inden for de to klasser.

Desuden er der for endepunktet MACE foretaget følsomhedsanalyser for sammenligningen mellem GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere efter eksklusion af exenatid QW og oral semaglutid, da endepunktsstudierne for disse to præparater ikke har påvist statistisk signifikant effekt på effektmålet MACE sammenlignet placebo.



5.4.1 Identificeret litteratur

Medicinerådets har anvendt NMA'en af Palmer et al. som litteraturkilde, da det er den nyeste og mest omfattende NMA, der dækker studier publiceret frem til august 2020 [10]. En søgning foretaget den 23. februar 2021 efter evt. supplerende RCT's fra den efterfølgende periode resulterede ikke i inklusion af yderligere relevante studier. Denne søgning fandt typisk abstracts med posthoc analyser af enkelte subgrupper eller effektmål baseret på originalstudier, som allerede er inkluderet via analysen fra Palmer et al.

Et studie (ADVANCE) med SU-stoffet gliclazid indgik ikke i Palmer et al. [10], fordi interventionen var intensiv glucosekontrol med et gliclazid-baseret behandlingsregime sammenlignet med standardbehandling, hvor mere end halvdelen af patienterne i kontrolgruppen fik et SU-stof [83]. Effekten kan derfor ikke tilskrives gliclazid alene, og studiet bliver derfor ikke inkluderet i Medicinerådets NMA.

Effektestimaterne fra Palmer et al. [10] blev anvendt til at belyse effektmålene svær hypoglykæmi, HbA1c, vægt og livskvalitet, da det af praktiske og tidsmæssige årsager ikke var muligt at udarbejde egne NMA for disse effektmål.

Herudover blev der identificeret en NMA af Jia et al, der anvendes som supplerende information til at belyse effektmålene HbA1c og vægt, fordi den indeholder følsomhedsanalyser hvor korttidsvirkende GLP-1RA er ekskluderet (Tabel 5.45) [84].

Tabel 5.45 Relevante NMA fundet i litteratursøgningen

Reference*	Population	Antal RCT's	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Palmer 2021 [10]	Type 2-diabetes	764	Mortalitet HHF HbA1c Vægt Hypoglykæmi Livskvalitet	Høj (GRADE anvendt)
Jia 2020 [84]	Type 2-diabetes		HbA1c Vægt	PRISMA-guidelines og Cochrane risk of bias tool anvendt

Ældre patienter > 75 år eller patienter med overvægt

I den systematiske litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler blev der fundet en metaanalyse fra Pinto et al. , som har undersøgt effekten af behandling med GLP-1RA'er, SGLT-2-hæmmere og DDP-4-hæmmere på MACE og nyresygdom i subgrupper med BMI > 30 samt ældre over 60-65 år [85]. Dog er sidstnævnte lavere end den relevante aldersgrænse defineret i Medicinerådets protokol (> 75 år), mens metaanalysen



ved brug af AMSTAR desuden blev vurderet at være af lav kvalitet. Metaanalysen blev derfor ikke anvendt. Der blev ikke fundet systematiske oversigtsartikler, som specifikt belyser forskelle imellem klasserne hos patienter med svær overvægt.

Derfor blev der den 7. juni 2021 gennemført en systematiske søgning uden nedre datogrænse efter RCT's for subgrupperne: Patienter med høj alder (> 75 år) eller langvarig diabetes (> 20 år) samt patienter med BMI > 30 kg/m². Der var ingen selvstændige studier af kliniske endepunkter for disse patientpopulationer. Evalueringen af disse er derfor primært baseret på subgruppeanalyser fra kliniske endepunktsstudier.

Der blev kun fundet få studier, der har opgjort effekt og bivirkninger hos patienter over 75 år eller patienter med mere end 20-års varighed af diabetes. Der er primært tale om post hoc-analyser på baggrund af en eller flere placebokontrollerede RCT's. Kun to studier sammenligner lægemidler fra forskellige klasser.

5.4.2 Studie -og populationskarakteristika

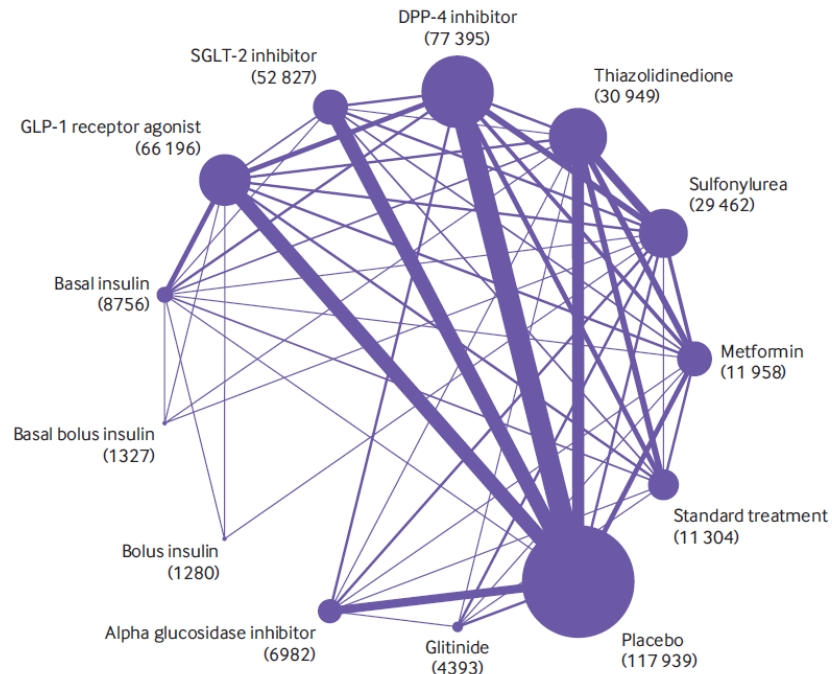
NMA'en af Palmer et al. sammenlignede lægemidlerne på klasseniveau med fokus på at evaluere den absolutte forskel mellem SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er for patienter med type 2-diabetes og variende kardiovaskulær og nyrebetinget risiko. Analysen inkluderede 764 studier med i alt 421.346 patienter (fra 16 til 17.160) og en opfølgningstid på mindst 24 uger. Studierne inkluderede indbyrdes sammenligninger af SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er eller disse hver især med enten placebo, livsstilstiltag eller andre antidiabetika (herunder DPP-4-hæmmere og SU-stoffer). Intervention med SGLT-2-hæmmere eller GLP-1RA'er blev typisk anvendt som tillæg til baggrundsbehandling med andre glukosereducerende lægemidler. Medianalder var 57,1 år, og 55,6 % var mænd, mens gennemsnitlig HbA1c og BMI var hhv. 8,1 % og 31,1 kg/m².

De absolutte risikoreduktioner for for GLP-1RA og SGLT-2 blev beregnet for fem forskellige risikoniveauer (meget lav til meget høj) for kardiovaskulær sygdom og nyresygdom (se afsnit 5.1.4) [10].

De inkluderede behandlinger fremgår af netværkert i Figur 5.



Figur 5. Behandlinger inkluderet i NMA'en af Palmer et al. [10]



(Kilde: Palmer et al. 2021 [10])

NMA af Jia et al., inkluderede 64 studier med 37.780 patienter [84]. Følsomhedsanalyser, hvor exenatid og andre korttidsvirkende GLP-1RA blev ekskluderet, anvendes som supplerende information til at belyse effektmålene HbA1c og vægt.

5.4.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har vurderet kvaliteten af Palmer et al. [10] med AMSTAR til at være af høj kvalitet. Forfatterne har vurderet kvaliteten af evidensen med GRADE, der implicit vurderer risiko for bias med Cochrane risk of bias tool.

Generelt havde studierne begrænsninger i forhold til information om blinding af deltagere, investigatore og assessorer, men dette gav ikke forfatterne anledning til at nedgradere evidensens kvalitet. Overordnet blev evidenskvaliteten vurderet at være høj. Dog blev evidenskvaliteten for patienter med 'meget lav risiko' vurderet som moderat grundet *indirectness* (indirekte evidens), idet kun få studier inkluderede denne patientgruppe.

I Medicinerådet egen NMA af effektmålene, mortalitet, MACE og HHF blev der ikke fundet anledning til at nedgradere evidensen yderligere, hvor evidensen vurderes at være af moderat kvalitet for 'patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' og af høj kvalitet for de øvrige risikogrupper.



For nyreendepunktet taler forskelle i definitionen af det kombinerede nyreendepunkt for, at effekten af GLP-1 kan være overestimeret sammenlignet med både SGLT-2 og DPP-4, da studierne af GLP-1 medtager mindre alvorlige hændelser. Det er derfor relevant at nedgradere ét niveau for *indirectness*, hvorfor evidenskvaliteten for denne sammenligning er lav for 'patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' og moderat for de øvrige risikogrupper.

Kvaliteten for sammenligninger af effektmålene alvorlig hypoglykæmi samt vægtændring efter behandling med GLP-1RA'er i forhold til SGLT-2-hæmmere blev vurderet som moderat grundet hhv. alvorlig *imprecision* og inkonsistens. Kvaliteten for effektmålet HbA1c ved behandling med hhv. GLP-1RA'er og SGLT-2-hæmmere sammenlignet med placebo blev vurderet som lav som følge af alvorlig risiko for både *imprecision* og inkonsistens.

Endeligt blev kvaliteten for effektmålet livskvalitet vurderet som lav grundet meget alvorlig *imprecision*.

Forfatterne til NMA af Jia et al. vurderede, over 90 % af studierne var forbundet med lav risiko for bias [84].

5.4.4 Dataanalyse

NMA af Palmer et al. indeholder lægemidler, som ikke er relevante for Medicinrådets analyse, fordi de ikke indgår i Medicinrådets protokol (fx albiglutid, glibenclamid, glipizid) og/eller er vurderet ringere end de øvrige lægemidler inden for klassen på et eller flere effektmål (fx ertugliflozin, exenatid BID, lixisenatid). Det betyder, at effektestimaterne fra Palmer et al. skal tages med forbehold [10].

I Medicinrådets egne NMA'er blev de relative forskelle i effekt og bivirkninger opgjort på ITT-populationsniveau med henblik på afklaring af statistisk signifikante forskelle mellem lægemiddelklasserne.

Absolutte forskelle er beregnet og rapporteret for alle relevante effektmål bortset fra svær hypoglykæmi, hvor der er i stedet er opgjort relative forskelle mellem klasserne.

Absolutte forskelle for mortalitet og kardiovaskulære endepunkter blev desuden beregnet for fem forskellige risikogrupper på baggrund af den relative risikoreduktion i ITT-populationen samt de fem patientgruppers baselinerisiko. De absolutte risikoreduktioner for subgruppepopulationerne blev udregnet på baggrund af risikostratificeringen i Palmer et al. [10] (se afsnit 5.1.4).

De kliniske endepunktsstudier for de relevante GLP-1RA'er dulaglutid (REWIND) [17,25], exenatid QW (EXSCEL) [14], liraglutid (LEADER) [15], oral semaglutid (PIONEER-6) [16] og s.c. semaglutid (SUSTAIN-6) [18] er tidligere beskrevet i afsnit 5.1.2. De kliniske endepunktsstudier for de relevante SGLT-2-hæmmere canagliflozin (CANVAS og CREEDENCE) [41,42], dapagliflozin (DECLARE-TIMI) [43] og empagliflozin (EMPA-REG) [44,45] er beskrevet i afsnit 5.2.2.



Data for DPP4-hæmmere bygger på studierne CARMELINA (linagliptin) [86], CAROLINA (linagliptin) [87], EXAMINE (alogliptin) [88], SAVOR-TIMI (saxagliptin) [89] og TECOS (sitagliptin) [90]. For SU blev kun fundet det kliniske endepunktsstudie CAROLINA (glimepirid) [87]. En oversigt over studierne population, kliniske endepunkter og opfølgningstid ses i Tabel 5.46.

Tabel 5.46 Oversigt over kliniske endepunktsstudier af DPP-4 og SU

Studie	Andel af studiepopulation med hjertekarsygdom	Intervention	Kliniske endepunkter	Opfølgningstid (måneder)
CAROLINA [87]	42 %	Linagliptin 5 mg / glimepirid 1-4 mg (gennemsnit 2,9 mg)	Mortalitet, MACE, HHF	76
CARMELINA [86]	57 %	Linagliptin 5 mg	Mortalitet, MACE, HHF, CKD	26
EXAMINE [88]	100 %	Alogliptin 25 mg / 12,5 mg / 6,25 mg	Mortalitet, MACE, HHF	18
SAVOR-TIMI [89]	78 %	Saxagliptin 5 mg / 2,5 mg	Mortalitet, MACE, HHF	25
TECOS [90]	100 %	Sitagliptin 100 mg / 50 mg	Mortalitet, MACE, HHF	36

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, hyperkolesterolemie eller tobaksforbrug, 2) alder > 70 år eller 3) mikrovaskulære komplikationer i form af nefropati eller retinopati. [87].

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 [86].

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 [88].

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, hyperkolesterolemie eller tobaksforbrug) for kardiovaskulær sygdom. Studiet inkluderede de kritiske endepunkter mortalitet, MACE og HHF [89].

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 [90].

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.

Data for SU-stofgruppen er betydeligt mere begrænset i form af relevant kardiovaskulært endepunktstudie for udelukkende glimepirid, og effekt på nyreendepunkter er ikke belyst.

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.

5.4.5 Resultater pr. effektmål

I det følgende præsenteres resultaterne for de absolutte forskelle mellem lægemiddelklasserne. Beregningerne er baseret på de relative forskelle i bilag 4.

Mortalitet (kritisk)

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

Totalpopulationen

Både behandling med SGLT-2-hæmmere samt GLP-1RA'er medførte en statistisk signifikant reduktion i mortalitet sammenlignet med DPP-4-hæmmere, SU-stoffer og placebo. For SGLT-2 oversteg alle signifikante forskelle også grænsen for klinisk relevans. For GLP-1 var det kun tilfældet ved sammenligning med DPP-4 og SU. Der var ingen signifikante indbyrdes forskelle mellem SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er eller mellem SU og DPP-4-hæmmere (Tabel 5.47).



Tabel 5.47 Mortalitet: Absolutte forskelle (ARR i %-point)

Intervention	
DPP-4-hæmmer	DPP-4-hæmmer
GLP-1RA	-1,03* (-1,63; -0,38) GLP-1RA
SGLT-2-hæmmer	-1.15* (-1,76; -0,47) -0,11 (-0,72; 0,55) SGLT-2-hæmmer
SU	0,73 (-0,41; 2,05) 1,77* (0,43; 3,34) 1,88* (0,52; 3,48) SU
Placebo	-0,10 (-0,60; 0,42) 0,93*(0,45; 1,43) 1,04* (0,52; 1,60) -0,84 (-1,97; 0,48)

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo. Grøn: Positiv klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator. Rosa: Negativ klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Resultaterne for SU skal tolkes med forbehold, idet de udelukkende bygger på et enkelt studie (CAROLINA) med glimepirid [87].

Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser viste samme tendens med statistisk signifikante effekter af både SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er sammenlignet med SU og DPP-4-hæmmere for alle risikogrupper. Disse forskelle oversteg ligeledes den prædefinerede grænse for klinisk relevans, bortset for subgruppepopulationen 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer'. Generelt blev der vist øget effektforskelle i takt med stigende risikoprofil (Tabel 5.48).

Ingen af subgruppeanalyserne fandt signifikante indbyrdes forskelle mellem SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er eller mellem SU og DPP-4-hæmmere.



Tabel 5.48 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	Baseline 5-års risiko
Ingen særlige risikofaktorer	-0,03 (-0,20; 0,15)	-0,32* (-0,50; -0,14)	-0,55* (-0,84; -0,18)	-0,51* (-0,82; -0,15)	-0,30* (-0,46; -0,10)	0,22 (-0,13; 0,58)	20 per 1000 (2 %)
Meget høj risiko for CVD	-0,11 (-0,69; 0,51)	-1,07* (-1,69; -0,47)	-1,83* (-2,81; -0,58)	-1,68* (-2,73; -0,50)	-1,00* (-1,55; -0,33)	0,72 (-0,43; 1,68)	70 per 1000 (7 %)
Erkendt hjertekarsygdom	-0,19 (-1,14; 0,84)	-1,75* (-2,76; -0,76)	-2,97* (-4,60; -0,93)	-2,73* (-4,47; -0,81)	-1,64* (-2,54; -0,54)	1,16 (-0,68; 2,73)	120 per 1000 (12 %)
Erkendt nyresygdom	-0,26 (-1,56; 1,13)	-2,35* (-3,74; -1,01)	-3,98* (-6,21; -1,23)	-3,65* (-6,03; -1,08)	-2,20* (-3,42; -0,72)	1,55 (-0,90; 3,65)	170 per 1000 (17 %)
Erkendt både hjertekar- og nyresygdom	-0,36 (-2,23; 1,59)	-3,29* (-5,27; -1,40)	-5,52* (-8,74; -1,68)	-5,05* (-8,48; -1,46)	-3,07* (-4,82; -1,00)	2,11 (-1,21; 5,05)	265 per 1000 (26,5 %)

*Indikerer statistisk signifikans. Grøn farve indikerer klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Palmer et al. fandt, til forskel fra Medicinrådets analyse, signifikant bedre effekt af SGLT-2-hæmmerne sammenlignet med GLP-1RA [10]. Forskellen oversteg også Medicinrådets grænse for mindste klinisk relevante forskel (> 1 %-point) i grupperne med erkendt hjertesygdom, nyresygdom eller begge dele. Palmers analyse medtog dog, til forskel fra Medicinrådets analyse, GLP-1RA'erne albiglutid og lixisenatid (ikke markedsført i Danmark), hvilket kan have påvirket resultatet negativt, da de to lægemidler ikke var forskellige fra placebo i de kliniske endepunkt studier mht. mortalitet [HARMONY, ELIXA] [10,12,91].

MACE (kritisk)

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

Totalpopulationen

Både behandling med SGLT-2-hæmmere samt GLP-1RA'er medførte statistisk signifikante reduktioner i forekomst af MACE sammenlignet med DPP-4-hæmmere og placebo, men ingen forskelle nåede grænsen for klinisk relevans. Der var ingen signifikante indbyrdes forskelle mellem SGLT-2-hæmmere, GLP-1RA'er og SU eller mellem SU og DPP4-hæmmere (Tabel 5.49).



Tabel 5.49 MACE: Absolutte forskelle (ARR i %-point)

Intervention	
DPP-4-hæmmer	DPP-4-hæmmer
GLP-1RA	-1,28* (-2,08; -0,42) GLP-1RA
SGLT-2-hæmmer	-1,34* (-2,18; -0,44) -0,06 (-0,88; 0,82) SGLT-2-hæmmer
SU	0,25 (-1,30; 2,00) 1,53 (-0,24; 3,56) 1,59 (-0,20; 3,65) SU
Placebo	0,01 (-0,64; 0,69) 1,29*(0,67; 1,94) 1,35* (0,67; 2,07) -0,24 (-1,88; 1,63)

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.

I endepunktsstudierne for exenatid QW og oral semaglutid (beskrevet i afsnit 5.1.5) viste de to lægemidler ingen statistisk signifikant effekt på MACE sammenlignet med placebo [13,14,16]. Medicinrådet har derfor foretaget følsomhedsanalyser for at undersøge, hvorvidt de to lægemidler påvirker effektestimaterne for sammenligningen mellem GLP-1RA og SGLT-2. Der er foretaget særskilt eksklusion af exenatid QW og oral semaglutid, samt eksklusion af begge lægemidler. Følsomhedsanalyserne ændrede stort set ikke estimaterne for MACE og resulterede heller ikke i statistisk signifikante forskelle ved sammenligning mellem GLP-1RA og SGLT-2.

Subgrupper baseret på risikoprofil

Effekt målet MACE er ikke opgjort i Palmer et al., og der er derfor heller ikke angivet baselineværdier, som Medicinrådet kan anvende til at beregne de absolutte forskelle i subgrupperne [10]. Palmer et al. har i stedet angivet baselineværdier for hver af de tre hændelser, der indgår i MACE (non-fatal myokardieinfarkt, non-fatal apopleksi og kardiovaskulær betinget død, hvor første hændelse tæller som resultatet) [10]. Medicinrådet har på denne baggrund anvendt baselineværdien for nonfatal AMI (eller risiko for nonfatal apopleksi, som er med samme værdi) som et tilnærmet estimat for patienternes baselinerisiko for MACE. Der er derfor risiko for, at de beregnede absolutte forskelle kan være underestimerede.

Subgruppeanalyser viser, ligesom totalpopulationen, statistisk signifikante effekter af SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA'er sammenlignet med DPP-4-hæmmere for alle risikogrupper, og med en stigning i den absolutte forskel i takt med stigende risikoprofil (Tabel 5.50). Kun forskellen mellem SGLT-2-hæmmere og DPP-4-hæmmere i subgruppepopulationen 'Patienter med erkendt både hjertekar- og nyresygdom' nåede grænsen for klinisk relevans, men effektestimaterne kan som nævnt være underestimerede.



Tabel 5.50 Modificeret MACE: Absolut forskel mellem lægemiddelklasserne over 5 år i %-point (95 % CI)

Basalinerisiko (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	-0,03 (-0,23; 0,23)	-0,38* (-0,59; -0,12)	-0,45 (-0,87; 0,06)	-0,42 (-0,84; 0,09)	-0,35* (-0,59; -0,12)	0,06 (-0,41; 0,48)	30 per 1000 (3 %)
Meget høj risiko for CVD	-0,05 (-0,44; 0,44)	-0,72* (-1,11; -0,22)	-0,84 (-1,64; 0,11)	-0,78 (-1,58; 0,17)	-0,66* (-1,11; -0,22)	0,11 (-0,77; 0,90)	58 per 1000 (5,8 %)
Erkendt hjertekarsygdom	-0,09 (-0,79; 0,78)	-1,27* (-1,97; -0,39)	-1,49 (-2,93; 0,20)	-1,39 (-2,83; 0,29)	-1,17* (-1,97; -0,39)	0,20 (-1,35; 1,59)	108 per 1000 (10,8 %)
Erkendt nyresygdom	-0,10 (-0,87; 0,85)	-1,39* (-2,16; -0,42)	-1,64 (-3,22; 0,21)	-1,53 (-3,11; 0,32)	-1,29* (-2,16; -0,42)	0,21 (-1,48; 1,75)	120 per 1000 (12 %)
Erkendt både hjertekar- og nyresygdom	-0,14 (-1,30; 1,26)	-2,05* (-3,20; -0,62)	-2,41 (-4,79; 0,31)	-2,24 (-4,61; 0,46)	-1,89* (-3,20; -0,62)	0,31 (-2,12; 2,57)	190 per 1000 (19 %)

*Statistisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Hjerteinsufficiens – indlæggelse (kritisk)

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

Totalpopulationen

Behandling med SGLT-2-hæmmere medførte en statistisk signifikant reduktion i forekomst af indlæggelseskrævende HF sammenlignet med både GLP-1RA, DPP-4-hæmmere og placebo, men ingen af de observerede forskelle nåede grænsen for klinisk relevans (Tabel 5.51).

Tabel 5.51 Indlæggelseskrævende hjertesvigt: Absolutte forskelle (ARR i %-point)

Intervention				
DPP-4-hæmmer	DPP-4-hæmmer			
GLP-1RA	-0,41 (-0,83; 0,06)	GLP-1RA		
SGLT-2-hæmmer	-1,26* (-1,58; -0,88)	-0,84* (-1,16; -0,47)	SGLT-2-hæmmer	
SU	-0,61 (-1,30; 0,29)	-0,20 % (-0,97; 0,84)	0,64 % (-0,14; 1,69)	SU
Placebo	-0,20 (-0,52; 0,16)	0,22 % (-0,09; 0,56)	1,06 %* (0,71; 1,45)	0,42 (-0,42; 1,52)

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.



Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser viste ligeledes statistisk signifikant effekt af behandling med SGLT-2-hæmmere på indlæggelseskrævende HF sammenlignet med både GLP-1RA og DPP-4-hæmmere, mens grænsen for klinisk relevans kun var til stede i populationerne med erkendt hjerte eller nyresygdom (Tabel 5.52). Tilsvarende resultater blev fundet af Palmer et al. [10].

Data for SGLT-2 inkluderede, som beskrevet i afsnit 5.2, kun 10-15 % af patienter med hjertesvigt, da der ikke på nuværende tidspunkt foreligger selvstændige data for patienter med både type 2-diabetes og hjertesvigt fra DAPA-HF eller andre studier.

Tabel 5.52 Indlæggelseskrævende hjerteinsufficiens: 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	-0,13* (-0,18; -0,07)	-0,20* (-0,24; -0,14)	-0,10 (-0,19; 0,03)	0,03 (-0,15; -0,13)	-0,06 (-0,13; 0,01)	-0,09 (-0,20; 0,04)	5 per 1000 (0,5 %)
Meget høj risiko for CVD	-0,77* (-1,04; -0,44)	-1,15* (-1,43; -0,81)	-0,59 (-1,14; 0,18)	-0,19 (-0,88; 0,76)	-0,37 (-0,74; 0,06)	-0,56 (-1,18; 0,25)	30 per 1000 (3 %)
Erkendt hjertekarsygdom	-1,98* (-2,71; -1,12)	-2,95* (-3,70; -2,05)	-1,53 (-2,97; 0,46)	-0,49 (-2,27; 1,90)	-0,94 (-1,89; 0,15)	-1,41 (-3,03; 0,61)	80 per 1000 (8 %)
Erkendt nyresygdom	-2,55* (-3,50; -1,44)	-3,79* (-4,77; -2,63)	-1,97 (-3,85; 0,58)	-0,63 (-2,93; 2,42)	-1,20 (-2,43; 0,20)	-1,81 (-3,90; 0,78)	105 per 1000 (10,5 %)
Erkendt både hjertekar- og nyresygdom	-5,16* (-7,17; -2,87)	-7,54* (-9,61; -5,15)	-4,02 (-8,07; 1,15)	-1,23 (-5,95; 4,56)	-2,29 (-4,73; 0,37)	-3,49 (-7,77; 1,45)	235 per 1000 (23,5 %)

*Statistisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Nyresygdom (kritisk)

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

Totalpopulationen

Behandling med SGLT-2-hæmmere medførte en statistisk signifikant reduktion i forekomst af det kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med både GLP-1RA, DPP-4-hæmmere og placebo (Tabel 5.53). Forskellen i forhold til DPP-4-hæmmere nåede ligeledes grænsen for klinisk relevans. Behandling med GLP-1RA'er viste statistisk signifikant effekt sammenlignet med både DPP-4-hæmmere og placebo.



Tabel 5.53 Nyresygdom: Absolutte forskelle (ARR i %-point)

Intervention			
DPP-4-hæmmer	DPP-4-hæmmer		
GLP-1RA	-1,93* (-2,59; -1,18)	GLP-1RA	
SGLT-2-hæmmer	-2,80* (-3,41; -2,08)	-0,86* (-1,36; -0,63)	SGLT-2-hæmmer
Placebo	-0,92* (-1,60; -0,18)	1,01* (0,59; 1,45)	1,87* (1,30; 2,49)

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Da det ikke har været muligt at estimere 5- års risikoen i de forskellige subgrupper, har Medicinrådet omregnet ARR for totalpopulationen til en 5-års rate med henblik på at sammenholde tallene med den fastsatte grænse for mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point. Effekten af SGLT-2-hæmmere estimeret ved 5 år oversteg grænsen for klinisk relevans sammenlignet med DPP-4-hæmmere og placebo, mens GLP-1RA oversteg grænsen for klinisk relevans ift. DPP-4-hæmmere (Tabel 5.54).

Tabel 5.54 Nyresygdom: Absolutte forskelle (ARR i %-point) omregnet til en 5-års rate

Intervention			
DPP-4-hæmmer	DPP-4-hæmmer		
GLP-1RA	-2,83*	GLP-1RA	
SGLT-2-hæmmer	-4,18*	-1,35*	SGLT-2-hæmmer
Placebo	-1,27*	1,56*	2,91*

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskel mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans. Grå: Klinisk relevant reduktion sammenlignet med placebo. Grøn: Klinisk relevant forskel sammenlignet med aktiv komparator.

Resultaterne skal dog i alle tilfælde tages med forbehold for, at det kombinerede nyreendepunkt ikke blev defineret konsistent imellem studierne. Derudover er der også nogen grad af inkonsistens ift. andelen af inkluderede patienter med nedsat nyrefunktion i studierne for de forskellige stofgrupper. I studierne for SGLT-2-hæmmerne dapagliflozin (DECLARE-TIMI), canagliflozin (CANVAS) og empagliflozin (EMPA-REG) var den gennemsnitlige eGFR ved inklusion \approx 80 ml/min med samtidig lav forekomst af makroalbuminuri (\approx 10 %) [41,43-45]. I CREDENCE (canagliflozin) var graden af nyrepåvirkning noget højere med gennemsnitlig eGFR på 56 ml/min og makroalbuminuri hos alle deltagere [42].

For DPP-4-hæmmernes vedkommende inkluderede SAVOR-TIMI en population med gennemsnitlig eGFR på \approx 75 ml/min og begrænset forekomst af albuminuri (\approx 10 % over grænsen for mikroalbuminuri), mens CARMELINA-studiets deltagere havde eGFR \approx 55 ml/min og baselineforekomster af mikro -eller makroalbuminuri (begge \approx 40 %) [86,89].



I studierne af GLP-1 havde ca. 75 % af deltagere en eGFR > 60 ml/min og uspecificeret albuminuri forekom hos ca. 10 %.

Der indgår ikke data for SU, da det kliniske endepunktstudie CAROLINA (linagliptin vs. glimepirid) ikke inkluderede relevant sammensat nyreendepunkt [87]. Desuden bemærker Medicinrådet, at resultater for gruppen af DPP-4-hæmmere udelukkende er baseret på data for to lægemidler fra studierne CARMELINA (linagliptin) og SAVOR-TIMI (saxagliptin), mens der for både GLP-1RA'er og SGLT-2-hæmmere foreligger data for alle relevante præparater bortset fra oral semaglutid (PIONEER-6) [16,86,89].

I studierne med SGLT-2-hæmmere og DPP-4-hæmmere blev endepunktet defineret som forekomst af 'reduktion i eGFR på 40-50 %, terminalt nyresvigt (eGFR < 15 eller dialysebehov) eller nyrebetinget død'. Sidstnævnte kriterie var dog kun inkluderet i det ene af de to DPP-4-studier (CARMELINA) [86]. Studierne med GLP-1RA'er inkluderede yderligere nyopstået makroalbuminuri. Desuden var nyrebetinget død kun en del af det kombinerede nyreendepunktet i EXSCEL (exenatid QW) og LEADER (liraglutid) [13-15].

Det taler for, at effekten af GLP-1 kan være overestimeret sammenlignet med både SGLT-2 og DPP-4, da studierne af GLP-1 medtager mindre alvorlige hændelser. Palmer et al, som alene inkluderede effektmålet nyresvigt fandt dog ingen signifikante forskelle imellem de fire klasser [10].

Subgrupper baseret på risikoprofil

Subgruppeanalyser er ikke udført for dette effektmål, da det kombinerede nyreendepunkt ikke er opgjort i Palmer et al., og det ikke på anden vis har været muligt at finde et validt estimat for baselinerisikoen for det kombinerede nyreendepunkt i de forskellige risikogrupper [10].

Svær hypoglykæmi (kritisk)

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

Dette effektmål blev opgjort med udgangspunkt i data fra NMA'en af Palmer et al. med sammenligning af klasser baseret på relative forskelle mellem stofgrupperne [10]. Palmer et al. har dog kun beregnet de absolutte forskelle for GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere, hvor forskellen hverken var signifikant eller klinisk relevant. Desuden var hændelsesraten i begge grupper på niveau med placebo (ca. 0,5 % per år).

De relative forskelle var statistisk signifikante mellem SU-stofferne og de tre øvrige klasser, men det er uvist, om forskellen også er klinisk relevant (Tabel 5.55). Resultaterne skal endvidere tages med forbehold for, at Palmer et al. inkluderer SU-stofferne glibenclamid og glipizid, som ikke er inkluderet i Medicinrådets gennemgang grundet større risiko for hypoglykæmi [10].



Tabel 5.55 Relative forskelle i forekomst af svær hypoglykæmi mellem lægemiddelklasserne

Sammenligning	OR (95 % CI)
SGLT-2 vs. GLP-1RA	0,98 (0,73; 1,31)
SGLT-2 vs. DPP-4	0,83 (0,62; 1,11)
SGLT-2 vs. SU	0,15 (0,09; 0,23)*
GLP-1RA vs. SU	0,15 (0,10; 0,23)*
GLP-1RA vs. DPP-4	0,85 (0,69; 1,04)
SU vs. DPP-4	5,68 (3,82; 8,44)*

*Statistisk signifikans.

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 [87]. Omregnet til en årlig rate (0,3 %) er det under Medicinrådets definerede grænse for klinisk relevans (1 %).

I studierne af DPP-4-hæmmerne (CARMELINA, EXAMINE, SAVOR-TIMI, TECOS) adskilte forekomsten af svær hypoglykæmi sig generelt ikke fra placebo [86,88-90].

HbA1c (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 0,5 %-point

Effektområdet HbA1c blev vurderet på baggrund af data fra NMA'en af Palmer et al.[10]. En NMA af Jia et al. blev anvendt som supplerende information [84].

I NMA af Palmer et al. [10] reducerede GLP-1RA HbA1c signifikant sammenlignet med alle øvrige tre lægemiddelklasser, men de observerede forskelle oversteg ikke Medicinrådets definerede grænse for klinisk relevans på 0,5 %-point (Tabel 5.56). Der blev ikke observeret signifikante forskelle ved indbyrdes sammenligninger mellem de øvrige stofgrupper.

Tabel 5.56 Forskelle i effekt på HbA1c mellem lægemiddelklasserne

Sammenligning	Absolut forskel i %-point (95 % CI)
SGLT-2 vs.GLP-1RA	0,28* (0,19; 0,37)
SGLT-2 vs. DPP-4	-0,01 (-0,09; 0,07)
SGLT-2 vs. SU	0,05 (-0,05; 0,15)
GLP-1RA vs. SU	-0,23* (-0,32; -0,14)



GLP-1RA vs. DPP-4	-0,29* (-0,36; -0,22)
SU vs. DPP-4	-0,06 (-0,14; 0,02)

*Statistisk signifikans.

Fortolkningen af resultaterne må gøres med forbehold for, at analysen af Palmer et al. også indeholder resultater for GLP-1RA'er, som, Medicinrådet har vurderet, er mindre effektive til at reducere HbA1c (se afsnit 5.1) [10].

NMA'en af Jia et al. fra 2020 fandt, ligesom Palmer et al., signifikant bedre effekt af GLP-1 sammenlignet med DPP-4 (effektsize -0,3 CI -0,58; -0,02), men til gengæld ingen signifikant forskel imellem GLP-1 og SGLT-2 [10,84]. En følsomhedsanalyse, hvor exenatid BID og evt. andre korttidsvirkende GLP-1RA blev ekskluderet, viste kun svag ændring i effektestimater i GLP-1-armen (effektestimater ændret fra -0,80 til -0,71) (se bilag 4). Det kan ikke udelukkes, at eksklusion af andre irrelevante GLP-1RA fra analysen kan ændre konklusionen.

Problemstillingen er mindre relevant for stofgrupperne SU, DPP-4 og SGLT-2 grundet højere grad af klasseeffekt i forhold til HbA1c, hvilket underbygges af Medicinrådets gennemgang af SGLT-2-hæmmerne, hvor der ikke blev fundet klinisk relevante forskelle mellem canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin og ertugliflozin med hensyn til effekt på HbA1c.

Vægtreduktion (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 5 kg eller 5 %

Effekt målet vægt blev, ligesom HbA1c, opgjort på baggrund af data fra NMA'en af Palmer et al., og sammenligninger af stofgrupperne er foretaget med udgangspunkt i beregninger af absolutte forskelle mellem klasserne [10].

SGLT-2-hæmmerne og GLP-1RA'er medførte begge signifikant større vægtreduktioner sammenlignet med DPP-4-hæmmerne og SU-stoffer, mens SGLT-2-hæmmerne derudover medførte signifikant større vægttab end GLP-1RA'er (Tabel 5.57). Herudover medførte DPP-4-hæmmerne et signifikant større vægttab (eller mindre vægtøgning) end SU-stofferne.

De observerede forskelle var i niveauet 0,47-3,63 kg og dermed alle mindre end de 5 kg, der er defineret som grænsen for klinisk relevans i Medicinrådets protokol.



Tabel 5.57 Forskelle i effekt på vægt mellem lægemiddelklasserne

Sammenligning	Absolut forskel i kg (95 % CI)
SGLT-2 vs. GLP-1RA	-0,47* (-0,85; -0,09)
SGLT-2 vs. DPP-4	-2,25* (-2,61; -1,90)
SGLT-2 vs. SU	-3,63* (-4,06; -3,20)
GLP-1RA vs. SU	-3,16* (-3,57; -2,75)
GLP-1RA vs. DPP-4	-1,78* (-2,09; -1,47)
SU vs. DPP-4	1,38* (1,00; 1,75)

*Statistisk signifikans.

Igen må fortolkningen af resultaterne tages med det forbehold, at denne analyse inkluderer GLP-1RA'er, herunder lixisenatid og exenatid BID, der medfører signifikant mindre vægtreduktion (1-3 kg) sammenlignet med liraglutid og/eller semaglutid. Endvidere indgik albiglutid, hvor den vægtreducerende effekt er vist på niveau med [91,92].

I NMA'en af Jia et al. medførte GLP-1RA, ligesom i Palmer et al., et statistisk signifikant vægttab sammenlignet med DPP-4 (-0,88 kg: -1,73; -0,02) [10,84]. Forskellen mellem GLP-1RA og SGLT-2 var derimod ikke signifikant. Følsomhedsanalysen med eksklusion af exenatid og evt. andre korttidsvirkende GLP-1RA medførte en reduktion af estimatet i GLP-armen (fra -0,49 til -0,20), hvilket understreger, at tallene skal tages med forbehold. I alle tilfælde var den absolutte forskel mellem GLP-1 vs. SGLT-2 dog langt under den mindste kliniske relevante forskel på 5 kg/5 %.

Problemstillingen er mindre relevant for de øvrige stofgrupper grundet højere grad af klasseeffekt. Dette underbygges af den selvstændige gennemgang af SGLT-2-hæmmere, hvor der ikke var klinisk relevante forskelle mellem stofferne inden for denne gruppe (se afsnit 5.2).

Bivirkningsrelateret behandlingsophør (vigtig)

Mindste klinisk relevante forskel: 10 %-point

Behandling med GLP-1RA'er medførte i Medicinrådets NMA en statistisk signifikant øget forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør sammenlignet med både SGLT-2-hæmmere, DPP-4-hæmmere, SU og placebo, mens ingen af de observerede forskelle nåede grænsen for klinisk relevans (Tabel 5.58).



Tabel 5.58 Bivirkningsrelateret behandlingsophør: Absolutte forskelle (ARR i %-point)

Intervention				
DPP-4-hæmmer	DPP-4-hæmmer			
GLP-1RA	5,11* (3,86; 6,50)	GLP-1RA		
SGLT-2-hæmmer	0,94* (0,21; 1,75)	-4,16* (-4,88; -3,38)	SGLT-2-hæmmer	
SU	0,58 (-0,26; 1,54)	-4,52 %* (-5,64; -3,21)	-0,36 (-1,43; 0,90)	SU
Placebo	0,65* (0,08; 1,27)	-4,46* (-5,00; -3,87)	-0,29 (-0,72; 0,17)	0,07 (-0,94; 1,24)

Indbyrdes sammenligninger er foretaget med udgangspunkt i intervention anført i kolonnen til venstre, således angiver nederste række forskellen mellem placebo sammenlignet med hver enkelt aktiv komparator.

*Statistisk signifikans.

Livskvalitet (vigtig)

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

Palmer et al. fandt 25 studier (11.912 patienter), der har opgjort effektmålet livskvalitet [10]. De relevante studier har anvendt en række forskellige redskaber til vurdering af dette effektmål inklusive både generisk (fx EQ-5D og SF36) og sygdomsspecifik livskvalitet (fx the Diabetes Quality of Life). Median opfølgningstid for måling af livskvalitet i studierne var 6 måneder [10].

Der var ingen statistisk signifikante forskelle i effekt på livskvalitet mellem lægemiddelgrupperne. Forskellene i forhold til placebo (SMD < 0,3) og indbyrdes mellem lægemiddelklasserne (SMD ≤ 0,2) (Tabel 5.59) var alle mindre end den definerede grænse for klinisk relevans på 0,5 SMD. Medicinrådet bemærker derudover, at de observerede effektforskelle generelt var størst i studier med suboptimal blinding af deltagerne [10].

Tabel 5.59 Forskelle i livskvalitet mellem lægemiddelklasserne [10]

Sammenligning	SMD (95 % CI)
SGLT-2 vs. GLP-1RA	0,01 (-0,19; 0,20)
SGLT-2 vs. DPP-4	0,11 (-0,13; 0,35)
SGLT-2 vs. SU	-0,11 (-0,57; 0,35)
GLP-1RA vs. SU	-0,12 (-0,54; 0,30)
GLP-1RA vs. DPP-4	0,11 (-0,03; 0,25)
SU vs. DPP-4	0,22 (-0,22; 0,67)



5.4.6 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 ($2,7 \text{ mg} \pm 1,2$ i begge vs. $3,0 \pm 1,1 \text{ mg}$). 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 [93].

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 [94].

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 [95].

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 [96].

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 [97].

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.

5.4.7 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)) [86-90]. TECOS 2015-studiet (sitagliptin) viste en større relativ risikoreduktion af sitagliptin i forhold til placebo for patienter med BMI \geq 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 [86-90].

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 \geq 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 [98].

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.

5.4.8 Samlet vurdering

Behandling med GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmere medførte i de fleste subgrupper både signifikant og klinisk relevante reduktion i mortalitet sammenlignet med DPP-4-hæmmere og SU. I subgruppen 'Patienter uden komorbiditet eller andre særlige risikofaktorer' var de estimerede absolutte forskelle signifikante, men mindre end den definerede grænse for klinisk relevans (1 %-point). Se Tabel 5.60 nedenfor.

For det kritiske effektmål MACE medførte både SGLT-2-hæmmerne og GLP-1RA'er en signifikant større reduktion sammenlignet med DPP-4-hæmmere, men forskellen var i alle de relevante subgrupper under grænsen for klinisk relevans (2 %-point).

For det kritiske effektmål HHF medførte SGLT-2-hæmmerne en statistisk signifikant reduktion sammenlignet med både GLP-1RA og DPP-hæmmere i alle subgrupper, men forskellene nåede kun grænsen for klinisk relevans (≥ 2 %-point) for patienter med erkendt hjertekar- og/eller nyresygdom.

For det kritiske effektmål nyresygdom medførte SGLT-2-hæmmerne en statistisk signifikant reduktion sammenlignet med både GLP-1RA og DPP-4-hæmmere, men kun forskellen i forhold til DPP-4-hæmmere (> 2 % point) nåede grænsen for klinisk relevans. Det har ikke været muligt at opgøre dette effektmål på subgruppeniveau, men Medicinrådet forventer, at den absolutte risikoreduktion er størst i patienter, som har erkendt nyresygdom.

Resultaterne på de kritiske effektmål understøtter, at der er en selvstændig hjerte- eller nyrebeskyttende effekt, uafhængigt af HbA1c, ved at tillægge GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer til metformin hos patienter med erkendt hjertekarsygdom og SGLT-2-hæmmer til patienter med hjertesvigt eller erkendt nyresygdom.

For det kritiske effektmål svær hypoglykæmi blev der på baggrund af relative forskelle påvist statistisk signifikant højere risiko for SU sammenlignet med de øvrige klasser. Den absolutte forskel var klinisk relevant for aldersgruppen ældre end 75 år.

For det vigtige effektmål HbA1c medførte GLP-1RA i alle sammenligninger en statistisk signifikant større reduktion, men ingen af forskellene oversteg grænsen for klinisk



relevans (0,5 %). Trods forbehold for at der i disse resultater indgår GLP-1RA'er, som har vist sig mindre effektive til at reducere HbA1c, vurderer Medicinrådet, bl.a. på baggrund følsomhedsanalyser, at dette forhold formentlig ikke vil ændre afgørende på størrelsen af effektestimaterne.

For det vigtige effektmål vægtreduktion er den estimerede forskel imellem SGLT-2-hæmmere og GLP-1RA meget lille (-0,5 kg til fordel for SGLT-2-hæmmere) og ikke statistisk signifikant efter eksklusion af korttidsvirkende GLP-1RA'er. Medicinrådet vurderer derfor, at der ikke er grundlag for at skelne imellem de to klasser. Begge klasser medførte statistisk signifikant større vægtreduktioner end DPP-4-hæmmere og SU-stoffer, men forskellene (1,8-3,6 kg) var under grænsen for klinisk relevans (5 kg). Forskellen mellem DPP-4-hæmmere og SU-stoffer var statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant (1,4 kg). Resultater for patienter med svær overvægt oversteg heller ikke grænsen for klinisk relevans.

For det vigtige effektmål bivirkningsrelateret behandlingsophør medførte behandling med GLP-1RA'er i alle sammenligninger en statistisk signifikant øget forekomst af bivirkningsrelateret behandlingsophør, men ingen forskelle (4-5 %-point) nåede grænsen for klinisk relevans (10 %-point).

For det vigtige effektmål livskvalitet blev der ikke fundet forskelle mellem klasserne.

Tabel 5.60 opsummerer de absolutte forskelle for subgrupperne med forskellige risikoniveauer for hjertekarsygdom og nyresygdom (afrundet til en decimal). Tabel 5.61 opsummerer de absolutte forskelle for øvrige effektmål.

Tabel 5.60 Oversigt over absolutte forskelle (ARR i %-point) for kliniske endemål ved forskellige risikoniveauer (største forskelle øverst)

Effektmål (MKRF)	Konklusion	Ingen komorbiditet	Meget høj risiko for CVD	Erkendt hjertekarsygdom	Erkendt nyresygdom
Mortalitet (1 %-point)	SGLT-2 > SU	0,6*	1,8*	3,0*	4,0*
	GLP-1 > SU	0,5*	1,7*	2,7*	3,7*
	SGLT-2 > DPP-4	0,3*	1,1*	1,8*	2,4*
	GLP-1 > DPP-4	0,3*	1,0*	1,6*	2,2*
MACE (2 %-point)	SGLT-2 > DPP-4:	0,4*	0,7*	1,3*	1,4*
	GLP-1 > DPP-4:	0,4*	0,7*	1,2*	1,3*
Indlæggelse pga. hjertesvigt (2 %-point)	SGLT-2 > DPP-4:	0,2*	1,2*	3,0*	3,8*
	SGLT-2 > GLP-1:	0,1*	0,8*	2,0*	2,6*
Kombineret nyreendepunkt	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.			



Effektmål (MKRF)	Konklusion	Ingen komorbiditet	Meget høj risiko for CVD	Erkendt hjertekarsygdom	Erkendt nyresygdom
(2 %-point)	SGLT-2 > GLP-1:				

> statistisk signifikant bedre end. *Statisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel mellem de angivne lægemiddelklasser.

Table 5.61 Oversigt over absolutte forskelle for øvrige effektmål

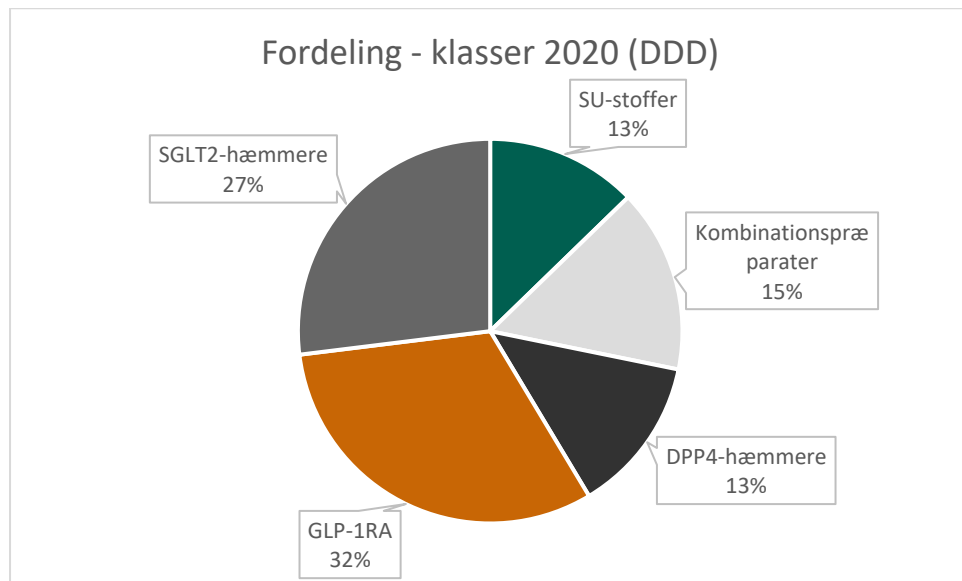
Effektmål (MKRF)	Konklusion	ITT-population
Svær hypoglykæmi (1 %-point)	DPP-4 > SU ¹	0,3 %-point*
HbA1C (0,5 %)	GLP-1 > SGLT-2 GLP-1 > DPP-4 GLP-1 > SU	0,3 %* 0,3 %* 0,2 %*
Vægtreduktion (5 kg eller 5 %)	SGLT-2 > GLP1 GLP-1 > DPP-4 GLP-1 > SU SGLT-2 > DPP-4 SGLT-2 > SU DPP-4 > SU	0,5 kg* 1,8 kg* 3,2 kg* 2,3 kg* 3,6 kg* 1,4 kg*
Ophør med behandling pga. bivirkninger (10 %-point)	SGLT-2 > GLP-1 DPP-4 > GLP-1 DPP-4 > SGLT-2 SU > GLP-1	4,2 %-point* 5,1 %-point* 0,9 %-point* 4,5 %-point*
Livskvalitet	Ingen forskelle	-

> bedre end. *Statisk signifikans. Grøn: Klinisk relevant forskel mellem de angivne lægemiddelklasser.

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

Forbrugstal

Figuren viser, at GLP-1RA'erne udgør størstedelen af forbruget målt i DDD efterfuldt af SGLT-2-hæmmere. Kombinationspræparater omfatter primært kombinationer af metformin og DPP-4-hæmmere, hvorfor DPP-4-hæmmernes andel reelt er større end de viste 13 %.



Figur 6. Forbrugstal – fordeling mellem klasser 2020 (DDD)

6. Øvrige forhold

6.1 Skift eller tillæg af et tredje lægemiddel

Målrettet behandling med henblik på at opnå behandlingsmålet for HbA1c vil ofte kræve behandling med to og i nogle tilfælde tre antidiabetika oven i rækken af andre diabetesrelevante lægemidler (antihypertensiva, antitrombotika og lipidsænkede lægemidler) og evt. lægemidler til andre sygdomme. Behandling med flere lægemidler (polyfarmaci) øger risikoen for både bivirkninger og interaktioner mellem lægemidlerne. Ældre patienter har ofte mere kompliceret sygdom og bruger derfor oftere et højt antal lægemidler og er også generelt mere følsomme for bivirkninger, så det er især vigtigt at være opmærksom på evt. u hensigtsmæssig polyfarmaci i denne gruppe.

Det er derfor relevant at belyse værdien af at tillægge et tredje blodsukkersænkende lægemiddel til behandlingen. I det tidligere ADVANCE-studie fra 2009 medførte intensiv glukosekontrol primært med SU-stoffet gliclazid og evt. tillæg af glitazoner eller insulin ikke en reduktion i mortalitet eller makrovaskulære komplikationer, men til gengæld i flere tilfælde af svær hypoglykæmi [83]. Der er sidenhen kommet nye lægemidler på markedet i form af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere, der ser ud til at have en selvstændig hjerte- og nyrebeskyttende effekt, uafhængig af HbA1c. Det har afstedkommet, at flere danske og internationale guidelines nu anbefaler, at der, uafhængigt af HbA1c, hos højriskogrupper tillægges enten GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer som 2. stof oveni i metformin. Herudover kan tillægges et 3. stof, såfremt HbA1c ikke er i mål [1,2,4,5]. Det er derfor også relevant at undersøge, om kombinationen af de to typer lægemidler evt. medfører en yderligere effekt.



Medicinerådet vil derfor i dette afsnit belyse, om der er klinisk relevante forskelle mellem to-stof- og tre-stofbehandling med lægemidler fra de fire forskellige klasser, hvor metformin indgår i basisbehandlingen i begge grupper.

6.1.1 Identificeret litteratur

Der er i den systematiske litteratursøgning fundet tre nyere metaanalyser med direkte sammenligning af tre-stofbehandling vs. to-stofbehandling samt en nyere NMA med indirekte sammenligning. Ingen af disse studier inkluderer sulfonylurinstof (SU) [99-102]. Derfor blev der yderligere inkluderet to NMA fra 2016, som ligeledes blev fundet i den systematiske litteratursøgning [103,104]. I den opdaterede litteratursøgning blev der desuden fundet et nyere RCT, hvor SU indgår (Tabel 6.1) [105]. Disse metaanalyser dækker tilsammen de relevante studier.

De fleste studier belyser effektmålene HbA1c og vægt. En metaanalyse belyser også behandlingsophør pga. bivirkninger [99]. Kun en enkelt metaanalyse har vurderet effekten på kliniske endemål og svær hypoglykæmi [101]. Ingen af de fundne studier belyser livskvalitet.

Tabel 6.1 Systematiske reviews og RCT's fundet i litteratursøgningen

Reference	Design/ Antal RCT's	Intervention (tre-stof)	Komparator (to-stof)	Effektmål	Kvalitetsvurdering
De Buitléir 2021 [99]	Metaanalyse af 6 RCT med direkte sammenligning	SGLT-2 + DPP-4 + MET	DPP-4 + MET	HbA1c, vægtreduktion, (symptomatisk hypoglykæmi), ophør pga. bivirkninger,	Cochrane risk of bias tool anvendt
Lautsch 2021 [100]	NMA med 25 RCT's	SGLT-2 + DPP-4 + MET	SGLT-2 + MET eller DPP-4 + MET	HbA1c, vægtreduktion	PRISMA-guidelines og Cochrane risk of bias tool anvendt
Lee 2016 [103]	NMA med 40 RCT's	GLP-1RA, SGLT-2, DPP-4 eller SU som tredje stof	Flere kombinationer	HbA1c, vægtreduktion	PRISMA-guidelines anvendt. Risk of bias vurderet med JADAD-scale (97 % vurderet 'good')
Lozano-Ortega 2016 [104]	NMA med 30 RCT's	GLP-1RA, SGLT-2, eller DPP-4 som tredje stof	SU + MET	HbA1c, vægtreduktion	Ingen risk of bias vurdering



Reference	Design/ Antal RCT's	Intervention (tre-stof)	Komparator (to-stof)	Effektmål	Kvalitetsvurdering
Mantsiou 2020 [101]	Metaanalyse af 7 RCT's med direkte sammenligning	GLP-1RA + SGLT-2 + MET	GLP-1RA + MET eller SGLT-2 + MET	Mortalitet, AMI, stroke, HHF, HbA1c, svær hypoglykæmi	GRADE anvendt
Zhou 2020 [102]	Metaanalyse af 13 RCT's med direkte sammenligning	GLP-1RA eller DPP-4 som tredje stof	SGLT-2 + MET (eller SGLT-2 mono)	HbA1c, vægtreduktion, (asymptomatisk hypoglykæmi)	Cochrane risk of bias tool Anvendt
RCT's					
Frias 2020 [105]	RCT (52 uger)	DPP-4 + SGLT-2 + MET	SU + MET	HbA1c, vægtreduktion, svær hypoglykæmi, ophør pga. bivirkninger	

Studier med direkte sammenligning

Metaanalysen af Mantsiou et al. fra 2020 belyser effekten af tre-stofbehandling med kombination af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmer oven i metformin vs. to-stofbehandling med stofferne hver for sig oven i metformin. I metaanalysen indgår kun RCT's med direkte sammenligninger, og HbA1c er det primære effektmål. De kliniske endepunkter mortalitet og HHF indgik som sekundære effektmål. MACE indgik ikke, men i stedet er kardiovaskulær mortalitet, AMI eller stroke belyst [101].

Metaanalysen af De Buitléir et al. fra 2021 sammenligner kombinationen af SGLT-2-hæmmer og DPP-4 hæmmer oven i metformin med to-stofbehandling med DPP-4 hæmmere og metformin ved brug af i direkte sammenlignende RCT's. Udover HbA1c og vægtreduktion belyses ophør pga. bivirkninger og symptomatisk hypoglykæmi, som dog ikke er nærmere defineret i artiklen [99].

Metaanalysen Zhou et al. undersøger effekten af at tillægge GLP-1RA eller DPP-4 hæmmer oven i SGLT-2-hæmmer i monoterapi (4 studier) eller i kombination med metformin (9 studier). Effektmål er HbA1c og vægtreduktion. Hypoglykæmi blev opgjort som asymptomatiske tilfælde [102].

Studiet af Frias et al. fra 2020 er et randomiseret dobbeltblindet studie, hvor 443 patienter utilstrækkeligt kontrolleret på metformin blev randomiseret til tillæg af enten saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg eller glimepirid 1-6 mg (optitreret til en middeldosis på $3,8 \pm 2,0$ mg ved 52 uger). Patienterne var i gennemsnit 56 år [105].



Studier med indirekte sammenligning

Tre NMA estimerer effekten af tre- vs. to-stofbehandling på HbA1c og vægtreduktion [100,103,104]:

Lautsch et al. undersøger effekten af trippelterapi med SGLT-2, DPP-4 og metformin sammenlignet med to-stofbehandling. Der indgår 25 RCT's [100].

Lozano-Ortega et al. undersøger den additive effekt af at tillægge et 3. stof oven i SU + MET ved en indirekte sammenligning af data fra 30 RCT's. Effekten af at tillægge SGLT-2 vs. andre stoffer blev analyseret separat [104].

Lee et al. inkluderer flere forskellige kombinationer af tre stoffer og undersøger som det eneste studie også tillæg af SU som tredje stof. Herudover indgår der dog også studier med glitazoner eller insuliner mv. Der indgår 40 RCT's af 6-12 måneders varighed i den indirekte sammenligning [103].

6.1.2 Kliniske endemål

Metaanalysen af Mantsiou et al. inkluderer i alt syv RCT's, hvoraf de fem er en direkte sammenligning af tre-stofbehandling (GLP-1RA + SGLT-2-hæmmer + metformin) med to-stofbehandling (GLP-1RA + metformin eller SGLT-2-hæmmer + metformin). I de sidste to studier er det ikke oplyst, om der indgår metformin i baggrundsbehandlingen, men antallet af patienter i begge studier er så lavt, at det ikke har afgørende indflydelse på resultaterne. Antal af patienter i de enkelte RCT's varierede fra 45-685 patienter. Opfølgningstiden varierede fra 16-104 uger [101].

Tre-stofbehandlingen medførte ikke signifikant bedre effekt end to-stofbehandlingen på mortalitet. MACE indgik ikke som effektmål, men der blev ej heller fundet signifikant effekt på AMI eller stroke. HHF indgik som effektmål i metaanalysen, men var ikke opgjort i nogle af de inkluderede RCT's. Der var generelt meget få hændelser i studierne grundet det forholdsvis beskedne antal patienter og varierende opfølgningstider. I det største og længste studie (DURATION-8, 695 patienter, 104 ugers opfølgning) var der således kun 1-3 tilfælde af mortalitet i hver behandlingsarm [101].

HbA1c

Studier med direkte sammenligning

I Metaanalysen af Mantsiou et al. medførte tre-stofbehandling med GLP-1RA oven i SGLT-2 + metformin en signifikant og klinisk relevant reduktion af HbA1c på -0,85 % -1,19 %; -0,52 %). I den omvendte situation, hvor det var SGLT-2-hæmmer, der blev lagt oveni i GLP-1RA + metformin) medførte tre stofbehandling ligeledes en signifikant og klinisk relevant reduktion i HbA1c på -0,61 % (-1,06; -0,14 %) [101].

Tre-stofbehandling med GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer og metformin medførte således både signifikant og klinisk relevant reduktion af HbA1c sammenlignet med to-stofbehandling. Forfatterne har dog vurderet kvaliteten af evidensen som 'meget lav' iht. GRADE pga. risiko for bias i de enkelte studier (some concerns), indirekte evidens og inkonsistens,



men de to sidstnævnte er ikke yderligere uddybet. Medicinrådet bemærker yderligere, at effektestimater for 'tillæg af SGLT-2-hæmmer som tredje stof' bør nedgraderes for upræcist estimat, idet konfidensintervallet krydser grænsen for klinisk relevans [101].

Metaanalysen af De Buitléir et al. fra 2021 fandt en signifikant og klinisk relevant effekt på HbA1c på -0,71 % (-0,87; -0,55 %) ved tillæg af SGLT-2-hæmmer som det tredje stof til behandling med DPP-4 hæmmer og metformin [99].

Metaanalysen af Zhou et al. fra 2020 fandt, at tillæg af DPP-4 hæmmer oven i SGLT-2-hæmmer med eller uden metformin medførte en signifikant reduktion i HbA1c på -0,47 % (-0,58; -0,37 %). Der var stor heterogenitet imellem studierne (variation i punktestimat fra -0,12 til -0,94 %, $I^2 = 79$ %). I de studier, hvor der indgik metformin, var punktestimatet signifikant og varierede fra -0,27 til -0,57. Tillæg af GLP-1RA oven i SGLT-2-hæmmer med eller uden metformin medførte ligeledes en signifikant reduktion i HbA1c (-0,80 % -1,14; -0,45 %), men med stor heterogenitet ($I^2 = 85,4$ %) imellem de tre studier, der indgik i analysen. I de tre studier fik hhv. alle, ingen og ca. 80 % af patienterne metformin [102].

I det randomiserede studie, hvor tre-stofbehandling med DPP-4, SGLT-2 og metformin blev sammenlignet med SU+ metformin, var der ingen forskel i HbA1c de første 16 uger, men efter 52 uger var der en signifikant forskel til fordel for tre-stofbehandlingen (-1,35 % vs. 0,98 %). Forskellen (0,37 %) er dog under de 0,5 %, som er den af Medicinrådet fastsatte grænse for klinisk relevans [105].

Studier med indirekte sammenligning

I NMA'en af Lautsch et al. medførte tillæg af DPP-4 hæmmer som tredje stof til SGLT-2-hæmmer og metformin signifikant reduktion af HbA1c sammenlignet med to-stofbehandling af størrelsesorden 0,38-0,56 % afhængig af anvendte doser. Kun kombinationen af linagliptin 5 mg/empagliflozin 25 mg/metformin oversteg den mindste klinisk relevante forskel ift. empagliflozin 25 mg/metformin [100].

I NMA'en af Loranzo-Ortega et al. blev effekten af at tillægge SGLT-2-hæmmer, GLP-1RA eller DPP-4-hæmmer til kombinationen SU + MET estimeret på baggrund af en indirekte sammenligning mellem behandlingsarme fra 30 studier. I alle sammenligninger medførte tre-stofbehandling en klinisk relevant reduktion i HbA1c (> 0,5 %) og uden klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne (GLP-1: -1,07 %, SGLT-2: -0,86 %, DPP-4: -0,68 %). Effekten af at tillægge SGLT-2-hæmmere var endvidere ikke signifikant forskellig fra effekten af at tillægge GLP-1RA eller DPP-4 [104].

I NMA'en af Lee et al. blev effekten på HbA1c ved tillæg af et tredje stof til behandlingen estimeret via en indirekte sammenligning af 40 RCT's. Addition af både GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer og SU medførte alle en signifikant og klinisk relevant reduktion i HbA1c (> 0,5 %) sammenlignet med to-stofbehandling og uden klinisk relevante forskelle imellem lægemidlerne (GLP-1: -0,81 %, SGLT-2: -0,69 %, SU: -0,59 %, DPP-4: -0,56 %) [103].



Der er ikke foretaget systemisk GRADE-vurdering af de tre NMA, men der skal umiddelbart tages forbehold for, at der er tale om en indirekte sammenligning imellem forskellige studier.

Vægtreduktion

Studier med direkte sammenligning

I metanalysen af Mantsiou et al. medførte tre-stofbehandling, med tillæg af GLP-1RA oven i SGLT-2-hæmmer + metformin, ikke en statistisk signifikant vægtreduktion sammenlignet med to-stofbehandling med SGLT-2-hæmmer + metformin. Ved eksklusion af det studie med længst opfølgningstid (104 uger) medførte tre-stofbehandling i studier med op til 30 ugers opfølgningstid dog en signifikant vægtreduktion på -1,79 kg (-2,99; -0,59 kg). I den omvendte situation, hvor SGLT-2-hæmmer blev lagt oven i GLP-1RA + metformin, medførte tre stofbehandling også et signifikant vægttab på -2,59 kg (-3,68; -1,51 kg). Forfatterne har dog vurderet kvaliteten af evidensen som 'meget lav' iht. GRADE pga. risiko for bias i de enkelte studier (some concerns), indirekte evidens og inkonsistens, men de to sidstnævnte er ikke yderligere uddybet [101].

Metaanalysen af De Builér et al. fra 2021 fandt en signifikant vægtreduktion på -1,76 kg (-2,04; -1,49). ved tillæg af SGLT-2-hæmmer som det tredje stof til behandling med DPP-4-hæmmer og metformin [99].

I metaanalysen af Zhou et al. fra 2020 medførte tillæg af DPP-4 hæmmer oven i SGLT-2-hæmmer og metformin ingen statistisk signifikant vægtændring. Tillæg af GLP-1RA oven i SGLT-2-hæmmer med eller uden metformin medførte en signifikant vægtreduktion på -1,46 kg, men med stor heterogenitet imellem de tre studier, hvoraf kun nogle inkluderede patienter, der fik metformin [102].

I det randomiserede studie af Frias et al. 2020 medførte 52 ugers tre-stofbehandling med DPP-4, SGLT-2-hæmmer og metformin et vægttab på -3,1 kg, sammenlignet med en vægtøgning på 1,0 kg ved behandling med SU-stof + metformin (forskel 4,1 kg) [105].

Studier med indirekte sammenligning

I NMA'en af Lautsch et al. medførte tillæg af DPP-4-hæmmer som tredje stof til SGLT-2-hæmmer og metformin ingen statistisk signifikant vægtændring sammenlignet med to-stofbehandling [100].

I NMA'en Loranzo-Ortega et al. medførte tillæg af SGLT-2 eller GLP-1 som det tredje stof begge en statistisk signifikant vægtreduktion på hhv. 1,7 og 1,1 kg, mens tillæg af DPP-4 ikke medførte vægtændring. SGLT-2-hæmmere medførte også et signifikant større vægttab ift. DPP-4. Ingen af forskellene overstiger dog grænsen for klinisk relevans [104].

I NMA'en af Lee et al. medførte tillæg af enten GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer som tredje stof en statistisk signifikant vægtreduktion på hhv. 1,85 og 1,79 kg sammenlignet med to-stofbehandling (flere kombinationer). Tillæg af DPP-4-hæmmer medførte ingen statistisk signifikant vægtændring, og tillæg af SU resulterede i en vægtstigning på ca.



3,23 kg. Resultaterne skal tages med forhold for, at der også indgik lægemidler, som Medicinrådet har ekskluderet fra behandlingsvejledning pga. ringere effekt eller flere bivirkninger. Ingen af resultaterne oversteg den mindste klinisk relevante forskel (5 kg) [103].

Svær hypoglykæmi

I metanalysen af Mantsiou et al. medførte tre-stofbehandling med GLP-1RA + SGLT2 + metformin ikke signifikant flere tilfælde af svær hypoglykæmi end to-stofbehandling. Forfatterne har ikke systematisk GRADE-vurderet dette effektmål, men Medicinrådet bemærker, at der er tale om meget upræcise estimater (brede konfidensintervaller) grundet meget få hændelser i studierne. OR for tillæg af et tredje stof var 1,38 (0,14; 13,14) ved tillæg af SGLT-2-hæmmer og 2,39 (0,47; 12,27) ved tillæg af GLP-1RA [101].

I det randomiserede studie af Frias et al. 2020 var der ingen tilfælde af svær hypoglykæmi ved behandling med DPP-4, SGLT-2 og metformin og 2 tilfælde (0,9 %) ved to-stofbehandling med SU og metformin, hvilket er lige under grænsen for klinisk relevans (1 %-point ved 1 år) [105].

Metaanalysen af De Buitléir et al. har kun opgjort symptomatisk hypoglykæmi og fandt ikke signifikant forskel mellem tre- og to-stofbehandling, men der var kun få hændelser i studierne. Svær hypoglykæmi er ikke opgjort [99].

I metaanalysen af Zhou blev kun opgjort asymptomatisk hypoglykæmi. Tillæg af DPP-4 hæmmer til SGLT-2 og metformin medførte ikke flere tilfælde af asymptomatisk hypoglykæmi. Ved tillæg af GLP-1RA i studier uden metformin (dvs. to-stofbehandling) var der en tendens til flere tilfælde af asymptomatisk hypoglykæmi, men forskellen var ikke signifikant [102].

Behandlingsophør pga. bivirkninger

De Buitléir et al. fandt ikke signifikant flere behandlingsophør pga. bivirkninger ved tre-stofbehandling med SGLT-2-hæmmer + DPP-4 hæmmer og metformin sammenlignet med to-stofbehandling med DPP-4 hæmmer og metformin (ARR < 1 %-point). Det var på trods af, at tre-stofbehandlingen med SGLT-2-hæmmer resulterede i signifikant flere tilfælde af genitale svampeinfektioner (ARR 5,3 %-point) [99].

I det randomiserede studie af Frias et al. 2020 var forekomsten af behandlingsophør pga. bivirkninger lav ved både DPP-4 + SGLT-2 og SU (3,5 og 0,9 %, ARR 2,6 %-point), og forekomsten var ikke klinisk relevant forskellig (< 10 %-point) [105].

6.1.3 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. De fleste patienter vil formentlig foretrække et lægemiddel, der kun skal tages en gang daglig frem for to gange daglig. Der kan være individuelle præferencer, der



gør, at nogle patienter vil foretrække en daglig oral behandling, mens andre vil foretrække en ugentlig subkutan behandling.

6.1.4 Samlet vurdering

Der er ikke fundet studier, der dokumenterer en effekt af tre-stofbehandling vs. to-stofbehandlinger på kliniske endemål.

Tillæg af GLP-1RA, SGLT-2-hæmmer, DPP-4-hæmmer eller SU som tredje stof medførte i alle tilfælde en statistisk signifikant og klinisk relevant reduktion af HbA1c sammenlignet med to-stofbehandling. Rangeringen af effekt var på baggrund af alle analyser GLP-1RA > SGLT-2 > SU > DPP-4, men der var kun marginale og ikke statistisk signifikante påviste forskelle imellem klasserne, som i ingen tilfælde oversteg den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 %.

Tillæg af GLP-1RA eller SGLT-2-hæmmer som tredje stof medførte en statistisk signifikant, men beskeden, vægtreduktion, der i ingen studier oversteg Medicinrådets grænse for klinisk relevans (5 kg). Tillæg af DPP-4 medførte ingen vægtændring, mens trestofbehandling med SU medførte en vægtstigning mellem 1 og 3 kg sammenlignet med to-stofbehandling.

Tre-stofbehandling medførte generelt ikke flere klinisk relevante tilfælde (dvs. 1 %-point ved 1 år) af svær hypoglykæmi eller behandlingsophør pga. bivirkninger. Det kan ikke på denne baggrund udelukkes, om tre-stofbehandling medfører en øget forekomst af andre bivirkninger. Der er ingen data for livskvalitet.

Medicinrådet finder, at det ved indikation for yderligere reduktion af HbA1c generelt ikke er afgørende, hvorvidt der vælges det ene eller det andet lægemiddel som det tredje stof.

Medicinrådet anbefaler, at der hos patienter med meget høj risiko for hjertesygdom eller erkendt hjertekarsygdom, der ikke i forvejen er i behandling med en GLP-1RA eller en SGLT-2-hæmmer, prioriteres en af disse som det andet eller tredje stof.

6.2 Kriterier for seponering hos ældre patienter

Hos patienter med type 2-diabetes bør både behandlingsmålet og den farmakologiske glukosesænkende behandling revideres mindst en gang årligt. Det er særlig vigtigt hos ældre og skrøbelige 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. Hos patienter med kort forventet restlevetid pga. fremskreden alder eller alvorlig komorbiditet kan det primære behandlingsmål være symptomfrihed (< 70 mmol/mol). Det vil sige, undgå hypoglykæmi og symptomgivende hyperglykæmi (se den tidligere tabel 3.1).

I revisionen af behandlingsmål og lægemiddelbehandling indgår på den ene side i en samlet afvejning af effekten af den glukosesænkende behandling på udvikling og



forværring af hjerte- og nyresygdom 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 fagudvalget, at man begynder med at seponere lægemidler, som udgør en betydende aktuel bivirkningsmæssig problemstilling hos den pågældende patient (fx hypoglykæmi) (se tabel 6.2). Det bør altid overvejes at seponere/reducere eventuel insulin eller SU-stof, da denne patientgruppe har større risiko for hypoglykæmi.

Hos patienter med kort forventet restlevetid kan man efter ovenstående overveje at seponere de glukosesænkende lægemidler, hvor det primære formål med behandling er en organbeskyttende effekt.

Tabel 6.2 Anbefalinger for dosisjustering, pausering og seponering af forskellige antidiabetika

Stofgruppe	Problemstilling(er)	Anbefalinger
Metformin	Diarré og dehydratio	Pauser ved kvalme/opkastning og akut sygdom
	Risiko for laktatacidose ved akut sygdom eller nyresvigt	Halver dosis ved eGFR 30-60 ml/min
	Nedsat nyrefunktion	Seponer ved eGFR < 30
DPP-4-hæmmer	Nedsat nyrefunktion	Halver dosis ved eGFR 30-60 ml/min. Kvart dosis ved eGFR < 30 ml/min ³



Stofgruppe	Problemstilling(er)	Anbefalinger
SU-stof	Klinisk betydende risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Seponer ved svær (assistancekrævende) hypoglykæmi Seponer ved eGFR < 30 ml/min
SGLT-2-hæmmer	Recidiverede genitale svampeinfektioner Normoglykæmisk ketoacidose forekommer i sjældne tilfælde Nedsat nyrefunktion medfører nedsat glykæmisk effekt, men bevaret organbeskyttelse	Pause ved kvalme/opkastning og akut sygdom Overvej fortsat behandling ved eGFR < 30 ml/min ⁴
GLP-1RA	Vedvarende nedsat appetit og kvalme/opkastninger Uhensigtsmæssigt vægttab	Seponer i tilfælde af vedvarende gastrointestinale bivirkninger eller uhensigtsmæssigt vægttab
Basal insulin	Klinisk betydende risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Reducer dosis i tilfælde af hypoglykæmi eller BG/HbA1c under fastsat behandlingsmål Overvej at seponere ved ≤ 10 IE med mindre ophørt egen insulinproduktion
Hurtigtvirkende (korrektions-) insulin	Klinisk betydende risiko for hypoglykæmi ved stram kontrol og/eller svigtende fødeindtagelse	Overvej at seponere

1 Linagliptin kan anvendes i fuld dosis.

6.2.1 Sundhedsøkonomi

Da den kliniske evidensgennemgang viser, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne inden for samme klasse, vil den kliniske vurdering ikke blive suppleret med en sundhedsøkonomisk beregning.

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 har eksempelvis kendskab til studierne SOUL af oral semaglutid og EMPA-KIDNEY af empagliflozin, som forventes afsluttet i hhv. 2024 og ultimo 2022.



8. Referencer

1. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af type 2 diabetes [internet]. [citeret 29. september 2021]. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
2. Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes – opfølgning og behandling. 2019.
3. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. 2020;1–41.
4. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S125 LP-S150.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221–8.
6. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–98.
7. Diabetes demography, cardiometabolic risk factors, and acute-and chronic diabetes complications in a nationwide diabetes registry in Denmark. 2020.
8. Rungby J, Schou M, Warrer P, Ytte L, Andersen GS. Prevalence of cardiovascular disease and evaluation of standard of care in type 2 diabetes: a nationwide study in primary care. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(4):145–51.
9. DES/DSAM. Høringsudkast Farmakologisk behandling af type 2 diabetes – Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). 2021.
10. 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. *BMJ*. 2021;372:1–14.
11. Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A. Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1–2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2183–99.
12. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–57.
13. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–39.
14. Angelyn Bethel M, Mentz RJ, Merrill P, Buse JB, Chan JC, Goodman SG, et al. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: Insights from the EXSCEL trial. *Diabetes Care*. 2020;43(2):446–52.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull*. 2016;54(9):101.
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (PIONEER 6). *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.



17. 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. *Lancet*. 2019;394(10193):121–30.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
19. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Trulicity. 2021;1–22.
20. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Bydureon. 2021;1–53.
21. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Byetta. 2021;1–53.
22. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Victoza. 2021;1–53.
23. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Ozempic. 2021;1–22.
24. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Rybelsus. 2020;1–22.
25. 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.
26. 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. *Ann Intern Med*. 2018;170(6):423–6.
27. 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. *European Association for the Study of Diabetes*; 2018.
28. 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.
29. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1345–51.
30. 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, Obes Metab*. 2018;20(9):2210–9.
31. McNeill AM, Davies G, Kruger E, Kowal S, Reason T, Ejzykowicz F, et al. Ertugliflozin Compared to Other Anti-hyperglycemic Agents as Monotherapy and Add-on Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):473–91.
32. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213–23.
33. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019;41(2):322-334.e11.
34. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
35. 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 Ageing*. 2019;48(6):859–66.
36. 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.
37. 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, Obes Metab.* 2020;22(7):1122–31.
38. 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. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(3):543–52.
 39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
 40. Wheeler DC, Stefánsson B V, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22–31.
 41. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–57.
 42. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306.
 43. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.
 44. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
 45. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
 46. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–35.
 47. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation.* 2020;2205–15.
 48. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Invokana. 2021;1–22.
 49. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Forxiga. 2021;1–53.
 50. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Jardiance. 2021;1–22.
 51. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Steglatro. 2020;1–22.
 52. 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.
 53. 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. *Eur Heart J.* 2021;1–10.
 54. 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, Obes Metab.* 2020;22(4):530–9.
 55. Heymsfield SB, Raji A, Gallo S, Liu J, Pong A, Hannachi H, et al. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Patients with Overweight and Obesity with Type 2 Diabetes Mellitus. *Obesity.* 2020;28(4):724–32.
 56. 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). *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2014;20(8):785–91.
57. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Tresiba. 2021;1–22.
58. 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 Syst Rev*. 2020;2020(11).
59. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(4):984–92.
60. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(7):CD006383.
61. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner 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.
62. 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.
63. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri 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 Obes Metab*. 2013;15(8):729–36.
64. 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.
65. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer 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 Obes Metab*. 2015;17(4):386–94.
66. 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.
67. 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 trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536–42.
68. 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 R D*. 2016;16(2):239–49.
69. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723–32.
70. 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.
71. 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-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGTH Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147–54.
 72. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen M V, 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(11):1735–40.
 76. Lee P, Chang A, Blaum C, Vljajnic 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;
 77. 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.
 78. 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, Obes Metab*. 2019;21(7):1625–33.
 79. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, Hansen CT, Hansen M V, 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 Obes Metab*. 2019;21(7):1634–41.
 80. 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 BRIGTH trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(7):1588–93.
 81. 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. *Clin Diabetes*. 2017;35(2):90–5.
 82. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Skift mellem basalinsuliner – en praktisk guide [internet]. 2020 [citeret 7. oktober 2021]. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-3-2020/Skift-mellem-basalinsuliner---en-praktisk-guide>
 83. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
 84. Jia S, Wang Z, Han R, Zhang Z, Li Y, Qin X, et al. Incretin mimetics and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin for



- treatment of type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(1):5–18.
85. Pinto LC, Rados D V, Remonti LR, Viana L V, Pulz GT, Carpena MP, et al. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11).
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
 89. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
 90. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
 91. AF H, JB G, S J, RB D, CB G, NP J, 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.
 92. Brønden A, Knop FK, Christensen MB. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Albiglutide. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(7):719–31.
 93. 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, Obes Metab.* 2021;23(2):569–80.
 94. Scherthaner 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, Obes Metab.* 2015;17(7):630–8.
 95. 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.
 96. 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.
 97. 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.
 98. 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, Obes Metab.* 2020;22(7):1187–96.
99. 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 randomised controlled trials. *Diabet Med.* 2021;38(2):e14409.
 100. 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 Ther.* 2021;12(1):389–418.
 101. 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, Obes Metab.* 2020;22(10):1857–68.
 102. 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 Metab Res Rev.* 2020;36(2):e3223.
 103. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes – A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:149–58.
 104. 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. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):807–16.
 105. 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, Obes Metab.* 2020;22(7):1083–93.



9. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende type 2-diabetes

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	23. november 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Implementering og opfølgning af behandlingsvejledningen

De fleste patienter med type 2-diabetes følges i almen praksis, der også står for at udskrive størstedelen af medicinen. De mere komplicerede patienter følges på sygehus eller i samarbejde hermed. Der er derfor behov for at tænke implementering og monitorering af anbefalingerne på tværs af primær- og sekundær (sygehus) sundhedssektor.

Almen praksis skal håndtere et utal af forskellige sygdomme. For at implementeringen lykkes, er det vigtigt, at man laver en enkel og operationel vejledning, som gør tolkningen relativt simpel og ens for de enkelte læger. Dvs. meget konkrete kriterier (fx algoritmer) for, hvem der skal behandles med hvad.

Regionernes lægemiddelenheder i primærsektoren er centrale aktører, da deres primære opgave er at implementere rationel farmakoterapi i almen praksis. Det foregår bl.a. via basislister, nyhedsbreve, skriftlige forbrugsoversigter til almen praksis, lægebesøg og temamøder. Det er vigtigt, at Medicinrådets anbefalinger først og fremmest bliver implementeret i regionernes basislister, der kan danne udgangspunkt for de evt. andre regionale tiltag.

Herudover er det vigtigt, at Medicinrådets anbefalinger er koordineret med DSAM/DES' vejledninger, Lægemiddelstyrelsens Medicintilskudsnavn, Sundhedsstyrelsens indsatser for rationel farmakoterapi (fx IRF-kurser og månedsbladet Rationel Farmakoterapi). Fagudvalget har derfor sideløbende været i dialog med disse med henblik på at koordinere anbefalingerne.

Mht. til kommunikation og udbredelse af kendskabet til Medicinrådets behandlingsvejledninger i almen praksis kan man med fordel benytte sig af de allerede eksisterende kommunikationskanaler til almen praksis, som er accepterede og anvendte informationskilder. Jo flere kilder man benytter, jo større udbredelse vil vejledningen få. Fx Lægehåndbogen, Promedicin, Månedsskrift for Almen Praksis og Ugeskrift for Læger. Fagudvalget foreslår, at Medicinrådet også går i dialog med Diabetesforeningen. Fagudvalget foreslår konkret, at Medicinrådet i samarbejde med Sundhedsstyrelsen, DSAM og DES udgiver en fælles artikel, der samler de vigtigste nye budskaber fra Medicinrådets behandlingsvejledning, de nye fælles retningslinjer fra DES/DSAM og IRF's Nationale rekommandationsliste

Endelig har fagudvalget overvejet at publicere resultaterne af Medicinrådets egne netværksmetaanalyser i et fagfællebedømt tidsskrift, da det ligeledes er med til at udbrede kendskabet til Medicinrådets anbefalinger i både dansk og international praksis.



Bilag 2: Søgestreng

Søgning på systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Table 11.1 Søgningen i Ovid Embase og Ovid MEDLINE(R) blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2016 til 18. december 2020

#	Search	Hits
1	*Diabetes Mellitus, Type 2/ use medall	110765
2	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use medall	151144
3	(T2D or T2DM).ti,ab. use medall	32640
4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use medall	11818
5	NIDDM.ti,ab. use medall	6930
6	or/1-5	186899
7	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1553020
8	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4767460
9	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	4060875
10	case report.ti. use medall	247563
11	or/7-10	9111502
12	6 not 11	150847
13	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	208150
14	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	74149
15	systematic review.pt. use medall	141272
16	Meta-Analysis.pt. use medall	123779
17	Network Meta-Analysis/ use medall	1904
18	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall	51489



#	Search	Hits
19	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use medall	38362
20	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	16226
21	or/13-20	298631
22	12 and 21	5808
23	Sulfonylurea Compounds/ use medall	6233
24	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).ti,ab. use medall	10371
25	Gliclazide/ use medall	903
26	(gliclazid* or Diamicon*).ti,ab. use medall	1365
27	glimepiride.nm. use medall	833
28	(glimepirid* or Amaryl*).ti,ab.	5697
29	or/23-28	18219
30	22 and 29	325
31	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/ use medall	4063
32	(DPP adj2 ("4" or "iv") adj2 inhibitor*).ti,ab. use medall	3393
33	(dipeptidyl* adj2 peptidase* adj2 ("4" or "iv") adj2 inhibitor*).ti,ab. use medall	3271
34	((DPP4 or DPPiv) adj2 inhibitor*).ti,ab. use medall	657
35	(DPP4i or DPP-4i or DPPivi or DPP-ivi).ti,ab. use medall	425
36	gliptin\$.ti,ab. use medall	268
37	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab,nm. use medall	514
38	Linagliptin/ use medall	436
39	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab. use medall	780
40	Sitagliptin Phosphate/ use medall	1457
41	(sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab. use medall	2339



#	Search	Hits
42	(saxagliptin or Onglyza*).ti,ab,nm. use medall	744
43	Vildagliptin/ use medall	654
44	(vildagliptin or Galvus* or Jaira*).ti,ab. use medall	1062
45	or/31-44	8514
46	22 and 45	441
47	Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/ use medall	2489
48	(sodium glucose adj (co-transporter* or cotransporter*) adj "2" adj2 inhibit*).ti,ab. use medall	2868
49	(sodium glucose adj transporter* adj "2" adj2 inhibit*).ti,ab. use medall	115
50	((SGLT2 or SGLT-2) adj3 inhibit*).ti,ab. use medall	3080
51	(SGLT2i or SGLT-2i).ti,ab. use medall	552
52	gliflozin\$.ti,ab. use medall	100
53	Canagliflozin/ use medall	656
54	(canagliflozin or Invokana*).ti,ab. use medall	1054
55	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".nm. use medall	742
56	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab. use medall	1278
57	(empagliflozin or Jardiance*).ti,ab,nm. use medall	1433
58	(ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab,nm. use medall	113
59	or/47-58	5965
60	22 and 59	343
61	Glucagon-Like Peptide 1/ag use medall	475
62	Glucagon-Like Peptide 1/tu use medall	917
63	Glucagon-Like Peptides/aa use medall	215
64	(glucagon like peptide adj "1" adj3 (agonist* or analog*).ti,ab. use medall	3174



#	Search	Hits
65	(GLP adj "1" adj3 (agonist* or analog*)).ti,ab. use medall	3869
66	(GLP1 adj3 (agonist* or analog*)).ti,ab. use medall	191
67	(dulaglutide or Trulicity*).ti,ab,nm. use medall	428
68	Exenatide/ use medall	2471
69	(exenatide or Bydureon* or Byetta*).ti,ab. use medall	1972
70	Liraglutide/ use medall	1774
71	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab. use medall	2781
72	(lixisenatide or Adlyxin* or lyxumia*).ti,ab,nm. use medall	451
73	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab,nm. use medall	451
74	or/61-73	9271
75	22 and 74	392
76	Insulin/ use medall	185888
77	Insulin, Regular, Human/ use medall	179
78	Insulin, Isophane/ use medall	1013
79	Isophane Insulin, Human/ use medall	28
80	Insulin, Long-Acting/ use medall	2912
81	Insulin Detemir/ use medall	553
82	Insulin Glargine/ use medall	1888
83	insulin degludec.nm. use medall	350
84	(insulin\$ adj4 (basal or human or protamin* or nph or isophane)).ti,ab. use medall	20662
85	(insulin\$ adj4 (intermediate or longacting or long acting or ultralong or ultra long)).ti,ab. use medall	1969
86	(insulin\$ adj4 (analog* or degludec or detemir or glargine)).ti,ab. use medall	6014



#	Search	Hits
87	(humulin n* or humulin nph* or insulatard* or protophan* or tresiba* or levemir* or abasaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*).ti,ab. use medall	351
88	or/76-87	195514
89	22 and 88	548
90	30 or 46 or 60 or 75 or 89	1356
91	limit 90 to yr="2016-current"	787
92	limit 91 to (english or danish or norwegian or swedish)	780
93	remove duplicates from 92	774
94	*non insulin dependent diabetes mellitus/ use oomezd	146598
95	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*).ti,ab. use oomezd	234420
96	(T2D or T2DM).ti,ab. use oomezd	59761
97	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*).ti,ab. use oomezd	13736
98	NIDDM.ti,ab. use oomezd	8060
99	or/94-98	271338
100	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1725312
101	((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/)) use oomezd	6614795
102	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	7425106
103	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	3011237
104	or/100-103	15894268
105	99 not 104	152169
106	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd	256247



#	Search	Hits
107	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd	72761
108	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	376550
109	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oomezd	63558
110	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oomezd	49207
111	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	16240
112	or/106-111	460253
113	105 and 112	6402
114	sulfonylurea derivative/ use oomezd	9466
115	sulfonylurea/ use oomezd	15212
116	(sulfonylurea* or sulphonylurea*).ti,ab. use oomezd	14812
117	(gliclazide/ or (gliclazid* or Diamicon*).ti,ab.) use oomezd	6383
118	(glimepiride/ or (glimepirid* or Amaryl*).ti,ab.) use oomezd	8335
119	or/114-118	37982
120	113 and 119	787
121	dipeptidyl peptidase IV inhibitor/ use oomezd	9870
122	(DPP adj2 ("4" or "iv") adj2 inhibitor*).ti,ab. use oomezd	6026
123	(dipeptidyl* adj2 peptidase* adj2 ("4" or "iv") adj2 inhibitor*).ti,ab. use oomezd	4562
124	((DPP4 or DPPiv) adj2 inhibitor*).ti,ab. use oomezd	1352
125	(DPP4i or DPP-4i or DPPivi or DPP-ivi).ti,ab. use oomezd	943
126	gliptin\$.ti,ab. use oomezd	472
127	(alogliptin/ or (alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab.) use oomezd	1944



#	Search	Hits
128	(linagliptin/ or (linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab.) use oemezd	2816
129	(sitagliptin/ or (sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab.) use oemezd	8828
130	(saxagliptin/ or (saxagliptin or Onglyza*).ti,ab.) use oemezd	3277
131	(vildagliptin/ or (vildagliptin or Galvus* or Jaira*).ti,ab.) use oemezd	4076
132	or/121-131	21343
133	113 and 132	658
134	sodium glucose cotransporter 2 inhibitor/ use oemezd	5090
135	(sodium glucose adj (co-transporter* or cotransporter*) adj "2" adj2 inhibit*).ti,ab. use oemezd	4091
136	(sodium glucose adj transporter* adj "2" adj2 inhibit*).ti,ab. use oemezd	162
137	((SGLT2 or SGLT-2) adj3 inhibit*).ti,ab. use oemezd	5544
138	(SGLT2i or SGLT-2i).ti,ab. use oemezd	1112
139	gliflozin\$.ti,ab. use oemezd	195
140	(canagliflozin/ or (canagliflozin or Invokana*).ti,ab.) use oemezd	3405
141	(dapagliflozin/ or (dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab.) use oemezd	4156
142	(empagliflozin/ or (empagliflozin or Jardiance*).ti,ab.) use oemezd	4105
143	(ertugliflozin/ or (ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab.) use oemezd	460
144	or/134-143	12887
145	113 and 144	456
146	glucagon like peptide 1 receptor agonist/ use oemezd	5473
147	(glucagon like peptide adj "1" adj3 (agonist* or analog*)).ti,ab. use oemezd	4572
148	(GLP adj "1" adj3 (agonist* or analog*)).ti,ab. use oemezd	7379
149	(GLP1 adj3 (agonist* or analog*)).ti,ab. use oemezd	383



#	Search	Hits
150	(dulaglutide/ or (dulaglutide or Trulicity*).ti,ab.) use oomezd	1536
151	(exenidin 4/ or (exenatide or Bydureon* or Byetta*).ti,ab.) use oomezd	10620
152	(liraglutide/ or (liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab.) use oomezd	9265
153	(lixisenatide/ or (lixisenatide or Adlyxin* or lyxumia*).ti,ab.) use oomezd	1590
154	(semaglutide/ or (semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab.) use oomezd	1412
155	or/146-154	22689
156	113 and 155	575
157	human insulin/ use oomezd	5269
158	recombinant human insulin/ use oomezd	3361
159	isophane insulin/ use oomezd	7659
160	long acting insulin/ use oomezd	1937
161	insulin degludec/ use oomezd	1612
162	insulin detemir/ use oomezd	3741
163	insulin glargine/ use oomezd	10534
164	(insulin\$ adj4 (basal or human or protamin* or nph or isophane)).ti,ab. use oomezd	29339
165	(insulin\$ adj4 (intermediate or longacting or long acting or ultralong or ultra long)).ti,ab. use oomezd	3294
166	(insulin\$ adj4 (analog* or degludec or detemir or glargine)).ti,ab. use oomezd	10773
167	(humulin n* or humulin nph* or insulatard* or protophan* or tresiba* or levemir* or abasaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*).ti,ab. use oomezd	822
168	or/157-167	47939
169	113 and 168	427
170	120 or 133 or 145 or 156 or 169	1588



#	Search	Hits
171	limit 170 to yr="2016-current"	847
172	limit 171 to (english or danish or norwegian or swedish)	824
173	remove duplicates from 172	812
174	93 or 173	1586
175	remove duplicates from 174	1041

Tabel 11.2 Søgningen i Cochrane Database of Systematic Review, Wiley blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2016 til 18. december 2020

#	Search	Hits
#1	[mh "Diabetes Mellitus, Type 2"]	17803
#2	(type near/1 ("2" or "II" or two*) near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	37161
#3	(T2D or T2DM):ti,ab	9152
#4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) near/2 depend* near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	3421
#5	#1 or #2 or #3 or #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020, in Cochrane Reviews	71
#6	[mh ^"Sulfonylurea Compounds"] or [mh Gliclazide]	897
#7	(sulfonylurea* or sulphonylurea* or glicazid* or glimepirid* or Diamicron* or Amaryl*):ti,ab	3328
#8	[mh "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"]	590
#9	(DPP near/1 ("4" or "iv") near/1 inhibitor*):ti,ab	1121
#10	(dipeptidyl* near/1 peptidase* near/1 ("4" or "iv") near/1 inhibitor*):ti,ab	675
#11	((DPP4 or DPPiv) near/1 inhibitor*):ti,ab	356
#12	(dipeptidyl* near/1 peptidase* near/1 ("4" or "iv") near/1 inhibitor*):ti,ab	675
#13	((DPP4 or DPPiv) near/1 inhibitor*):ti,ab	356
#14	(DPP4i or DPP-4i or DPPivi or DPP-ivi):ti,ab	134
#15	gliptin*:ti,ab	40



#16	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*):ti,ab	273
#17	[mh Linagliptin] or (linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*):ti,ab	629
#18	[mh "Sitagliptin Phosphate"] or (sitagliptin or Januvia* or Xelvia*):ti,ab	1899
#19	(saxagliptin or Onglyza*):ti,ab	459
#20	[mh Vildagliptin] or (vildagliptin or Galvus* or Jaira*):ti,ab	705
#21	[mh "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"] or [mh Canagliflozin]	428
#22	("sodium glucose" next (transporter or co-transporter* or cotransporter*) next "2" next inhibit*):ti,ab	539
#23	((SGLT2 or SGLT-2) near/2 inhibit*):ti,ab	1053
#24	(SGLT2i or SGLT-2i):ti,ab	186
#25	(gliflozin* or canagliflozin or Invokana* or dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga* or empagliflozin or Jardiance* or ertugliflozin or Steglatro*):ti,ab	2514
#26	[mh "Glucagon-Like Peptide 1"]	1751
#27	(glucagon like peptide next "1" near/2 (agonist* or analog*)):ti,ab	636
#28	((GLP-1 or GLP1) near/2 (agonist* or analog*)):ti,ab	1255
#29	[mh Exenatide] or [mh Liraglutide]	1187
#30	(dulaglutide or Trulicity* or exenatide or Bydureon* or Byetta* or liraglutide or Saxenda* or Victoza* or lixisenatide or Adlyxin* or Lyxumia* or semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*):ti,ab	3606
#31	[mh ^Insulin] or [mh ^"Insulin, Regular, Human"] or [mh ^"Insulin, Isophane"] or [mh ^"Isophane Insulin, Human"] or [mh ^"Insulin, Long-Acting"] or [mh ^"Insulin Detemir"] or [mh ^"Insulin Glargine"]	14007
#32	(insulin* near/3 (basal or human or protamin* or nph or isophane)):ti,ab	4217
#33	(insulin* near/3 (intermediate or longacting or long-acting or ultralong or ultra-long)):ti,ab	654
#34	(insulin* near/3 (analog* or degludec or detemir or glargine)):ti,ab	3476
#35	(humulin-n* or humulin-nph* or insulatard* or protophan* or tresiba* or levemir* or abasaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*):ti,ab	575
#36	{or #6-#35} in Cochrane Reviews	57



#37 #5 and #36 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020, in Cochrane Reviews 22

Søgning efter RCT om DPP4-hæmmere, GLP-1-receptorantagonister, SGLT-2-hæmmere og SU-stoffer.

Tabel 11.3 Søgning i Ovid Embase blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2020 til 23. februar 2021

#	Search	Hits
1	*Diabetes Mellitus, Type 2/ use medall	112307
2	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use medall	153533
3	(T2D or T2DM).ti,ab. use medall	33639
4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use medall	11830
5	NIDDM.ti,ab. use medall	6931
6	or/1-5	189626
7	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use medall	1433633
8	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4792018
9	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Practice Guideline).pt. use medall	4095080
10	case report.ti. use medall	251659
11	or/7-10	9071356
12	6 not 11	154106
13	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. use medall	613097
14	(random* or placebo).ab. use medall	1241883
15	trial.ti. use medall	234962
16	clinical trials as topic/ use medall	194852
17	or/13-16	1628343
18	(systematic review or review or meta-analysis).pt. use medall	2858360



#	Search	Hits
19	(review or meta-analys*).ti. use medall	583187
20	Network Meta-Analysis/ use medall	2081
21	or/18-20	3048161
22	17 not 21	1374268
23	12 and 22	22775
24	Gliclazide/ use medall	906
25	(gliclazid* or Diamicron*).ti,ab. use medall	1377
26	glimepiride.nm. use medall	845
27	(glimepirid* or Amaryl*).ti,ab. use medall	2181
28	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab,nm. use medall	524
29	Linagliptin/ use medall	445
30	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab. use medall	789
31	Sitagliptin Phosphate/ use medall	1473
32	(sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab. use medall	2382
33	(saxagliptin or Onglyza*).ti,ab,nm. use medall	755
34	Vildagliptin/ use medall	663
35	(vildagliptin or Galvus* or Jaira*).ti,ab. use medall	1070
36	Canagliflozin/ use medall	679
37	(canagliflozin or Invokana*).ti,ab. use medall	1083
38	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.nm. use medall	780
39	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab. use medall	1340
40	(empagliflozin or Jardiance*).ti,ab,nm. use medall	1484
41	(ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab,nm. use medall	122
42	(dulaglutide or Trulicity*).ti,ab,nm. use medall	455



#	Search	Hits
43	Exenatide/ use medall	2492
44	(exenatide or Bydureon* or Byetta*).ti,ab. use medall	1997
45	Liraglutide/ use medall	1810
46	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab. use medall	2867
47	(lixisenatide or Adlyxin* or lyxumia*).ti,ab,nm. use medall	462
48	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab,nm. use medall	491
49	or/24-48	16494
50	23 and 49	2995
51	limit 50 to yr="2020-current"	460
52	*non insulin dependent diabetes mellitus/ use oomezd	149872
53	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use oomezd	239793
54	(T2D or T2DM).ti,ab. use oomezd	61680
55	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use oomezd	13831
56	NIDDM.ti,ab. use oomezd	8105
57	or/52-56	277320
58	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use oomezd	1587578
59	((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/)) use oomezd	6670930
60	(books or chapter or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	2779098
61	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	3058550
62	or/58-61	12136246
63	57 not 62	218782
64	crossover procedure/ use oomezd	66494



#	Search	Hits
65	double blind procedure/ use oemezd	183037
66	randomized controlled trial/ use oemezd	650800
67	single blind procedure/ use oemezd	42163
68	(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. use oemezd	2379691
69	or/64-68	2481383
70	review.pt. use oemezd	2711020
71	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oemezd	388942
72	70 or 71	2953615
73	69 not 72	2210591
74	63 and 73	36843
75	(gliclazide/ or (gliclazid* or Diamicon*).ti,ab.) use oemezd	6488
76	(glimepiride/ or (glimepirid* or Amaryl*).ti,ab.) use oemezd	8476
77	(alogliptin/ or (alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab.) use oemezd	1985
78	(linagliptin/ or (linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab.) use oemezd	2910
79	(sitagliptin/ or (sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab.) use oemezd	9003
80	(saxagliptin/ or (saxagliptin or Onglyza*).ti,ab.) use oemezd	3351
81	(vildagliptin/ or (vildagliptin or Galvus* or Jaira*).ti,ab.) use oemezd	4152
82	(canagliflozin/ or (canagliflozin or Invokana*).ti,ab.) use oemezd	3596
83	(dapagliflozin/ or (dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab.) use oemezd	4416
84	(empagliflozin/ or (empagliflozin or Jardiance*).ti,ab.) use oemezd	4363
85	(ertugliflozin/ or (ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab.) use oemezd	498
86	(dulaglutide/ or (dulaglutide or Trulicity*).ti,ab.) use oemezd	1628
87	(exendin 4/ or (exenatide or Bydureon* or Byetta*).ti,ab.) use oemezd	10800



#	Search	Hits
88	(liraglutide/ or (liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab.) use oemezd	9608
89	(lixisenatide/ or (lixisenatide or Adlyxin* or lyxumia*).ti,ab.) use oemezd	1635
90	(semaglutide/ or (semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab.) use oemezd	1530
91	or/75-90	44587
92	74 and 91	6710
93	limit 92 to yr="2020-current"	701
94	51 or 93	1161
95	remove duplicates from 94	760
96	limit 95 to (english or danish or norwegian or swedish)	754

Tabel 11.4 Søgning i CENTRAL, Wiley blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2020 til 23. februar 2021

#	Search	Hits
#1	[mh "Diabetes Mellitus, Type 2"] or "non insulin dependent diabetes mellitus":kw	30100
#2	(type near/1 ("2" or "II" or two*) near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	37807
#3	(T2D or T2DM):ti,ab	9464
#4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) near/2 depend* near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	3422
#5	#1 or #2 or #3 or #4	44865
#6	(glicazid* or Diamicron*):ti,ab,kw	125
#7	(glimepirid* or Amaryl*):ti,ab,kw	1240
#8	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*):ti,ab,kw	281
#9	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*):ti,ab,kw	648
#10	(sitagliptin or Januvia* or Xelevia*):ti,ab,kw	1954
#11	(saxagliptin or Onglyza*):ti,ab	463
#12	(vildagliptin or Galvus* or Jaira*):ti,ab,kw	723



#13	(canagliflozin or Invokana*):ti,ab,kw	556
#14	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*):ti,ab,kw	1128
#15	(empagliflozin or Jardiance*):ti,ab,kw	1024
#16	(ertugliflozin or Steglatro*):ti,ab,kw	135
#17	(dulaglutide or Trulicity*):ti,ab,kw	369
#18	(exenatide or "exendin 4" or Bydureon* or Byetta*):ti,ab,kw	1271
#19	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*):ti,ab,kw	1914
#20	(lixisenatide or Adlyxin* or Lyxumia*):ti,ab,kw	302
#21	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*):ti,ab,kw	444
#22	{or #6-#21}	10201
#23	#5 and #22	8302
#24	(meta-analysis or "systematic review" or review):pt,ti	26171
#25	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	353753
#26	NCT*:au	201958
#27	#24 or #25 or #26	379978
#28	#23 not #27 with Publication Year from 2020 to 2021, in Trials	462

Søgning efter RCT's om basalinsuliner

Tabel 11.5 Søgning i Ovid Embase og Ovid MEDLINE(R) blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2018 til 7. maj 2021 for insulinanaloger og i perioden 1. oktober 2019 til 7. maj 2021 for NPH insulin

#	Search	Hits
1	*Diabetes Mellitus, Type 2/ use medall	114145
2	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)):ti,ab. use medall	156463
3	(T2D or T2DM).ti,ab. use medall	34877
4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)):ti,ab. use medall	11838



#	Search	Hits
5	NIDDM.tj,ab. use medall	6935
6	or/1-5	192870
7	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use medall	1442106
8	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4822563
9	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Practice Guideline).pt. use medall	4136624
10	case report.ti. use medall	256150
11	or/7-10	9145630
12	6 not 11	156768
13	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. use medall	618669
14	(random* or placebo).ab. use medall	1261744
15	trial.ti. use medall	239586
16	clinical trials as topic/ use medall	195732
17	or/13-16	1650591
18	(systematic review or review or meta-analysis).pt. use medall	2897370
19	(review or meta-analys*).ti. use medall	598774
20	Network Meta-Analysis/ use medall	2291
21	or/18-20	3090940
22	17 not 21	1391501
23	12 and 22	23165
24	Insulin Detemir/ use medall	560
25	Insulin Glargine/ use medall	1941
26	insulin degludec.nm. use medall	365
27	(degludec or detemir or glargine).ti,ab. use medall	3436



#	Search	Hits
28	(tresiba* or levemir* or abasaglar* or basaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*).ti,ab. use medall	294
29	Insulin, Long-Acting/ use medall	2933
30	(insulin\$ adj4 (longacting or long acting or ultralong or ultra long)).ti,ab. use medall	1393
31	or/24-30	5449
32	limit 31 to yr="2018-current"	1056
33	23 and 32	265
34	Insulin, Isophane/ use medall	1024
35	Isophane Insulin, Human/ use medall	29
36	(intermediate adj4 human adj3 insulin*).ti,ab. use medall	38
37	((protamine adj Hagedorn) or nph or isophan*).ti,ab. use medall	3200
38	(humulin n* or humulin nph* or insulatard* or protophan*).ti,ab. use medall	75
39	or/34-38	3674
40	(20191* or 2020* or 2021*).dt. and ("2019" or "2020" or "2021").yr.	2326664
41	39 and 40	174
42	23 and 41	9
43	33 or 42	270
44	*non insulin dependent diabetes mellitus/ use oomezd	152606
45	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use oomezd	244193
46	(T2D or T2DM).ti,ab. use oomezd	63280
47	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use oomezd	14016
48	NIDDM.ti,ab. use oomezd	8220
49	or/44-48	282230



#	Search	Hits
50	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use oomezd	1606113
51	((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/)) use oomezd	6755101
52	(books or chapter or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	2822316
53	or/50-52	9616797
54	49 not 53	237318
55	crossover procedure/ use oomezd	67577
56	double blind procedure/ use oomezd	186473
57	randomized controlled trial/ use oomezd	664138
58	single blind procedure/ use oomezd	42874
59	(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. use oomezd	2427650
60	or/55-59	2530772
61	review.pt. use oomezd	2758948
62	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	402447
63	61 or 62	3009894
64	60 not 63	2253000
65	54 and 64	38403
66	insulin detemir/ use oomezd	3855
67	insulin glargine/ use oomezd	10921
68	insulin degludec/ use oomezd	1700
69	(degludec or detemir or glargine).ti,ab. use oomezd	7161
70	(tresiba* or levemir* or abasaglar* or basaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*).ti,ab. use oomezd	763



#	Search	Hits
71	long acting insulin/ use oemezd	2022
72	(insulin\$ adj4 (longacting or long acting or ultralong or ultra long)).ti,ab. use oemezd	2604
73	or/66-72	15433
74	limit 73 to yr="2018-current"	3347
75	65 and 74	557
76	isophane insulin/ use oemezd	7833
77	recombinant human insulin/ use oemezd	3480
78	(intermediate adj4 human adj3 insulin*).ti,ab. use oemezd	55
79	((protamine adj Hagedorn) or nph or isophan*).ti,ab. use oemezd	4855
80	(humulin n* or humulin nph* or insulatard* or protophan*).ti,ab. use oemezd	116
81	or/76-80	13786
82	(20191* or 2020* or 2021*).dc. and ("2019" or "2020" or "2021").yr.	3139139
83	81 and 82	998
84	65 and 83	42
85	75 or 84	577
86	43 or 85	847
87	limit 86 to (english or danish or norwegian or swedish)	844
88	remove duplicates from 87	601

Tabel 11.6 Søgning i CENTRAL, Wiley blev foretaget på artikler publiceret i perioden fra 1. januar 2018 til 7. maj 2021 for insulinanaloger og i perioden 1. oktober 2019 til 7. maj 2021 for NPH insulin

#	Search	Hits
#1	[mh "Diabetes Mellitus, Type 2"] or "non insulin dependent diabetes mellitus":kw	30718
#2	(type near/1 ("2" or "II" or two*) near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	38629



#	Search	Hits
#3	(T2D or T2DM):ti,ab	9787
#4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) near/2 depend* near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	3427
#5	#1 or #2 or #3 or #4	45769
#6	(meta-analysis or "systematic review" or review):pt,ti	26423
#7	case report:kw	7091
#8	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	363931
#9	NCT*:au	207138
#10	#6 or #7 or #8 or #9	397280
#11	#5 not #10	31682
#12	(glargine or detemir or degludec):ti,ab,kw	3685
#13	(insulin\$ near/3 (longacting or "long acting" or ultralong or "ultra long")):ti,ab	512
#14	("long acting" near/1 insulin):kw	1070
#15	(tresiba* or levemir* or abasaglar* or basaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*):ti,ab	539
#16	#12 or #13 or #14 or #15 with Publication Year from 2018 to 2021, in Trials	827
#17	#11 and #16	493
#18	(isophane near/1 insulin):kw	721
#19	recombinant human insulin:kw	93
#20	(intermediate near/3 human near/2 insulin*):ti,ab	15
#21	(protamine next Hagedorn or nph or isophan*):ti,ab	982
#22	(humulin-n* or humulin-nph* or insulatard* or protophan*):ti,ab	66
#23	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 with Publication Year from 2019 to 2021, in Trials	59
#24	#11 and #23	16



#	Search	Hits
#25	#17 or #24	501

Søgning på subgrupper: Ældre patienter > 75 år, patienter med overvægt (BMI > 30 kg/m²) og patienter med insulinresistens.

Tabel 11.7 Søgning i Medline blev foretaget 7. juni 2021 (uden nedre datogrænse)

Medline søgning		
1	*Diabetes Mellitus, Type 2/ use medall	115462
2	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*).ti,ab. use medall	157504
3	(T2D or T2DM).ti,ab. use medall	35297
4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*).ti,ab. use medall	11841
5	NIDDM.ti,ab. use medall	6935
6	or/1-5	194101
7	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use medall	1445273
8	exp Animals/ not Humans/	16096444
9	((Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline or Observational Studies).pt. or Retrospective Studies/) use medall	5019219
10	case report.ti. use medall	257874
11	or/7-10	21289237
12	6 not 11	150594
13	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. use medall	622156
14	(random* or placebo).ti,ab. use medall	1305430
15	trial.ti. use medall	241291
16	or/13-14	1483463
17	(systematic review or review or meta-analysis).pt. use medall	2915611
18	(review or meta-analys*).ti. use medall	604646



Medline søgning		
19	Network Meta-Analysis/ use medall	2422
20	or/17-19	3108674
21	16 not 20	1280047
22	(gliclazide or Diamicon*).ti,ab,sh. use medall	1521
23	(glimepiride or Amaryl*).ti,ab,sh. use medall	2573
24	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*).ti,ab,nm. use medall	534
25	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab,sh. use medall	857
26	(sitagliptin phosphate or sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab,sh. use medall	2620
27	(saxagliptin or Onglyza*).ti,ab,nm. use medall	767
28	(vildagliptin or Galvus* or Jaira*).ti,ab,sh. use medall	1177
29	(canagliflozin or Invokana*).ti,ab,sh. use medall	1278
30	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab,sh. use medall	1442
31	(empagliflozin or Jardiance*).ti,ab,nm. use medall	1622
32	(ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab,nm. use medall	134
33	(dulaglutide or Trulicity*).ti,ab,nm. use medall	470
34	(exenatide or Bydureon* or Byetta*).ti,ab,sh. use medall	3363
35	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab,sh. use medall	3201
36	(lixisenatide or Adlyxin* or Lyxumia*).ti,ab,nm. use medall	466
37	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab,nm. use medall	541
38	(Insulin Detemir or Insulin Glargine).sh. use medall	2275
39	insulin degludec.nm. use medall	367
40	(degludec or detemir or glargine).ti,ab. use medall	3451
41	(tresiba* or levemir* or abasaglar* or basaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*).ti,ab. use medall	294
42	Insulin, Long-Acting/ use medall	2936



Medline søgning		
43	(insulin\$ adj4 (longacting or long acting or ultralong or ultra long)).ti,ab. use medall	1397
44	Insulin, Isophane/ use medall	1024
45	Isophane Insulin, Human/ use medall	29
46	(intermediate adj4 human adj3 insulin*).ti,ab. use medall	38
47	((protamine adj Hagedorn) or nph or isophan*).ti,ab. use medall	3212
48	(humulin n* or humulin nph* or insulatard* or protophan*).ti,ab. use medall	75
49	or/22-48	24756
50	or/38-48	8216
51	insulin resistance.ti,ab. use medall	84025
52	12 and 21 and 50 and 51	21
53	(obese or obesity).ti,ab. use medall	318249
54	(severe* adj overweight).ti,ab. use medall	151
55	((body mass index or BMI) adj2 ("30" or "35" or "40" or "45" or "50")).ti,ab. use medall	19260
56	or/53-55	323710
57	12 and 21 and 49 and 56	272
58	(long adj4 duration).ti,ab. use medall	18434
59	(long term adj3 diabetes).ti,ab. use medall	2867
60	long-standing.ti,ab. use medall	28369
61	((diabetes or T2D or T2DM) adj3 duration adj3 ("20" or "25" or "30")).ti,ab. use medall	400
62	or/58-61	49693
63	12 and 21 and 49 and 62	53
64	((age or aged or group or subgroup) adj3 ("75" or "79" or "80" or "85") adj (y or yrs or year*)).ti,ab. use medall	43070



Medline søgning		
65	elderly.ti,ab. use medall	256698
66	geriatric.ti,ab. use medall	44039
67	very old.ti,ab. use medall	4486
68	(older adj (individual* or people or patient* or subject* or adult* or person* or citizen* or participant* or population)).ti,ab. use medall	177986
69	(septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian*).ti,ab. use medall	4926
70	(age group* or age subgroup*).ti,ab.	385261
71	or/64-70	822435
72	12 and 21 and 49 and 71	192
73	52 or 57 or 63 or 72	504
74	73 use medall	504

Tabel 11.8 Søgning i Embase blev foretaget 7. juni 2021 (uden nedre datogrænse)

Embase søgning		
1	*non insulin dependent diabetes mellitus/ use oomezd	152069
2	(type adj2 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use oomezd	244053
3	(T2D or T2DM).ti,ab. use oomezd	63720
4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab. use oomezd	13710
5	NIDDM.ti,ab. use oomezd	8042
6	or/75-79	281569
7	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti. use oomezd	1589051
8	((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/)) use oomezd	6682239
9	(books or chapter or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	2774142



Embase søgning		
10	(practice guideline/ or case report/ or retrospective study/ or observational study/ or case report.ti.) use oomezd	4292822
11	or/81-84	13331077
12	80 not 85	207690
13	crossover procedure/ use oomezd	67114
14	double blind procedure/ use oomezd	184475
15	randomized controlled trial/ use oomezd	659379
16	single blind procedure/ use oomezd	42784
17	(random\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$).ti,ab. use oomezd	2121615
18	or/87-91	2236933
19	review.pt. use oomezd	2737517
20	(review or meta-analys*).ti. use oomezd	698690
21	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	404119
22	or/93-95	3231767
23	92 not 96	1954691
24	(gliclazide or Diamicron*).ti,ab,sh.	8069
25	(glimepiride or Amaryl*).ti,ab,sh.	11457
26	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*).ti,ab,sh.	3867
27	(sitagliptin or Januvia* or Xelevia*).ti,ab,sh.	11627
28	(saxagliptin or Onglyza*).ti,ab,sh.	4144
29	(vildagliptin or Galvus* or Jaira*).ti,ab,sh.	5391
30	(canagliflozin or Invokana*).ti,ab,sh.	5114
31	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*).ti,ab,sh.	6226
32	(empagliflozin or Jardiance*).ti,ab,sh.	6231



Embase søgning		
33	(ertugliflozin or Steglatro*).ti,ab,sh.	707
34	(dulaglutide or Trulicity*).ti,ab,sh.	2182
35	("exendin 4" or exenatide or Bydureon* or Byetta*).ti,ab,sh.	15099
36	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*).ti,ab,sh.	13160
37	(lixisenatide or Adlyxin* or lyxumia*).ti,ab,sh.	2145
38	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*).ti,ab,sh.	2198
39	insulin detemir/ or insulin glargine/ or insulin degludec/	14973
40	(degludec or detemir or glargine).ti,ab.	10595
41	(tresiba* or levemir* or abasaglar* or basaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*).ti,ab.	1054
42	long acting insulin/	4950
43	(insulin\$ adj4 (longacting or long acting or ultralong or ultra long)).ti,ab.	3977
44	isophane insulin/	8746
45	recombinant human insulin/	3465
46	(intermediate adj4 human adj3 insulin*).ti,ab.	92
47	((protamine adj Hagedorn) or nph or isophan*).ti,ab.	8024
48	(humulin n* or humulin nph* or insulatard* or protophan*).ti,ab.	191
49	(or/98-122) use oomezd	66540
50	(or/113-122) use oomezd	24976
51	insulin resistance.ti,ab. use oomezd	122478
52	86 and 97 and 124 and 125	63
53	(obese or obesity).ti,ab. use oomezd	471429
54	(severe* adj overweight).ti,ab. use oomezd	186
55	((body mass index or BMI) adj2 ("30" or "35" or "40" or "45" or "50")).ti,ab. use oomezd	39739



Embase søgning		
56	or/127-129	484317
57	86 and 97 and 123 and 130	748
58	(long adj4 duration).ti,ab. use oomezd	24498
59	(long term adj3 diabetes).ti,ab. use oomezd	4152
60	long-standing.ti,ab. use oomezd	34933
61	((diabetes or T2D or T2DM) adj3 duration adj3 ("20" or "25" or "30")).ti,ab. use oomezd	771
62	or/132-135	63804
63	86 and 97 and 123 and 136	118
64	((age or aged or group or subgroup) adj3 ("75" or "79" or "80" or "85") adj (y or yrs or year*)).ti,ab. use oomezd	67664
65	elderly.ti,ab. use oomezd	362514
66	geriatric.ti,ab. use oomezd	66883
67	very old.ti,ab. use oomezd	6095
68	(older adj (individual* or people or patient* or subject* or adult* or person* or citizen* or participant* or population)).ti,ab. use oomezd	236195
69	(septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian*).ti,ab. use oomezd	7618
70	(age group* or age subgroup*).ti,ab.	385261
71	or/138-144	990392
72	86 and 97 and 123 and 145	402
73	126 or 131 or 137 or 146	1238
74	147 use oomezd	1238
75	conference abstract.pt,st.	4114329
76	148 not 149	595
78	74 or 150	1099
79	remove duplicates from 151	691



Embase søgning		
80	148 and 149	643
81	limit 153 to yr="2019-current" [conference abstracts]	82

Tabel 11.9 Søgning i CENTRAL blev foretaget 7. juni 2021 (uden nedre datogrænse)

CENTRAL		
#1	[mh "Diabetes Mellitus, Type 2"] or "non insulin dependent diabetes mellitus":kw	31084
#2	(type near/1 ("2" or "II" or two*) near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	39061
#3	(T2D or T2DM):ti,ab	10003
#4	((non-insulin* or non insulin* or noninsulin*) near/2 depend* near/2 (diabete* or diabetic*)):ti,ab	3432
#5	#1 or #2 or #3 or #4	46243
#6	(glicazid* or Diamicron*):ti,ab,kw	128
#7	(glimepirid* or Amaryl*):ti,ab,kw	1257
#8	(alogliptin or Vipidia* or Nesina*):ti,ab,kw	281
#9	(linagliptin or Trajenta* or Tradjenta*):ti,ab,kw	662
#10	(sitagliptin or Januvia* or Xelevia*):ti,ab,kw	1990
#11	(saxagliptin or Onglyza*):ti,ab	467
#12	(vildagliptin or Galvus* or Jaira*):ti,ab,kw	731
#13	(canagliflozin or Invokana*):ti,ab,kw	600
#14	(dapagliflozin or Forxiga* or Farxiga*):ti,ab,kw	1251
#15	(empagliflozin or Jardiance*):ti,ab,kw	1118
#16	(ertugliflozin or Steglatro*):ti,ab,kw	144
#17	(dulaglutide or Trulicity*):ti,ab,kw	402
#18	(exenatide or "exendin 4" or Bydureon* or Byetta*):ti,ab,kw	1292
#19	(liraglutide or Saxenda* or Victoza*):ti,ab,kw	2008



CENTRAL		
#20	(lixisenatide or Adlyxin* or Lyxumia*):ti,ab,kw	311
#21	(semaglutide or Ozempic* or Rybelsus*):ti,ab,kw	512
#22	(glargine or detemir or degludec):ti,ab,kw	3712
#23	(insulin\$ near/3 (longacting or "long acting" or ultralong or "ultra long")):ti,ab	516
#24	("long acting" near/1 insulin):kw	1073
#25	(tresiba* or levemir* or abasaglar* or basaglar* or lantus* or semglee* or toujeo*):ti,ab	543
#26	(isophane near/1 insulin):kw	721
#27	recombinant human insulin:kw	93
#28	(intermediate near/3 human near/2 insulin*):ti,ab	15
#29	(protamine next Hagedorn or nph or isophan*):ti,ab	989
#30	(humulin-n* or humulin-nph* or insulatard* or protophan*):ti,ab	67
#31	{or #6-#30}	14446
#32	{or #22-#30}	4717
#33	(meta-analysis or "systematic review" or review or observational):pt,ti	29944
#34	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	367782
#35	NCT*:au	209014
#36	#33 or #34 or #35	397549
#37	insulin resistance:ti,ab	11034
#38	(#5 and #32 and #37) not #36	36
#39	(obese or obesity):ti,ab	39154
#40	(severe* next overweight):ti,ab	13
#41	((("body mass index" or BMI) near/1 ("30" or "35" or "40" or "45" or "50")):ti,ab	5825
#42	#39 or #40 or #41	41726

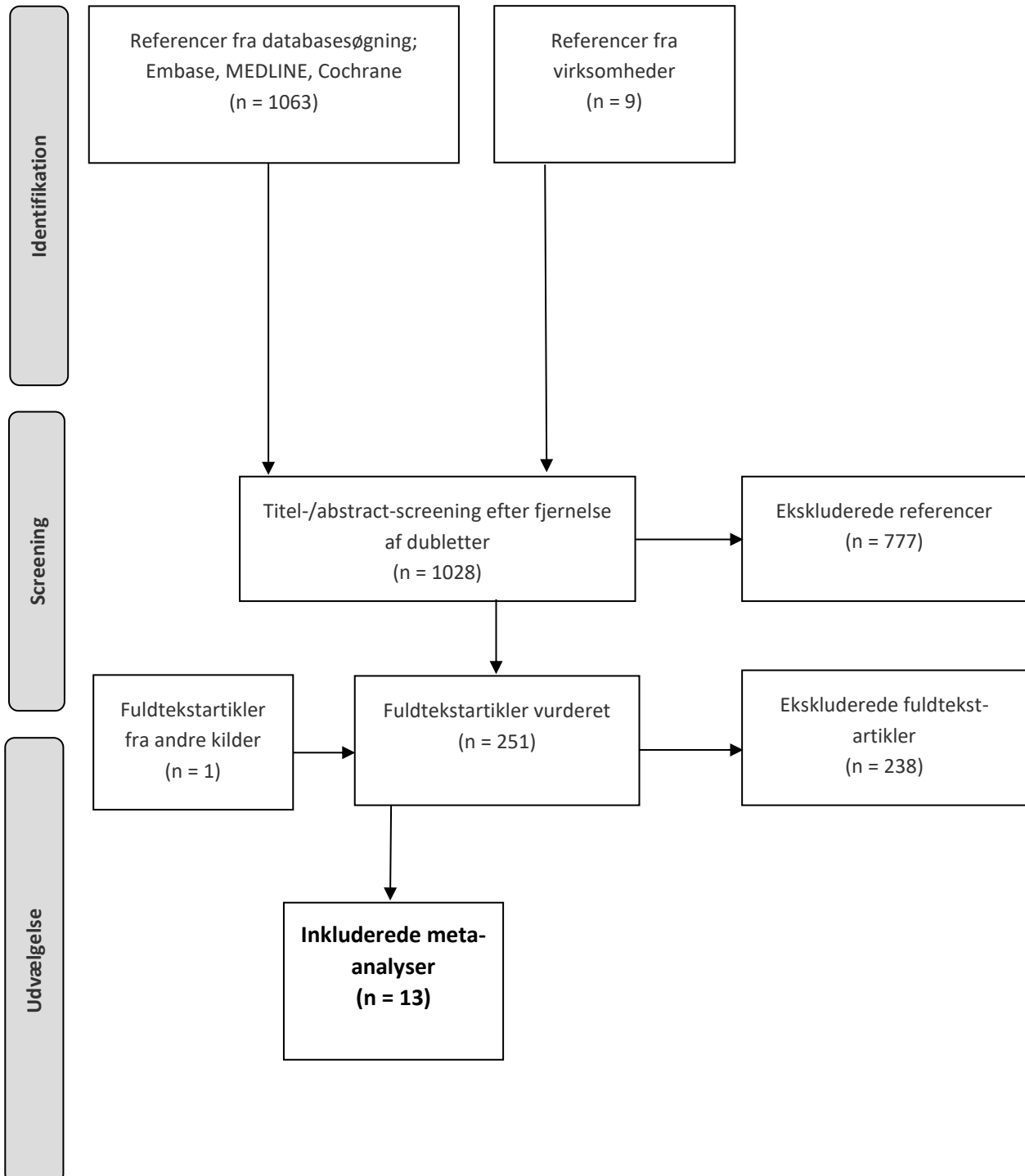


CENTRAL		
#43	(#5 and #31 and #42) not #36	636
#44	(long near/3 duration):ti,ab	1713
#45	("long term" near/2 diabetes):ti,ab	243
#46	long-standing:ti,ab	1225
#47	((diabetes or T2D or T2DM) near/2 duration near/2 ("20" or "25" or "30")):ti,ab	85
#48	#44 or #45 or #46 or #47	3240
#49	(#5 and #31 and #48) not #36	84
#50	((age or aged or group or subgroup) near/2 ("75" or "79" or "80" or "85") next (y or yrs or year*)):ti,ab	22285
#51	elderly:ti,ab	45493
#52	geriatric:ti,ab	5654
#53	very old:ti,ab	2842
#54	(older next (individual* or people or patient* or subject* or adult* or person* or citizen* or participant* or population)):ti,ab	24053
#55	(septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian*):ti,ab	151
#56	(age next (group* or subgroup*)):ti,ab	11333
#57	#50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56	97441
#58	(#5 and #31 and #57) not #36	382
#59	#38 or #43 or #49 or #58	1085
#60	conference abstract:pt or (proceedings or meeting*):so	201683
#61	#59 not #60	602
#62	#59 and #60 [with Publication Year from 2019 to 2021, in Trials]	72



Bilag 3: Prismadiagrammer

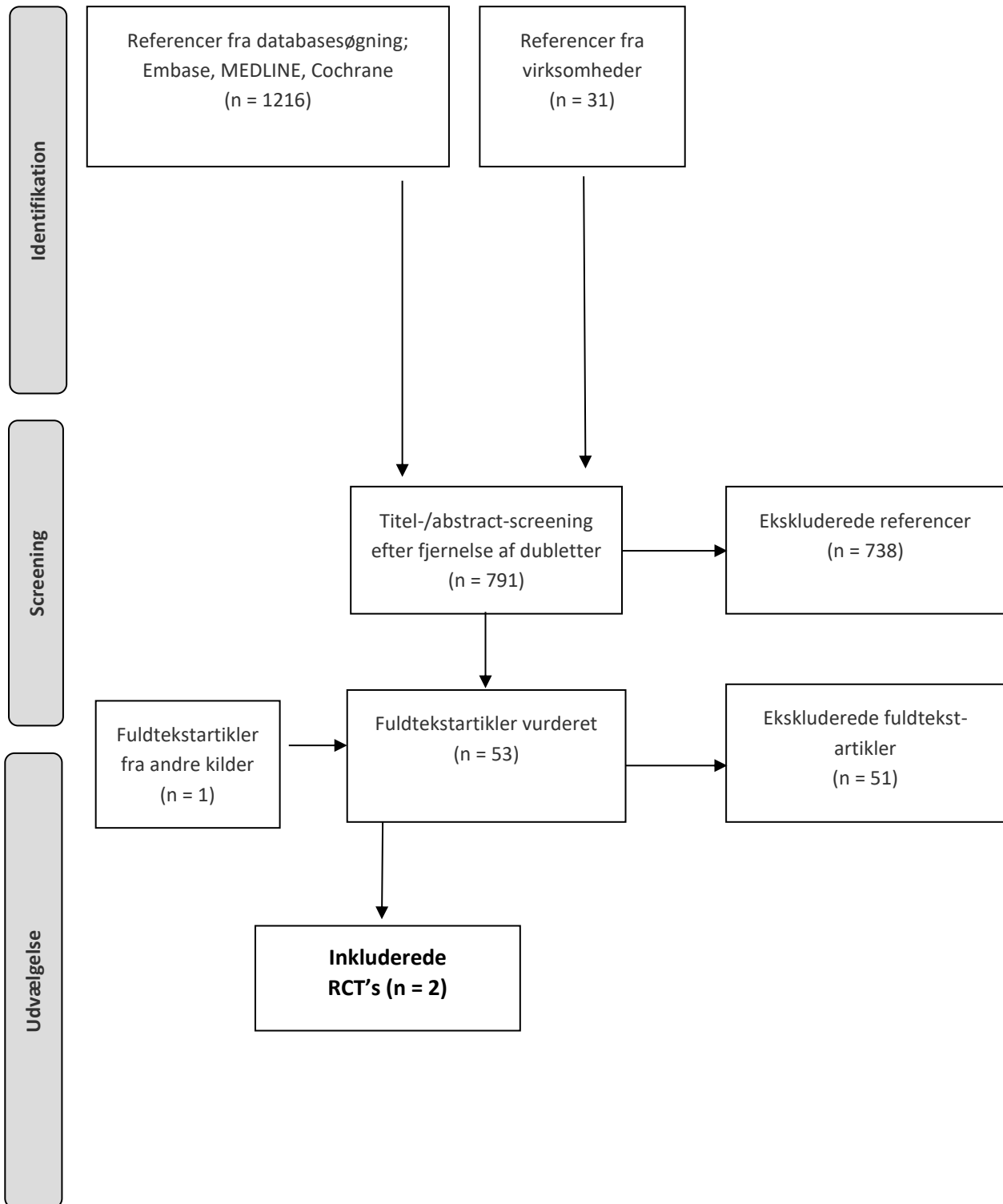
Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews⁵



⁵ Kun referencer fra virksomheder, der er i overensstemmelse med Medicinrådets søgeperiode, er medtaget i PRISMA-diagrammet.

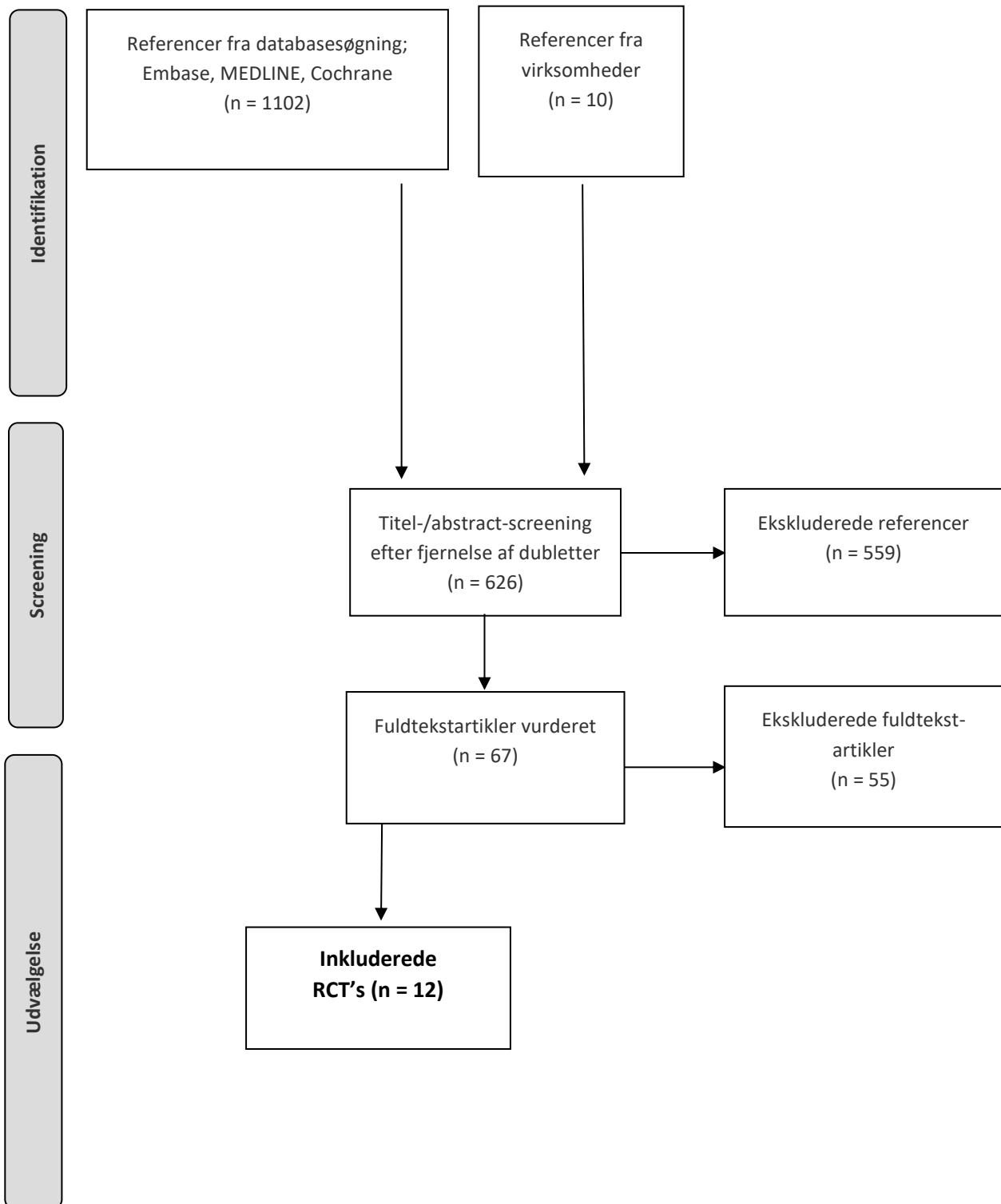


Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT's om DPP4-hæmmere, GLP-1-receptorantagonister, SGLT-2-hæmmere og SU-stoffer



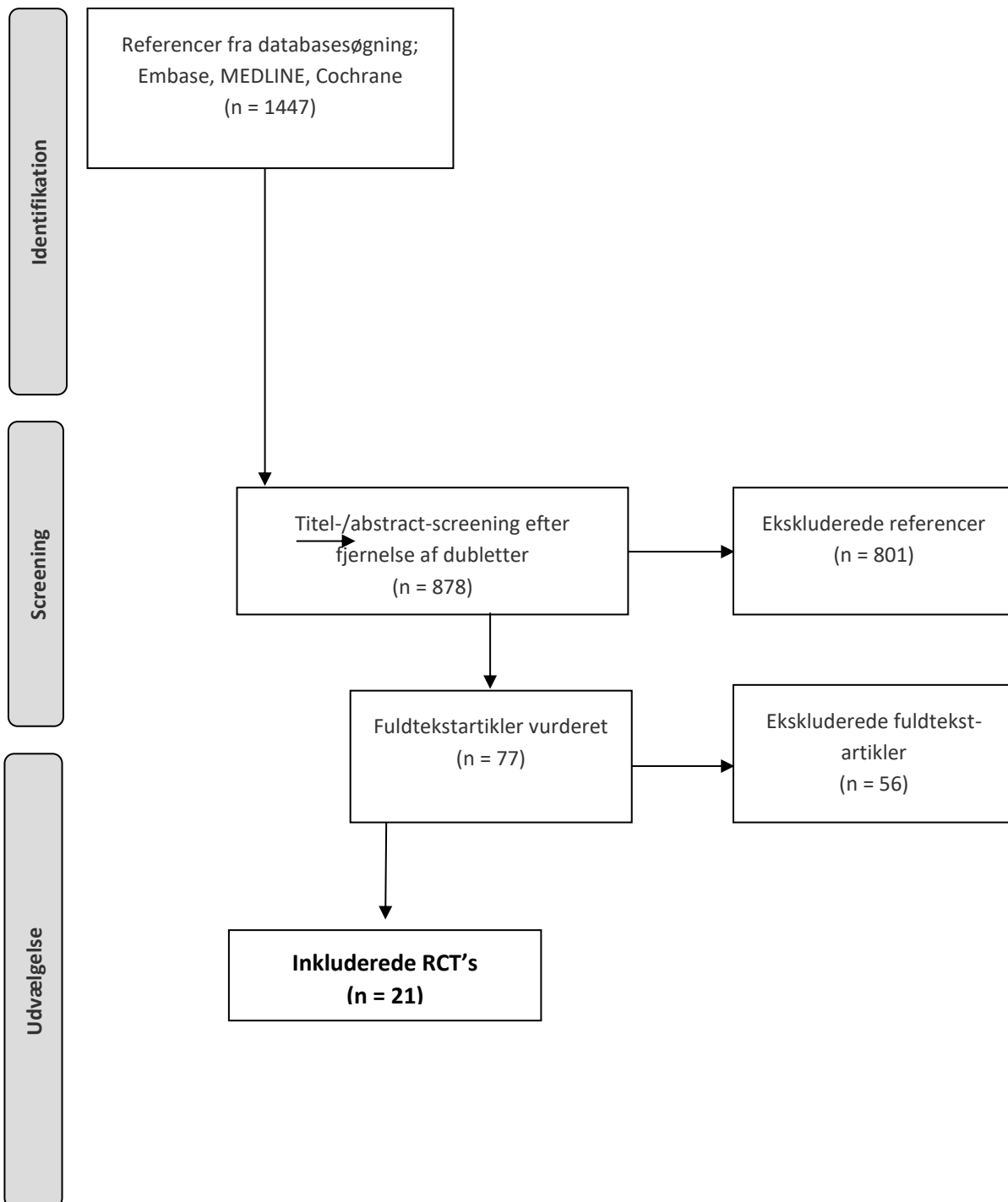


Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT's om basalinsuliner





Flowdiagram for litteraturudvælgelse, søgning på subgrupper: ældre patienter > 75 år, patienter med overvægt (BMI > 30 kg/m²) og patienter med insulinresistens





Bilag 4: Analyseresultater

NMA med indbyrdes sammenligninger af GLP-1RA

Mortalitet

OR

Intervention	dulaglutid	exenatidU	liraglutid	placebo	semaglutid	semaglutid oral
dulaglutid	dulaglutid	1.04 [0.87; 1.23]	1.06 [0.88; 1.29]	0.89 [0.79; 1.01]	0.86 [0.59; 1.27]	1.77 [1.05; 2.99] (*)
exenatidU	0.97 [0.81; 1.15]	exenatidU	1.03 [0.85; 1.24]	0.86 [0.76; 0.98] (*)	0.83 [0.57; 1.22]	1.71 [1.02; 2.89] (*)
liraglutid	0.94 [0.78; 1.13]	0.97 [0.81; 1.18]	liraglutid	0.84 [0.73; 0.97] (*)	0.81 [0.55; 1.20]	1.67 [0.98; 2.82]
placebo	1.12 [0.99; 1.27]	1.16 [1.02; 1.31] (*)	1.19 [1.03; 1.37] (*)	placebo	0.97 [0.67; 1.39]	1.98 [1.19; 3.29] (*)
semaglutid	1.16 [0.79; 1.70]	1.20 [0.82; 1.76]	1.23 [0.84; 1.82]	1.04 [0.72; 1.49]	semaglutid	2.05 [1.10; 3.83] (*)
semaglutid oral	0.56 [0.33; 0.95] (*)	0.58 [0.35; 0.98] (*)	0.60 [0.35; 1.02]	0.50 [0.30; 0.84] (*)	0.49 [0.26; 0.91] (*)	semaglutid oral

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	dulaglutid (ACR= 7.12 %)	exenatidU (ACR= 6.89 %)	liraglutid (ACR= 6.72 %)	placebo (ACR= 7.90 %)	semaglutid (ACR= 8.15 %)	semaglutid oral (ACR= 4.14 %)
dulaglutid	-0.00 (-0.00 ; -0.00)	0.23 (-0.84 ; 1.48)	0.40 (-0.75 ; 1.76)	-0.77 (-1.55 ; 0.09)	-1.03 (-3.18 ; 1.95)	2.98 (0.21 ; 7.30)



Intervention	dulaglutid (ACR= 7.12 %)	exenatidU (ACR= 6.89 %)	liraglutid (ACR= 6.72 %)	placebo (ACR= 7.90 %)	semaglutid (ACR= 8.15 %)	semaglutid oral (ACR= 4.14 %)
exenatidU	-0.23 (-1.27 ; 0.98)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.17 (-0.94 ; 1.49)	-1.00 (-1.76 ; -0.17)	-1.26 (-3.34 ; 1.63)	2.75 (0.06 ; 6.95)
liraglutid	-0.40 (-1.50 ; 0.88)	-0.17 (-1.27 ; 1.11)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.18 (-2.02 ; -0.22)	-1.43 (-3.50 ; 1.45)	2.57 (-0.07 ; 6.73)
placebo	0.77 (-0.08 ; 1.72)	1.00 (0.15 ; 1.95)	1.18 (0.20 ; 2.28)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.26 (-2.52 ; 2.81)	3.75 (0.76 ; 8.32)
semaglutid	1.03 (-1.41 ; 4.39)	1.26 (-1.18 ; 4.62)	1.43 (-1.04 ; 4.86)	0.26 (-2.07 ; 3.41)	0.00 (0.00 ; 0.00)	4.01 (0.40 ; 10.06)
semaglutid oral	-2.98 (-4.62 ; -0.33)	-2.75 (-4.39 ; -0.10)	-2.57 (-4.23 ; 0.11)	-3.75 (-5.36 ; -1.20)	-4.01 (-5.89 ; -0.69)	0.00 (0.00 ; 0.00)

Kardiovaskulære hændelser (MACE)

OR

Intervention	dulaglutid	exenatidU	liraglutid	placebo	semaglutid	semaglutid oral
dulaglutid	dulaglutid	0.96 [0.82; 1.12]	1.03 [0.87; 1.21]	0.88 [0.78; 0.99] (*)	1.22 [0.92; 1.62]	1.11 [0.77; 1.60]
exenatidU	1.05 [0.90; 1.22]	exenatidU	1.08 [0.92; 1.26]	0.92 [0.84; 1.02]	1.28 [0.97; 1.69]	1.16 [0.81; 1.66]
liraglutid	0.97 [0.82; 1.15]	0.93 [0.80; 1.08]	liraglutid	0.86 [0.76; 0.97] (*)	1.19 [0.89; 1.58]	1.08 [0.75; 1.55]
placebo	1.13 [1.01; 1.28] (*)	1.08 [0.98; 1.20]	1.16 [1.04; 1.31] (*)	placebo	1.39 [1.07; 1.79] (*)	1.26 [0.89; 1.77]
semaglutid	0.82 [0.62; 1.09]	0.78 [0.59; 1.03]	0.84 [0.63; 1.12]	0.72 [0.56; 0.94] (*)	semaglutid	0.91 [0.59; 1.40]



Intervention	dulaglutid	exenatidU	liraglutid	placebo	semaglutid	semaglutid oral
semaglutid oral	0.90 [0.63; 1.30]	0.86 [0.60; 1.23]	0.93 [0.64; 1.33]	0.80 [0.56; 1.12]	1.10 [0.72; 1.69]	semaglutid oral

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	dulaglutid (ACR= 10.95 %)	exenatidU (ACR= 11.41 %)	liraglutid (ACR= 10.69 %)	placebo (ACR= 12.24 %)	Semaglutid (ACR= 9.15 %)	semaglutid oral (ACR= 9.98 %)
dulaglutid	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.45 (-1.87 ; 1.16)	0.27 (-1.26 ; 2.00)	-1.28 (-2.39 ; -0.07)	1.81 (-0.67 ; 4.91)	0.97 (-2.11 ; 5.06)
exenatidU	0.45 (-1.02 ; 2.11)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.72 (-0.75 ; 2.37)	-0.83 (-1.80 ; 0.22)	2.26 (-0.26 ; 5.38)	1.42 (-1.73 ; 5.58)
liraglutid	-0.27 (-1.76 ; 1.43)	-0.72 (-2.10 ; 0.85)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.55 (-2.62 ; -0.37)	1.54 (-0.88 ; 4.57)	0.71 (-2.30 ; 4.71)
placebo	1.28 (0.07 ; 2.61)	0.83 (-0.20 ; 1.95)	1.55 (0.34 ; 2.86)	0.00 (0.00 ; 0.00)	3.09 (0.57 ; 6.15)	2.25 (-0.99 ; 6.46)
semaglutid	-1.81 (-3.91 ; 0.85)	-2.26 (-4.32 ; 0.32)	-1.54 (-3.65 ; 1.11)	-3.09 (-5.03 ; -0.70)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.84 (-3.84 ; 3.43)
semaglutid oral	-0.97 (-3.80 ; 2.81)	-1.42 (-4.22 ; 2.29)	-0.71 (-3.53 ; 3.07)	-2.25 (-4.95 ; 1.29)	0.84 (-2.42 ; 5.43)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)

OR

Intervention	dulaglutid	exenatidU	liraglutid	placebo	semaglutid	semaglutid oral
dulaglutid	dulaglutid	0.99 [0.76; 1.29]	1.08 [0.82; 1.41]	0.94 [0.78; 1.14]	0.86 [0.56; 1.31]	1.08 [0.58; 2.00]
exenatidU	1.01 [0.77; 1.32]	exenatidU	1.09 [0.84; 1.42]	0.95 [0.79; 1.15]	0.87 [0.57; 1.32]	1.09 [0.59; 2.02]
liraglutid	0.93 [0.71; 1.21]	0.92 [0.70; 1.20]	liraglutid	0.87 [0.73; 1.05]	0.80 [0.52; 1.21]	1.00 [0.54; 1.86]
placebo	1.06 [0.88; 1.29]	1.05 [0.87; 1.27]	1.14 [0.95; 1.38]	placebo	0.91 [0.63; 1.33]	1.14 [0.63; 2.06]
semaglutid	1.17 [0.76; 1.78]	1.15 [0.76; 1.75]	1.25 [0.83; 1.91]	1.10 [0.75; 1.60]	semaglutid	1.25 [0.62; 2.53]
semaglutid oral	0.93 [0.50; 1.73]	0.92 [0.49; 1.71]	1.00 [0.54; 1.86]	0.87 [0.48; 1.58]	0.80 [0.40; 1.60]	semaglutid oral

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	dulaglutid (ACR= 3.09 %)	exenatidU (ACR= 3.12 %)	liraglutid (ACR= 2.87 %)	placebo (ACR= 3.27 %)	semaglutid (ACR= 3.58 %)	semaglutid oral (ACR= 2.87 %)
dulaglutid	-0.00 (-0.00 ; -0.00)	-0.04 (-0.74 ; 0.88)	0.21 (-0.49 ; 1.12)	-0.19 (-0.71 ; 0.44)	-0.49 (-1.53 ; 1.05)	0.21 (-1.19 ; 2.72)
exenatidU	0.04 (-0.68 ; 0.96)	-0.00 (-0.00 ; -0.00)	0.25 (-0.46 ; 1.16)	-0.15 (-0.67 ; 0.47)	-0.46 (-1.51 ; 1.09)	0.25 (-1.17 ; 2.77)
liraglutid	-0.21 (-0.87 ; 0.64)	-0.25 (-0.90 ; 0.59)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.40 (-0.88 ; 0.17)	-0.71 (-1.67 ; 0.73)	0.00 (-1.30 ; 2.33)



Intervention	dulaglutid (ACR= 3.09 %)	exenatidU (ACR= 3.12 %)	liraglutid (ACR= 2.87 %)	placebo (ACR= 3.27 %)	semaglutid (ACR= 3.58 %)	semaglutid oral (ACR= 2.87 %)
placebo	0.19 (-0.37 ; 0.85)	0.15 (-0.39 ; 0.80)	0.40 (-0.14 ; 1.05)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.31 (-1.31 ; 1.12)	0.40 (-1.03 ; 2.88)
semaglutid	0.49 (-0.71 ; 2.27)	0.46 (-0.74 ; 2.23)	0.71 (-0.49 ; 2.47)	0.31 (-0.79 ; 1.85)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.71 (-1.06 ; 4.08)
semaglutid oral	-0.21 (-1.52 ; 2.13)	-0.25 (-1.55 ; 2.09)	-0.00 (-1.30 ; 2.33)	-0.40 (-1.66 ; 1.79)	-0.71 (-2.13 ; 2.04)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Kombineret nyreendepunkt

OR

Intervention	dulaglutid	exenatidU	liraglutid	placebo	semaglutid
dulaglutid	dulaglutid	0.96 [0.80; 1.14]	1.08 [0.89; 1.32]	0.85 [0.77; 0.94] (*)	1.40 [1.00; 1.97]
exenatidU	1.05 [0.88; 1.25]	exenatidU	1.13 [0.91; 1.41]	0.89 [0.77; 1.03]	1.47 [1.03; 2.09] (*)
liraglutid	0.92 [0.76; 1.12]	0.88 [0.71; 1.10]	liraglutid	0.78 [0.66; 0.92] (*)	1.29 [0.90; 1.86]
placebo	1.18 [1.06; 1.30] (*)	1.13 [0.97; 1.30]	1.28 [1.08; 1.51] (*)	placebo	1.65 [1.19; 2.28] (*)
semaglutid	0.71 [0.51; 1.00]	0.68 [0.48; 0.97] (*)	0.77 [0.54; 1.11]	0.61 [0.44; 0.84] (*)	semaglutid

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	dulaglutid (ACR= 5.90 %)	exenatidU (ACR= 6.15 %)	Liraglutid (ACR= 5.47 %)	placebo (ACR= 6.87 %)	semaglutid (ACR= 4.28 %)
dulaglutid	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.26 (-1.17 ; 0.81)	0.43 (-0.56 ; 1.61)	-0.98 (-1.52 ; -0.39)	1.62 (-0.01 ; 3.81)
exenatidU	0.26 (-0.69 ; 1.37)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.69 (-0.47 ; 2.09)	-0.72 (-1.51 ; 0.18)	1.88 (0.12 ; 4.28)
liraglutid	-0.43 (-1.35 ; 0.67)	-0.69 (-1.72 ; 0.57)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.41 (-2.20 ; -0.48)	1.19 (-0.42 ; 3.41)
placebo	0.98 (0.35 ; 1.66)	0.72 (-0.16 ; 1.71)	1.41 (0.42 ; 2.55)	0.00 (0.00 ; 0.00)	2.60 (0.79 ; 4.99)



Intervention	dulaglutid (ACR= 5.90 %)	exenatidU (ACR= 6.15 %)	Liraglutid (ACR= 5.47 %)	placebo (ACR= 6.87 %)	semaglutid (ACR= 4.28 %)
semaglutid	-1.62 (-2.81 ; 0.01)	-1.88 (-3.12 ; -0.16)	-1.19 (-2.46 ; 0.58)	-2.60 (-3.74 ; -1.05)	0.00 (0.00 ; 0.00)

Behandlingsophør pga. bivirkninger

RR

Intervention	Dulaglutid	exenatidU	liraglutid	placebo	semaglutid	semaglutid oral
dulaglutid	Dulaglutid	0.47 [0.37; 0.61] (*)	1.19 [0.98; 1.44]	1.46 [1.27; 1.67] (*)	0.75 [0.58; 0.97] (*)	0.82 [0.63; 1.08]
exenatidU	2.11 [1.63; 2.72] (*)	exenatidU	2.50 [1.94; 3.22] (*)	3.07 [2.48; 3.80] (*)	1.58 [1.16; 2.14] (*)	1.74 [1.27; 2.38] (*)
liraglutid	0.84 [0.69; 1.02]	0.40 [0.31; 0.51] (*)	liraglutid	1.23 [1.07; 1.40] (*)	0.63 [0.49; 0.82] (*)	0.69 [0.53; 0.90] (*)
placebo	0.69 [0.60; 0.79] (*)	0.33 [0.26; 0.40] (*)	0.82 [0.71; 0.93] (*)	placebo	0.51 [0.41; 0.64] (*)	0.56 [0.45; 0.71] (*)
semaglutid	1.34 [1.03; 1.73] (*)	0.63 [0.47; 0.86] (*)	1.59 [1.23; 2.05] (*)	1.95 [1.56; 2.42] (*)	semaglutid	1.10 [0.80; 1.51]
semaglutid oral	1.22 [0.93; 1.59]	0.58 [0.42; 0.79] (*)	1.44 [1.11; 1.88] (*)	1.77 [1.41; 2.23] (*)	0.91 [0.66; 1.25]	semaglutid oral

Results are based on a fixed effects model.

**ARR**

Intervention	dulaglutid (ACR= 9.51 %)	exenatidU (ACR= 20.07 %)	liraglutid (ACR= 8.01 %)	placebo (ACR= 6.53 %)	semaglutid (ACR= 12.72 %)	semaglutid oral (ACR= 11.57 %)
dulaglutid	0.00 (0.00 ; 0.00)	-10.56 (-12.70 ; -7.79)	1.50 (-0.18 ; 3.53)	2.98 (1.74 ; 4.40)	-3.21 (-5.38 ; -0.38)	-2.06 (-4.30 ; 0.88)
exenatidU	10.56 (6.04 ; 16.39)	0.00 (0.00 ; 0.00)	12.05 (7.57 ; 17.83)	13.53 (9.67 ; 18.32)	7.35 (2.05 ; 14.55)	8.50 (3.09 ; 15.91)
liraglutid	-1.50 (-2.91 ; 0.22)	-12.05 (-13.84 ; -9.75)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.48 (0.47 ; 2.64)	-4.70 (-6.52 ; -2.35)	-3.55 (-5.43 ; -1.10)
placebo	-2.98 (-3.83 ; -2.00)	-13.53 (-14.79 ; -11.98)	-1.48 (-2.31 ; -0.54)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-6.18 (-7.47 ; -4.58)	-5.03 (-6.38 ; -3.34)
semaglutid	3.21 (0.30 ; 6.98)	-7.35 (-10.71 ; -2.79)	4.70 (1.81 ; 8.44)	6.18 (3.68 ; 9.31)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.15 (-2.31 ; 5.91)
semaglutid oral	2.06 (-0.67 ; 5.62)	-8.50 (-11.62 ; -4.23)	3.55 (0.84 ; 7.09)	5.03 (2.65 ; 8.03)	-1.15 (-4.30 ; 3.18)	0.00 (0.00 ; 0.00)



NMA med indbyrdes sammenligninger af SGLT-2-hæmmer

Mortalitet

OR

Intervention	canagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin 5-15 mg	placebo
canagliflozin	canagliflozin	0.93 [0.78; 1.11]	1.28 [1.02; 1.61] (*)	0.93 [0.76; 1.14]	0.86 [0.76; 0.97] (*)
dapagliflozin	1.08 [0.90; 1.28]	dapagliflozin	1.37 [1.10; 1.73] (*)	1.00 [0.82; 1.22]	0.92 [0.82; 1.04]
empagliflozin	0.78 [0.62; 0.98] (*)	0.73 [0.58; 0.91] (*)	empagliflozin	0.73 [0.57; 0.93] (*)	0.67 [0.55; 0.81] (*)
ertugliflozin 5-15 mg	1.08 [0.88; 1.32]	1.00 [0.82; 1.22]	1.38 [1.07; 1.77] (*)	ertugliflozin 5-15 mg	0.92 [0.79; 1.08]
placebo	1.17 [1.03; 1.32] (*)	1.08 [0.96; 1.22]	1.49 [1.23; 1.80] (*)	1.08 [0.92; 1.27]	placebo

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	Canagliflozin (ACR= 7.22 %)	dapagliflozin (ACR= 7.72 %)	Empagliflozin (ACR= 5.74 %)	Ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 7.73 %)	placebo (ACR= 8.32 %)
canagliflozin	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.50 (-1.60 ; 0.77)	1.48 (0.08 ; 3.18)	-0.51 (-1.76 ; 0.98)	-1.09 (-1.90 ; -0.19)



Intervention	Canagliflozin (ACR= 7.22 %)	dapagliflozin (ACR= 7.72 %)	Empagliflozin (ACR= 5.74 %)	Ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 7.73 %)	placebo (ACR= 8.32 %)
dapagliflozin	0.50 (-0.66 ; 1.86)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.98 (0.51 ; 3.77)	-0.01 (-1.32 ; 1.56)	-0.59 (-1.42 ; 0.33)
empagliflozin	-1.48 (-2.61 ; -0.10)	-1.98 (-3.10 ; -0.62)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.99 (-3.20 ; -0.48)	-2.58 (-3.53 ; -1.45)
ertugliflozin 5-15 mg	0.51 (-0.83 ; 2.10)	0.01 (-1.31 ; 1.57)	1.99 (0.39 ; 3.97)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.59 (-1.65 ; 0.63)
placebo	1.09 (0.17 ; 2.12)	0.59 (-0.29 ; 1.57)	2.58 (1.23 ; 4.16)	0.59 (-0.55 ; 1.89)	0.00 (0.00 ; 0.00)

Kardiovaskulære hændelser (MACE)

OR

Intervention	canagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin 5-15 mg	placebo
canagliflozin	canagliflozin	0.88 [0.76; 1.02]	0.97 [0.80; 1.17]	0.82 [0.69; 0.98] (*)	0.82 [0.74; 0.91] (*)
dapagliflozin	1.14 [0.98; 1.32]	dapagliflozin	1.10 [0.91; 1.33]	0.94 [0.79; 1.12]	0.94 [0.84; 1.04]
empagliflozin	1.03 [0.86; 1.25]	0.91 [0.75; 1.09]	empagliflozin	0.85 [0.69; 1.05]	0.85 [0.73; 0.99] (*)
ertugliflozin 5-15 mg	1.22 [1.02; 1.45] (*)	1.07 [0.89; 1.27]	1.17 [0.95; 1.45]	ertugliflozin 5-15 mg	1.00 [0.87; 1.15]
placebo	1.22 [1.10; 1.35] (*)	1.07 [0.96; 1.19]	1.18 [1.01; 1.38] (*)	1.00 [0.87; 1.15]	placebo

Results are based on a fixed effects model.



ARR

Intervention	canagliflozin (ACR= 9.99 %)	dapagliflozin (ACR= 11.23 %)	empagliflozin (ACR= 10.30 %)	ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 11.89 %)	Placebo (ACR= 11.91 %)
canagliflozin	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.24 (-2.50 ; 0.18)	-0.31 (-1.88 ; 1.52)	-1.90 (-3.38 ; -0.19)	-1.92 (-2.84 ; -0.93)
dapagliflozin	1.24 (-0.16 ; 2.81)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.93 (-0.81 ; 2.94)	-0.66 (-2.29 ; 1.21)	-0.68 (-1.68 ; 0.40)
empagliflozin	0.31 (-1.31 ; 2.19)	-0.93 (-2.54 ; 0.94)	-0.00 (-0.00 ; -0.00)	-1.59 (-3.38 ; 0.53)	-1.61 (-2.96 ; -0.08)
ertugliflozin 5-15 mg	1.90 (0.17 ; 3.88)	0.66 (-1.06 ; 2.63)	1.59 (-0.45 ; 3.97)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.02 (-1.43 ; 1.54)
placebo	1.92 (0.85 ; 3.08)	0.68 (-0.37 ; 1.82)	1.61 (0.07 ; 3.35)	0.02 (-1.38 ; 1.59)	0.00 (0.00 ; 0.00)

Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)

OR

Intervention	canagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin 5-15 mg	placebo
canagliflozin	canagliflozin	0.85 [0.65; 1.10]	0.95 [0.69; 1.33]	0.90 [0.65; 1.23]	0.62 [0.52; 0.75] (*)
dapagliflozin	1.18 [0.91; 1.53]	dapagliflozin	1.13 [0.81; 1.56]	1.06 [0.77; 1.45]	0.73 [0.61; 0.88] (*)
empagliflozin	1.05 [0.75; 1.45]	0.89 [0.64; 1.23]	empagliflozin	0.94 [0.64; 1.37]	0.65 [0.50; 0.85] (*)



Intervention	canagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin 5-15 mg	placebo
ertugliflozin 5-15 mg	1.12 [0.81; 1.54]	0.94 [0.69; 1.30]	1.07 [0.73; 1.55]	ertugliflozin 5-15 mg	0.69 [0.53; 0.90] (*)
placebo	1.61 [1.34; 1.94] (*)	1.36 [1.14; 1.63] (*)	1.54 [1.17; 2.02] (*)	1.44 [1.11; 1.87] (*)	placebo

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	Canagliflozin (ACR= 2.27 %)	Dapagliflozin (ACR= 2.67 %)	Empagliflozin (ACR= 2.38 %)	ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 2.53 %)	placebo (ACR= 3.60 %)
canagliflozin	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.40 (-0.91 ; 0.25)	-0.11 (-0.73 ; 0.75)	-0.26 (-0.87 ; 0.57)	-1.33 (-1.71 ; -0.89)
dapagliflozin	0.40 (-0.19 ; 1.16)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.30 (-0.43 ; 1.29)	0.14 (-0.57 ; 1.11)	-0.93 (-1.36 ; -0.42)
empagliflozin	0.11 (-0.55 ; 1.00)	-0.30 (-0.95 ; 0.59)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.15 (-0.89 ; 0.90)	-1.23 (-1.78 ; -0.51)
ertugliflozin 5-15 mg	0.26 (-0.42 ; 1.18)	-0.14 (-0.82 ; 0.77)	0.15 (-0.63 ; 1.27)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.08 (-1.65 ; -0.34)
placebo	1.33 (0.74 ; 2.03)	0.93 (0.36 ; 1.61)	1.23 (0.40 ; 2.30)	1.08 (0.27 ; 2.11)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Kombineret nyreendepunkt

OR

Intervention	canagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin 5-15 mg	placebo
canagliflozin	canagliflozin	0.83 [0.67; 1.03]	1.13 [0.79; 1.62]	0.79 [0.59; 1.06]	0.63 [0.54; 0.75] (*)
dapagliflozin	1.20 [0.97; 1.48]	dapagliflozin	1.35 [0.95; 1.92]	0.95 [0.71; 1.25]	0.76 [0.66; 0.87] (*)
empagliflozin	0.89 [0.62; 1.27]	0.74 [0.52; 1.05]	empagliflozin	0.70 [0.47; 1.05]	0.56 [0.41; 0.78] (*)
ertugliflozin 5-15 mg	1.27 [0.94; 1.70]	1.06 [0.80; 1.40]	1.43 [0.95; 2.14]	ertugliflozin 5-15 mg	0.80 [0.63; 1.03]
placebo	1.58 [1.34; 1.85] (*)	1.32 [1.14; 1.51] (*)	1.78 [1.29; 2.45] (*)	1.25 [0.98; 1.59]	placebo

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	canagliflozin (ACR= 2.53 %)	dapagliflozin (ACR= 3.02 %)	empagliflozin (ACR= 2.25 %)	ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 3.18 %)	placebo (ACR= 3.93 %)
canagliflozin	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.49 (-0.96 ; 0.10)	0.28 (-0.47 ; 1.34)	-0.65 (-1.28 ; 0.18)	-1.40 (-1.77 ; -0.97)
dapagliflozin	0.49 (-0.08 ; 1.18)	-0.00 (-0.00 ; -0.00)	0.77 (-0.11 ; 1.98)	-0.17 (-0.89 ; 0.78)	-0.91 (-1.30 ; -0.48)



Intervention	canagliflozin (ACR= 2.53 %)	dapagliflozin (ACR= 3.02 %)	empagliflozin (ACR= 2.25 %)	ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 3.18 %)	placebo (ACR= 3.93 %)
empagliflozin	-0.28 (-0.95 ; 0.67)	-0.77 (-1.42 ; 0.15)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.93 (-1.67 ; 0.16)	-1.68 (-2.29 ; -0.85)
ertugliflozin 5-15 mg	0.65 (-0.14 ; 1.69)	0.17 (-0.60 ; 1.16)	0.93 (-0.11 ; 2.44)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.75 (-1.42 ; 0.10)
placebo	1.40 (0.83 ; 2.06)	0.91 (0.42 ; 1.47)	1.68 (0.63 ; 3.10)	0.75 (-0.08 ; 1.78)	0.00 (0.00 ; 0.00)

Behandlingsophør pga. bivirkninger

RR

Intervention	canagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	ertugliflozin 5-15 mg	placebo
canagliflozin	canagliflozin	0.92 [0.80; 1.07]	1.21 [1.04; 1.40] (*)	1.00 [0.82; 1.22]	1.08 [0.97; 1.20]
dapagliflozin	1.08 [0.93; 1.26]	dapagliflozin	1.31 [1.13; 1.52] (*)	1.08 [0.89; 1.31]	1.17 [1.05; 1.30] (*)
empagliflozin	0.83 [0.71; 0.96] (*)	0.76 [0.66; 0.89] (*)	empagliflozin	0.82 [0.68; 1.00]	0.89 [0.81; 0.99] (*)
ertugliflozin 5-15 mg	1.00 [0.82; 1.22]	0.93 [0.76; 1.13]	1.21 [1.00; 1.48]	ertugliflozin 5-15 mg	1.08 [0.92; 1.28]
placebo	0.92 [0.83; 1.03]	0.85 [0.77; 0.95] (*)	1.12 [1.01; 1.24] (*)	0.92 [0.78; 1.09]	placebo

Results are based on a fixed effects model.



ARR

Intervention	canagliflozin (ACR= 10.10 %)	dapagliflozin (ACR= 10.92 %)	empagliflozin (ACR= 8.34 %)	ertugliflozin 5-15 mg (ACR= 10.12 %)	placebo (ACR= 9.33 %)
canagliflozin	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.82 (-2.22 ; 0.81)	1.76 (0.37 ; 3.37)	-0.02 (-1.83 ; 2.18)	0.76 (-0.25 ; 1.89)
dapagliflozin	0.82 (-0.69 ; 2.58)	0.00 (0.00 ; 0.00)	2.58 (1.08 ; 4.32)	0.80 (-1.16 ; 3.18)	1.59 (0.49 ; 2.80)
empagliflozin	-1.76 (-2.91 ; -0.43)	-2.58 (-3.73 ; -1.25)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.78 (-3.27 ; 0.02)	-1.00 (-1.82 ; -0.09)
ertugliflozin 5-15 mg	0.02 (-1.79 ; 2.23)	-0.80 (-2.61 ; 1.41)	1.78 (-0.02 ; 3.98)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.79 (-0.76 ; 2.62)
placebo	-0.76 (-1.70 ; 0.28)	-1.59 (-2.52 ; -0.55)	1.00 (0.08 ; 2.01)	-0.79 (-2.22 ; 0.90)	0.00 (0.00 ; 0.00)

Her er anvendt OR i BV, mens det for GLP1 og SGLT-2 er RR.

NMA med indbyrdes sammenligninger mellem klasser

Mortalitet

OR

Intervention	DPP4	GLP1	Placebo	SLGT2	SU
DPP4	DPP4	1.17 [1.06; 1.30] (*)	1.02 [0.94; 1.09]	1.20 [1.07; 1.34] (*)	0.90 [0.77; 1.06]
GLP1	0.85 [0.77; 0.95] (*)	GLP1	0.86 [0.80; 0.93] (*)	1.02 [0.92; 1.14]	0.77 [0.63; 0.93] (*)



Intervention	DPP4	GLP1	Placebo	SLGT2	SU
Placebo	0.98 [0.91; 1.06]	1.16 [1.08; 1.24] (*)	Placebo	1.18 [1.09; 1.28] (*)	0.89 [0.74; 1.06]
SLGT2	0.84 [0.75; 0.93] (*)	0.98 [0.88; 1.09]	0.85 [0.78; 0.92] (*)	SLGT2	0.75 [0.62; 0.92] (*)
SU	1.11 [0.94; 1.30]	1.30 [1.07; 1.58] (*)	1.12 [0.94; 1.35]	1.33 [1.09; 1.61] (*)	SU

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	DPP4 (ACR= 7.42 %)	GLP1 (ACR= 6.39 %)	Placebo (ACR= 7.32 %)	SLGT2 (ACR= 6.28 %)	SU (ACR= 8.16 %)
DPP4	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.03 (0.35 ; 1.78)	0.10 (-0.39 ; 0.64)	1.15 (0.43 ; 1.94)	-0.73 (-1.78 ; 0.47)
GLP1	-1.03 (-1.63 ; -0.38)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.93 (-1.35 ; -0.48)	0.11 (-0.50 ; 0.79)	-1.77 (-2.83 ; -0.50)
Placebo	-0.10 (-0.60 ; 0.42)	0.93 (0.45 ; 1.43)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.04 (0.52 ; 1.60)	-0.84 (-1.97 ; 0.48)
SLGT2	-1.15 (-1.76 ; -0.47)	-0.11 (-0.72 ; 0.55)	-1.04 (-1.50 ; -0.55)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.88 (-2.94 ; -0.62)
SU	0.73 (-0.41 ; 2.05)	1.77 (0.43 ; 3.34)	0.84 (-0.41 ; 2.29)	1.88 (0.52 ; 3.48)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Kardiovaskulære hændelser (MACE)

OR

Intervention	DPP4	GLP1	Placebo	SLGT2	SU
DPP4	DPP4	1.14 [1.04; 1.24] (*)	1.00 [0.94; 1.06]	1.15 [1.04; 1.26] (*)	0.98 [0.84; 1.14]
GLP1	0.88 [0.80; 0.96] (*)	GLP1	0.88 [0.83; 0.93] (*)	1.01 [0.92; 1.10]	0.86 [0.72; 1.03]
Placebo	1.00 [0.94; 1.07]	1.14 [1.07; 1.21] (*)	Placebo	1.15 [1.07; 1.23] (*)	0.98 [0.83; 1.16]
SLGT2	0.87 [0.80; 0.96] (*)	0.99 [0.91; 1.09]	0.87 [0.82; 0.93] (*)	SLGT2	0.85 [0.71; 1.02]
SU	1.02 [0.88; 1.20]	1.17 [0.97; 1.39]	1.02 [0.86; 1.21]	1.17 [0.98; 1.41]	SU

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	DPP4 (ACR= 11.78 %)	GLP1 (ACR= 10.51 %)	Placebo (ACR= 11.80 %)	SLGT2 (ACR= 10.44 %)	SU (ACR= 12.03 %)
DPP4	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.28 (0.39 ; 2.23)	-0.01 (-0.66 ; 0.67)	1.34 (0.41 ; 2.34)	-0.25 (-1.78 ; 1.47)
GLP1	-1.28 (-2.08 ; -0.42)	-0.00 (-0.00 ; -0.00)	-1.29 (-1.85 ; -0.70)	0.06 (-0.76 ; 0.95)	-1.53 (-3.10 ; 0.28)
Placebo	0.01 (-0.64 ; 0.69)	1.29 (0.67 ; 1.94)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.35 (0.67 ; 2.07)	-0.24 (-1.88 ; 1.63)
SLGT2	-1.34 (-2.18 ; -0.44)	-0.06 (-0.88 ; 0.82)	-1.35 (-1.96 ; -0.71)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.59 (-3.17 ; 0.23)
SU	0.25 (-1.30 ; 2.00)	1.53 (-0.24 ; 3.56)	0.24 (-1.43 ; 2.14)	1.59 (-0.20 ; 3.65)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Indlæggelse pga. hjertesvigt (HHF)

OR

Intervention	DPP4	GLP1	Placebo	SLGT2	SU
DPP4	DPP4	1.14 [0.98; 1.32]	1.06 [0.95; 1.18]	1.58 [1.35; 1.85] (*)	1.22 [0.92; 1.62]
GLP1	0.88 [0.76; 1.02]	GLP1	0.93 [0.84; 1.03]	1.39 [1.19; 1.62] (*)	1.07 [0.78; 1.47]
Placebo	0.94 [0.85; 1.05]	1.07 [0.97; 1.19]	Placebo	1.49 [1.32; 1.67] (*)	1.15 [0.85; 1.55]
SLGT2	0.63 [0.54; 0.74] (*)	0.72 [0.62; 0.84] (*)	0.67 [0.60; 0.75] (*)	SLGT2	0.77 [0.56; 1.07]
SU	0.82 [0.62; 1.08]	0.93 [0.68; 1.28]	0.87 [0.64; 1.17]	1.29 [0.94; 1.79]	SU

Results are based on a fixed effects model

ARR

Intervention	DPP4 (ACR= 3.50 %)	GLP1 (ACR= 3.09 %)	Placebo (ACR= 3.30 %)	SLGT2 (ACR= 2.24 %)	SU (ACR= 2.89 %)
DPP4	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.41 (-0.05 ; 0.95)	0.20 (-0.15 ; 0.58)	1.26 (0.76 ; 1.83)	0.61 (-0.22 ; 1.70)
GLP1	-0.41 (-0.83 ; 0.06)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.22 (-0.51 ; 0.10)	0.84 (0.41 ; 1.34)	0.20 (-0.62 ; 1.30)
Placebo	-0.20 (-0.52 ; 0.16)	0.22 (-0.09 ; 0.56)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.06 (0.71 ; 1.45)	0.42 (-0.42 ; 1.52)
SLGT2	-1.26 (-1.58 ; -0.88)	-0.84 (-1.16 ; -0.47)	-1.06 (-1.30 ; -0.79)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.64 (-1.25 ; 0.18)
SU	-0.61 (-1.30 ; 0.29)	-0.20 (-0.97 ; 0.84)	-0.42 (-1.15 ; 0.55)	0.64 (-0.14 ; 1.69)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Kombineret nyreendepunkt

OR

Intervention	DPP4	GLP1	Placebo	SLGT2
DPP4	DPP4	1.39 [1.21; 1.60] (*)	1.16 [1.03; 1.31] (*)	1.68 [1.44; 1.96] (*)
GLP1	0.72 [0.62; 0.83] (*)	GLP1	0.83 [0.77; 0.89] (*)	1.21 [1.07; 1.37] (*)
Placebo	0.86 [0.77; 0.97] (*)	1.20 [1.12; 1.29] (*)	Placebo	1.45 [1.31; 1.60] (*)
SLGT2	0.60 [0.51; 0.70] (*)	0.83 [0.73; 0.94] (*)	0.69 [0.62; 0.76] (*)	SLGT2

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	DPP4 (ACR= 7.22 %)	GLP1 (ACR= 5.29 %)	Placebo (ACR= 6.30 %)	SLGT2 (ACR= 4.43 %)
DPP4	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.93 (1.05 ; 2.93)	0.92 (0.16 ; 1.77)	2.80 (1.81 ; 3.92)
GLP1	-1.93 (-2.59 ; -1.18)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-1.01 (-1.36 ; -0.63)	0.86 (0.28 ; 1.52)
Placebo	-0.92 (-1.60 ; -0.18)	1.01 (0.59 ; 1.45)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.87 (1.30 ; 2.49)
SLGT2	-2.80 (-3.41 ; -2.08)	-0.86 (-1.36 ; -0.31)	-1.87 (-2.28 ; -1.43)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Behandlingsophør pga. bivirkninger

RR

Intervention	DPP4	GLP1	Placebo	SLGT2	SU
DPP4	DPP4	0.57 [0.51; 0.63] (*)	0.91 [0.84; 0.99] (*)	0.88 [0.79; 0.97] (*)	0.92 [0.81; 1.04]
GLP1	1.76 [1.58; 1.97] (*)	GLP1	1.61 [1.49; 1.74] (*)	1.55 [1.40; 1.71] (*)	1.62 [1.37; 1.92] (*)
Placebo	1.10 [1.01; 1.19] (*)	0.62 [0.58; 0.67] (*)	Placebo	0.96 [0.91; 1.02]	1.01 [0.87; 1.17]
SLGT2	1.14 [1.03; 1.26] (*)	0.65 [0.59; 0.71] (*)	1.04 [0.98; 1.10]	SLGT2	1.05 [0.89; 1.23]
SU	1.09 [0.96; 1.23]	0.62 [0.52; 0.73] (*)	0.99 [0.85; 1.15]	0.95 [0.81; 1.12]	SU

Results are based on a fixed effects model.

ARR

Intervention	DPP4 (ACR= 6.68 %)	GLP1 (ACR= 11.79 %)	Placebo (ACR= 7.33 %)	SLGT2 (ACR= 7.62 %)	SU (ACR= 7.26 %)
DPP4	0.00 (0.00 ; 0.00)	-5.11 (-5.81 ; -4.32)	-0.65 (-1.17 ; -0.09)	-0.94 (-1.59 ; -0.23)	-0.58 (-1.36 ; 0.30)
GLP1	5.11 (3.86 ; 6.50)	0.00 (0.00 ; 0.00)	4.46 (3.58 ; 5.40)	4.16 (3.06 ; 5.38)	4.52 (2.71 ; 6.66)
Placebo	0.65 (0.08 ; 1.27)	-4.46 (-5.00 ; -3.87)	0.00 (0.00 ; 0.00)	-0.29 (-0.72 ; 0.17)	0.07 (-0.94 ; 1.24)
SLGT2	0.94 (0.21 ; 1.75)	-4.16 (-4.88 ; -3.38)	0.29 (-0.16 ; 0.77)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.36 (-0.77 ; 1.68)
SU	0.58 (-0.26 ; 1.54)	-4.52 (-5.64 ; -3.21)	-0.07 (-1.07 ; 1.09)	-0.36 (-1.43 ; 0.90)	0.00 (0.00 ; 0.00)



Følsomhedsanalyser med sammenligning af GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere (MACE)

HR

Intervention	GLP1	Placebo	SLGT2
GLP1	GLP1	0.88 [0.82; 0.94] (*)	1.00 [0.91; 1.10]
Placebo	1.14 [1.06; 1.22] (*)	Placebo	1.14 [1.07; 1.21] (*)
SLGT2	1.00 [0.91; 1.10]	0.88 [0.82; 0.94] (*)	SLGT2

Results are based on a fixed effects model.

Uden exenatid QW (EXCEL)

Intervention	GLP1	Placebo	SLGT2
GLP1	GLP1	0.85 [0.77; 0.94] (*)	0.97 [0.86; 1.09]
Placebo	1.18 [1.07; 1.30] (*)	Placebo	1.14 [1.07; 1.21] (*)
SLGT2	1.04 [0.92; 1.17]	0.88 [0.82; 0.94] (*)	SLGT2

Results are based on a fixed effects model.

Uden oral semaglutid (PIONEER-6)

Intervention	GLP1	Placebo	SLGT2
GLP1	GLP1	0.88 [0.83; 0.95] (*)	1.01 [0.92; 1.11]
Placebo	1.13 [1.06; 1.21] (*)	Placebo	1.14 [1.07; 1.21] (*)
SLGT2	0.99 [0.90; 1.09]	0.88 [0.82; 0.94] (*)	SLGT2

Results are based on a fixed effects model.

Uden exenatid QW (EXCEL) og oral semaglutid (PIONEER-6)

Intervention	GLP1	Placebo	SLGT2
GLP1	GLP1	0.85 [0.77; 0.95] (*)	0.97 [0.86; 1.10]
Placebo	1.17 [1.06; 1.30] (*)	Placebo	1.14 [1.07; 1.21] (*)
SLGT2	1.03 [0.91; 1.16]	0.88 [0.82; 0.94] (*)	SLGT2

Results are based on a fixed effects model.



Bilag 5: Klinisk sammenligningsgrundlag

Sammenligningsdoser er anført iht. anvendte doser per dag i de kliniske endepunktsstudier. Dog per uge for Trulicity, Bydureon og Ozempic. Når der er anført to doser, anvendes gennemsnittet. Sammenligningsdoser for SU, DPP4-hæmmere, GLP-1RA og SGLT-2-hæmmere gælder ved sammenligning både inden for hver klasse og imellem de fire klasser. Sammenligningsdoser for basalinsulinerne gælder kun inden for denne klasse.

Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Sammenligningsdosis	
Sulfonylurinstoffer (SU-stoffer) (A10BB)				
Gliclazid	Diamicron Uno	Oral	3 mg	
Glimepirid	Amaryl	Oral	30 mg	
DPP4-hæmmere (A10BH)				
Alogliptin	Vipidia	Oral	25 mg	
Linagliptin	Trajenta	Oral	5 mg	
Saxagliptin	Onglyza	Oral	5 mg	
Sitagliptin	Januvia, Xelevia	Oral	100 mg	
SGLT-2-hæmmere (A10BK)				
Canagliflozin	Invokana	Oral	100 el.300 mg	
Dapagliflozin	Forxiga	Oral	10 mg	
Empagliflozin	Jardiance	Oral	10 el 25 mg	
GLP-1-receptoragonister (GLP-1RA) (A10BJ)				
Dulaglutid	Trulicity	Injektion	1,5 mg	Per uge
Exenatid	Bydureon	Injektion	2 mg	Per uge
Liraglutid	Victoza	Injektion	1,8 mg	
Semaglutid	Ozempic	Injektion	0,5 el. 1 mg	Per uge
	Rybelsus	Oral	7 el. 14 mg	
Basalinsuliner (middel/langtidsvirkende human insulin og langtidsvirkende insulinanaloger)*				
Insulin human	Humulin NPH	Injektion	40 IE	



Lægemidler	Handelsnavne	Administration	Sammenligningsdosis
	Insulatard		
Insulin degludec	Tresiba	Injektion	32 IE
Insulin detemir	Levemir	injektion	40 IE
Insulin glargin 100 IE/ml	Abasaglar Lantus Semglee	Injektion	32 IE
Insulin glargin 300 IE/ml	Toujeo	injektion	40 IE

*Basalinsuliner doseres individuelt. De angivne eksempler på sammenlignelige doser gælder kun inden for denne lægemiddelklasse.



Bilag 6: AMSTAR-vurdering

Domain/reference	Klinisk spg. 1, 2 og 4		Klinisk spg. 3
	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
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
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	No	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Partial yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial yes	No	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	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
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	No	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	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
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes	Yes



Domain/reference	Klinisk spg. 1, 2 og 4		Klinisk spg. 3
	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
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
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	No
Comments (see below)	1	2	
Level of confidence in results of meta-analysis	High	Low	High

Tabel 6-1. AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier.

1. (Palmer et al 2020). Domæne 7: Der er angivet eksklusionsårsager i fig. 1 i metaanalysen, men ingen fuld liste over de ekskluderede studier (n=1561). Domæne nr. 15: Det beskrives, at der er foretaget funnel plots for evidence of small studies. Disse er dog ikke tilgængelige i artikel eller appendices.

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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk