

03-08-2020

SITA, sita@sst.dk

Sagsnr. 05-0102-25

+45 93 59 01 60

**Høringssvar: Den Nationale Rekommandationsliste – opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes**

1. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)
2. MSD Danmark ApS
3. Region Sjælland
4. Filip Krag Knop
5. Christoffer Hedetoft
6. Region Hovedstaden
7. Region Midtjylland
8. Mundipharma A/S
9. Region Nordjylland
10. Region Syddanmark
11. Sanofi A/S
12. Boehringer Ingelheim A/S
13. AstraZeneca A/S
14. Novo Nordisk
15. DCS arbejdsgruppen for præventiv kardiologi og rehabilitering
16. Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)



Sundhedsstyrelsen - IRF

18. juni 2020

**Høring vedrørende Den Nationale Rekommandationsliste – opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes**

Dansk Selskab for Almen Medicin takker for muligheden for at kommentere på ovennævnte høring.

Vi kan dog meddele, at vi ikke har bemærkninger til det fremsendte og tager anbefalingerne til efterretning.

Med venlig hilsen



Anders Beich  
Formand, Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmsgade 55  
2100 København Ø

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

Fra: Elbrond, Bodil <bodil.elbrond@merck.com>

Sendt: 29-06-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF <IRF@SST.DK>

Emne: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Til IRF,

Vedrørende udkastet til baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, tillader jeg mig at påpege et par forslag til ændringer:

På side 11, anføres det, at CVOT for vildagliptin (VERTIS-CV) er endnu ikke publiceret<sup>(13,16,17)</sup>. VERTIS CV er titlen på det kardiovaskulære outcome studie for SGLT-2 hæmmeren ertugliflozin.

På side 18, anføres det, at ertugliflozin kun rekommanderes i særlige tilfælde, og ikke bør være førstevalg grundet manglende data for kardiovaskulære outcomes. Data for det kardiovaskulære outcomes studie for ertugliflozin, VERTIS CV, blev præsenteret på den Amerikanske Diabetes Associations konference d. 16. juni i år, så data foreligger og er blevet offentliggjort. Den fulde præsentation kan ses via dette link <https://www.adventhealthresearchinstitute.com/news-blogs/american-diabetes-associations-80th-scientific-sessions-vertis-cv-trial-session>

Publikation i et medicinsk tidsskrift er undervejs, men er blevet forsinket af covid-19 situationen. Data fra VERTIS CV, underbygger den klasseeffekt på indlæggelse for hjertesvigt (HHF), man ser ved SGLT-2 hæmmerene, med en signifikant reduktion i HHF på 30% med ertugliflozin sammenlignet med placebo (standard of care). Endvidere sås en lav forekomst af amputationer, som ikke var signifikant forskellig fra placebo.

Aktuelt pågår en lang række subanalyser fra studiet, som vil blive præsenteret på hhv. ESC i august og EASD i september d. å.

I håb om at ovennævnte vil blive taget med i betragtning ved færdiggørelse af notatet.

Med venlig hilsen

Bodil Elbrønd, MD

Med venlig hilsen / Best regards

**Bodil Elbrønd**

Medical Advisor, MD

Tel: (+45) 21467298

E-mail: [bodil.elbrond@merck.com](mailto:bodil.elbrond@merck.com)



MSD Danmark ApS  
Havneholmen 25  
1561 København V  
(+45) 44824000

Til IRF,  
Sundhedsstyrelsen



**Region Sjællands høringssvar vedrørende Den Nationale  
Rekommandationsliste - baggrundsnotat for farmakologisk  
glukosesænkende behandling af type 2- diabetes**

Region Sjælland har med interesse læst IRF i Sundhedsstyrelsens  
Nationale Rekommandationsliste- baggrundsnotat for farmakologisk  
gluksesænkende behandling af type 2-diabetes.

Region Sjælland har ingen kommentarer til baggrundsnotatet.

Med venlig hilsen

Tina Thinglev  
Regional Lægemiddelkonsulent, farmaceut

Dato: 29. juni 2020

Brevid: 4355828

**Det Nære Sundhedsvæsen  
Lægemiddelenheden**

Alléen 15

[4180 Sorø](#)

Tlf.: 70 15 50 00

[Dir.tlf.](#) 93570049

[tithi@regionsjaelland.dk](mailto:tithi@regionsjaelland.dk)

E-mail:

[lmenheden@regionsjaelland.dk](mailto:lmenheden@regionsjaelland.dk)

Fra: Filip Krag Knop <filip.krag.knop.01@regionh.dk>

Sendt: 30-06-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Til hvem det måtte vedrøre

Hermed et par kommentarer (indført i vedhæftede dokument) til udkastet til opdatering af baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, som er sendt i høring.

Dbh

Filip Krag Knop

**Filip Krag Knop**

**Professor, overlæge, ph.d. og forskningsleder**

Center for Klinisk Metabolisk Forskning, Medicinsk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital, Gentofte Hospitalsvej 7, 3. sal, DK-2900 Hellerup, Danmark

Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, København, Danmark

Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Danmark

Telefon: 38674266; fax: 39777661; mobiltelefon: 26830161; e-mail: [filip.krag.knop.01@regionh.dk](mailto:filip.krag.knop.01@regionh.dk)

**Kommentarer fra Filip Krag Knop er udplukket fra høringsversionen af baggrundsnotatet og sat i system nedenfor:**

*s. 18 om Rekommandationer: Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT-2) hæmmere*

*Kommentar:*

Data fra CVOT'en VERTIS er nu offentligt tilgængelige.

*s. 23 om Rekommandationer: Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister*

*Kommentar til lægemidlet Semaglutid (subkutan adm.):*

Selv simpel non-proliferativ retinopati? Det forudsætter fundusfoto før opstart, hvilket ikke er hensigtsmæssigt. Og det vil afskære mange patienter med mild non-proliferativ retinopati fra de mange positive effekter af semaglutid. Den lille risiko, der måske er for en forværring af mild retinopati, opvejer i mine øjne ikke de mange positive effekter af

*Kommentar til lægemidlet Semaglutid (oral adm.):*

Data, der underbygger dette er ikke stærke. Se endvidere kommentar ovf.

*Kommentar til lægemidlet Exenatid:*

Det fremgår ikke tydeligt nok, at Byetta virker godt til patienter med høj HbA1c på en baggrund af postprandial hyperglykæmi (hvor fasteplasmaglukose er velbehandlet).

Fra: Christoffer Hedetoft [hedetoft@dadlnet.dk](mailto:hedetoft@dadlnet.dk)

Sendt: 01-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: Høringssvar diabetes

Jeg mener ikke at semaglutid skal frarådes ved retinopati, men bemærkning om at BS bør sænkes langsomt.

Vh

Christoffer Hedetoft

Overlæge, Og endokrinolog,  
Med afd, SUH Køge

Sundhedsstyrelsen

Opgang B  
Telefon 38 66 50 00  
Direkte 38 66 60 56  
Web [regionh@regionh.dk](mailto:regionh@regionh.dk)

Kongens Vænge 2  
3400 Hillerød

Journal-nr.: 20036923  
Ref.: ABAR0067

Dato: 2. juli 2020

## Region Hovedstadens høringssvar

Region Hovedstaden modtog den 9. juni 2020 høringen over opdaterede anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes til Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) fra Sundhedsstyrelsen.

Region Hovedstaden takker for muligheden for at afgive høringssvar. Kommentarerne er inddelt i underafsnit under afsnittene "*Større bemærkninger*" og "*mindre bemærkninger*":

### **Større bemærkninger**

#### Afsnit om farmakologi

Første afsnit 'virkningsmekanisme' ved hver lægemiddelgruppe kan med fordel ændres til 'farmakologi'. Aktuelt behandles udelukkende farmakodynamik, men et kort overblik over relevant farmakokinetik (administrationsvej, plasma-halveringstid og elimination) foreslås tilføjet.

#### Afsnit om bivirkninger

Det foreslås at tilføje et selvstændigt afsnit om bivirkninger ved gennemgangen af hver enkelt lægemiddelgruppe. Herunder kan angives de hyppigst forekommende bivirkninger, prævalensen af disse, samt hvorvidt bivirkningerne typisk ophører/aftager eller persisterer over tid. Yderligere foreslås det at behandle bivirkninger først på klasseniveau og derefter på enkeltstofniveau.

#### Afsnit om forkortelser

Det foreslås at tilføje et afsnit med oversigt over anvendte forkortelser.

#### Mulighed for at anføre tabel for HbA1c-reduktion for alle lægemidler

Tabellen (side 19) med effektestimater for HbA1c-ændringer for de individuelle GLP-1 receptor agonister giver på en visuel overskuelig måde et væld af information omkring de enkelte præparater sammenlignet med hinanden og med placebo.

Man kan med fordel overveje at lave lignende tabeller for de andre lægemiddelgrupper, hvis det er muligt ift. datagrundlaget.

#### Angive behandling med ikke-selektiv betablokade kan sløre symptomer på hypoglykæmi

Det anbefales at angive, at ikke-selektiv betablokade kan sløre symptomer på hypoglykæmi for behandling med basal insulin samt  $\beta$ -cellestimulerende midler. Denne information skønnes klinisk relevant at oplyse.

### Mindre bemærkninger

*Side 4: 'I den udvalgte litteratur, som danner grundlag for anbefalingerne, var forskelle i HbA1c mellem de enkelte lægemidler og i forhold til placebo ofte opgjort i HbA1c%. Da det ikke er muligt direkte (uden forbehold) at konvertere HbA1c i % til mmol/mol vil de præsenterede estimater for forskelle i HbA1c være i procent.'*

Det er uklart, hvilke forbehold der er tale om her. Desuden undrer det, hvor det skulle være bedre at konvertere fra mmol/mol til % end fra % til mmol/mol. Dette ønskes belyst.

*Side 10: 'Sammenlignet med metformin alene medfører behandling med hver af de fem vurderede DPP-4 hæmmere i kombination med metformin en statistisk signifikant og klinisk relevant sænkning i HbA1c (-1,26% (95% KI -1,72; -0,81)) (2).'*

Hvorledes findes en klasseeffekt for DPP-4-hæmmere at ændre HbA1c med -1,26% sammenlignet med enkeltstofbehandling med metformin? (I næste afsnit angives effektestimater for de enkelte præparater at ændre HbA1c med -0,5 til -0,7%).

*Side 10: 'Behandling med DPP-4 hæmmere synes ikke at medføre ændringer i kropsvægt (5,14).'*

Det foreslås at ændre ordlyden til 'Behandling med DPP-4 hæmmere synes ikke at medføre klinisk relevante ændringer i kropsvægt (5,14).'

(Der er tale om signifikante vægtændringer for de enkelte præparater i efterfølgende oversigt).

Side 14: 'Urogenital infektion'

Det foreslås at rykke afsnittet om urogenitale infektioner ned til afsnittene om amputationer og knoglefrakturer eller ind under et bivirkningsafsnit (hvis et sådant laves).

Side 14: 'For de enkelte SGLT2-hæmmere påvises en øget risiko for genital svampeinfektion for alle fire vurderede lægemidler (RR 3,37-4,69).'

Denne sætning er svær at læse. Sproglig revision foreslås, så intervallet for den relative risiko for urogenital infektion for de enkelte præparater skrives ud. Yderligere kan en liste over anvendte forkortelser med fordel overvejes.

Side 16: 'På baggrund af de enkelte CVOTs findes risikoestimer (HRs) på hhv. 2,33 (95% KI 0,76;7,17) for canagliflozin, 1,99 (95% KI 0,22;17,80) for empagliflozin og – som det eneste statistisk signifikante risikoestimat – 2,18 (95% KI 1,10;4,30) for dapagliflozin.'

Sproglig revision anbefales og undlade en -dash, da dette kan fejllæses som et minustegn foran effekttestimatet for dapagliflozin.

Side 18:

Semaglutid (subkutan adm.) *	0,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,5-1,0 mg)
Semaglutid (oral adm.)	14 mg oralt dagligt (7-14 mg)

Asterisk-tegnet er anført forkert: oralt administreret semaglutid er ikke markedsført i Danmark.

Side 20: 'Ophør med behandling samlet set kunne ikke belyses ud fra den inkluderede litteratur.'

Det anbefales at slette denne sætning, der modstrider den første sætning om afsnittet for risiko for behandlingsophør (der angiver statistisk signifikant øget risiko herfor på klasseniveau).

Side 20: 'Dulaglutid: -1,10 kg (95% KI -1,35;**0,85**); exenatid dagligt: -1,23 kg (95% KI -1,43;**1,03**); exenatid ugentligt: -1,08 kg (95% KI -1,33; -0,84); liraglutid: -0,97 kg (95% KI -1,13; -0,82); lixisenatid: -0,72 kg (95% KI -0,95; -0,50); semaglutid -2,06 kg (95% KI -2,41; -1,73) (4).'

Konfidensintervallet for dulaglutid og exenatid dagligt mangler et minustegn for øvre grænse (markeret med fed ovenfor).

Side 24: 'En netværksmetaanalyse sammenligner for patienter med type 2-diabetes i samtidig oral glukosesænkende behandling og evt. supplerende GLP-

*1/insulin-behandling de langtidsvirkende insuliner: detemir, glargin 100, glargin 300, degludec 100 og degludec 200 mht. ændring i HbA1c.'*

Det anbefales at angive et effektestimat for klasseeffekten af basal insulin sammenlignet med placebo.

*Side 25: 'Med dette in mente samt en generel lav tiltro til fundne estimater viser netværksmetaanalysen, at der i forhold til alvorlig hypoglykæmi ikke betydelige forskelle mellem de vurderede insulinanaloger (glargin 100, glargin 300, degludec 100, degludec 200 og detemir).'*

Det anbefales at uddybe argumentationen for 'generel lav tiltro'.

*Side 25: 'Behandling med glargin 300 synes desuden at medføre mindre vægtstigninger sammenlignet med degludec 100 (MD -0,75 kg (95% KI -1,24; -0,26), degludec 200 (MD 0,93 kg (95% KI (-0,16; -1,70)) og glargin 100 (MD -0,70 kg (95% KI -1,08; -0,31) (43).'*

Den øvre og nedre grænse for konfidensintervallet ser ud til at være angivet forkert (markeret med fed ovenfor).

*Side 27: tabel med rekommandationer – Basal insuliner: Her anføres under "Dosis (relativ bioækvivalens)", at degludec 100 og 200 har samme relative bioækvivalens som glargin 100E.*

Af [høringsversionen](#) (10. dec. 2019) af Medicintilskudsnævnets revurdering af tilskudsstatus for insuliner fremgår det, at "Doseringsforskelle mellem insulin glargin 100E og insulin degludec er belyst i flere studier, hvor patienter med type 2-diabetes i gennemsnit fik 4-10% færre enheder insulin degludec sammenlignet med insulin glargin 100E (23,24,31).

Det ønskes belyst, om specialistgruppen finder, at denne doseringsforskel klinisk betragtet er uden betydning, siden det ikke er beskrevet.

Med venlig hilsen

Asmah Barzak  
Farmaceut

Kvalitet i Sundhedsvæsenet  
Center for Sundhed

Fra: Ann Dalgaard Johnsen [Ann.Johnsen@stab.rm.dk](mailto:Ann.Johnsen@stab.rm.dk)

Sendt: 03-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: Høringssvar fra RM: Opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen

**Til IRF,**

Region Midtjylland har modtaget IRFs høring over anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL). Regionen har inddraget de dele af organisationen, der er fundet relevant for høringen.

Region Midtjylland har følgende bemærkning til det fremsendte materiale.

Det er svært at gennemskue hvilken rækkefølge de rekommanderede lægemidler står i. Det er ikke i alfabetisk rækkefølge, er det mon i tilfældig rækkefølge – det er næppe i rekommanderet rækkefølge indenfor de rekommanderede (hvilket ses under insuliner hvor glargin (Semglee) ikke står øverst, selvom IRF i en nyhed har skrevet, at det bør vælges).

#### **Side 6: Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler**

Metformin er kontraindiceret ved leverinsufficiens<sup>1</sup>.

(1) Produktresumé for Metformin "Actavis", filmovertrukne tabletter, Nov 2019.

#### **Side 6: Interaktioner**

Ondansetron bør måske også nævnes som et eksempel på stof, som kan påvirke effekten af metformin.

#### **Side 18: Skema over vurderede lægemidler**

\* ved Semaglutid flyttes til Semaglutid (oral adm.)

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

##### **Skema over vurderede lægemidler**

Lægemiddel	Vurderet dosis (sædvanligt dosisinterval)
Dulaglutid	1,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,75-1,5 mg)
Exenatid (ugentligt)	2 mg subkutan 1 gang ugentligt
Exenatid (dagligt)	10 µg subkutan 2 gange dagligt (5-10 µg)
Liraglutid	1,2 mg subkutan 1 gang dagligt (1,2-1,8 mg)
Lixisenatid	20 µg subkutan 1 gang dagligt (10-20 µg)
Semaglutid (subkutan adm.)*	0,5 mg subkutan 1 gang ugentligt (0,5-1,0 mg)
Semaglutid (oral adm.)	14 mg oralt dagligt (7-14 mg)
*godkendt, men til dato ej markedsført i Danmark	

Desuden bemærkes det, at de vurderede doser for hhv. liraglutid og semaglutid er ændret i forhold til version 1.1 fra 2019, således at det nu er de lave doser (hhv. 1,2 mg og 0,5 mg), der anvendes i sammenligningerne. Hvad er begrundelsen for dette?

**Side 24/25: Angående risikoen for hypoglykæmi ved insuliner**

Der anvendes kun relative effektmål. Da hypoglykæmi (herunder især alvorlig hypoglykæmi) er forholdsvist sjældent blandt type 2 diabetikere, ville det give mening også at have de absolutte forskelle med i vurderingen.

Har I spørgsmål til ovenstående, er I meget velkommen til at kontakte mig.

**Med venlig hilsen**

**Ann Dalgaard Johnsen**

Farmaceut, Regional Lægemiddelkonsulent

Mobil. +45 4016 5737

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

Sundhedsplanlægning

Region Midtjylland

Skottenborg ▪ DK-8800 Viborg

**midt**  
regionmidtjylland

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

Fra: Brandt, Anya [Anya.Brandt@mundipharma.dk](mailto:Anya.Brandt@mundipharma.dk)

Sendt: 03-07-2020

Til: IRF Sundhedsstyrelsen

Emne: Høringssvar - Den national Rekommandationsliste - baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type2-diabetes

Til Sundhedsstyrelsen,

Mundipharma A/S takker, som Lif medlemsvirksomhed, for muligheden for at deltage i høringen af IRF's udkast til opdatering af baggrundsnotatet for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes.

Vedhæftet findes Mundipharma høringssvar, hvor vi har inkluderet vores kommentarer til udkastet for at bidrage til, at opdateringen baseres på den seneste viden.

Med venlig hilsen

**Anya Brandt,**  
Market Access Manager, Denmark



Vedbæk den 3. juli 2020

## Høringssvar

### Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Mundipharma A/S vil gerne kommentere på udkastet til opdatering af baggrundsnotatet for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste.

Baggrunden for vores bemærkninger er at sikre nyeste viden for SGLT2-hæmmere inddrages i IRF behandlingsvejledning, eftersom Europa-kommissionen den 26. juni 2020 har godkendt udvidelse af indikationen for canagliflozin, hvor CREDENCE data og canagliflozins indvirkning på nyrehændelser inkluderes.

#### Re. Opdateret dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

På baggrund af CREDENCE data, har Europa-Kommissionen ved afgørelse af 26. juni 2020 godkendt udvidelse af indikationen for Invokana® (canagliflozin).

Det betyder, at canagliflozin 100 mg kan initieres til patienter med en eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Patienter med eGFR  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> skal også have en urin-albumin/kreatinin ratio (UACR)  $> 300$  mg/g for at initiere canagliflozin 100 mg. Patienter med eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og UACR  $> 300$  mg/g, der allerede tager canagliflozin 100 mg kan forsættes indtil dialyse eller nyretransplantation<sup>1</sup>.

Canagliflozin er derfor den eneste SGLT-2 hæmmer, der vil kunne initieres hos patienter med type-2 diabetes med eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og forsætte indtil dialyse eller nyretransplantation.

Med udgangspunkt i Invokana® (canagliflozin)'s opdaterede SPC mener Mundipharma, at det er vigtigt at behandling af patienter med diabetisk nyresygdom nævnes i den nye udgave af IRF vejledninger, og at disse data bør inkluderes for at afspejle den seneste nye evidens for SGLT2-hæmmere.

Tabel: Anbefalet dosisjustering<sup>1</sup>

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) eller CrCl (ml/min)	Samlet daglig canagliflozindosis
$\geq 60$	Initieres med 100 mg.  Hos patienter, der tåler 100 mg og kræver yderligere glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 300 mg.

45 til < 60 <sup>a</sup>	Initieres med 100 mg.  Fortsæt med 100 mg til patienter, der allerede tager Invokana® (canagliflozin).
30 til < 45 <sup>a,b</sup>	Initieres med 100 mg.  Fortsæt med 100 mg til patienter, der allerede tager Invokana® (canagliflozin).
< 30 <sup>a,b</sup>	Fortsæt med 100 mg til patienter, der allerede tager Invokana <sup>c</sup> .  Invokana bør ikke initieres.

a Hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol, bør tilsætning af andre anti-hyperglykæmiske lægemidler overvejes

b Med urin-albumin/kreatinin-ratio i urin > 300 mg/g

c Fortsæt dosering indtil dialyse eller nyretransplantation.

#### Re. Afsnittet "Senkomplikationer og mortalitet" (side 14)

*"Der er til dato publiceret fire kardiovaskulære/-renale outcome studier (CVOTs) med SGLT2-hæmmere. Således foreligger for de vurderede lægemidler CVOTs for canagliflozin (CREDENCE, 2019 og CANVAS/CANVAS-R, 2017), dapagliflozin (DECLARE-TIMI-58, 2018) samt empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME, 2015). For dapagliflozin blev i 2019 desuden publiceret DAPA-HF, som inkluderede patienter med hjertesvigt og evt. type 2-diabetes (42% af den samlede population). Øvrige CVOTs er igangværende, herunder CVOT for ertugliflozin (VERTIS-CV)(16)."*

I afsnittet kategoriseres CREDENCE studiet konsekvent som et kardiovaskulært outcome studie (CVOT) for canagliflozin på linje med CANVAS programmet.

Vi vil gerne understrege, at CREDENCE er et dedikeret nyrestudie, og Mundipharma finder det derfor ukorrekt at klassificere det, som et kardiovaskulært outcome studie. CREDENCE er det første studie med det specifikke formål at undersøge, hvorvidt SGLT-2-hæmmere kan forhindre progression til nyresvigt (og dermed udsætte behovet for dialyse eller nyretransplantation) hos patienter med kronisk nyresygdom og type 2-diabetes.

I de dedikerede kardiovaskulære sikkerhedsstudier (CVOT) har man kunne påvise en vis nyrebeskyttende effekt, men denne har været eksplorativ i forhold til præ-definerede hierarkisk testede algoritmer. CREDENCE er det første – og på nuværende tidspunkt eneste - dedikerede nyrestudie, som har kunne påvise en nyrebeskyttende effekt.

For at sikre evidensbaserede retningslinjer mener vi, at teksten bør præciseres og at CREDENCE studiet bør nævnes separat.



Teksten kunne eksempelvis opdateres som følgende (ændringer noteret i rødt):

*"Der er til dato publiceret ~~tre~~ **fire** kardiovaskulære/~~renal~~ **renal** outcome studier (CVOTs) med SGLT2-hæmmere. Således foreligger for de vurderede lægemidler CVOTs for canagliflozin (~~CREDENCE~~, ~~2010-09~~ **CANVAS/CANVAS-R**, 2017), dapagliflozin (DECLARE-TIMI-58, 2018) samt empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME, 2015).*

Og dertil tilføjes en separat tekst om CREDENCE:

*For canagliflozin blev der i 2019 desuden publiceret det første dedikerede nyrestudie (CREDENCE), som har påvist, at canagliflozin har en nyrebeskyttende effekt, og derved forhindrer forværring til nyresvigt (udsætte behovet for dialyse eller nyretransplantation) hos patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom<sup>2</sup>.*

*Patienter i behandling med canagliflozin havde 30 pct. lavere risiko (statistisk signifikant) for progression til nyresvigt end de patienter, som fik placebo. [Tid til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt for nyresygdom i terminalstadiet (ESKD), fordobling af serumkreatinin og nyre- eller kardiovaskulær død: HR: 0,70; 95 % CI: 0,57; 0,84, p<0,0001]<sup>1</sup>.*

Med venlig hilsen

Anne Bro Bjørnelund

Head of Medical and Market Access, Nordics

Mundipharma A/S

Frydenlundsvej 30,

DK-2950 Vedbæk

e-mail: [mundipharma@mundipharma.dk](mailto:mundipharma@mundipharma.dk), [AnneBro.Bjornelund@mundipharma.dk](mailto:AnneBro.Bjornelund@mundipharma.dk)

#### Referencer:

1. Invokana® produktresumé godkendt den 26. juni. 2020
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;380(24):2295-2306.

Fra: Karin Bang Andersen [kba@rn.dk](mailto:kba@rn.dk)

Sendt: 03-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: Svar fra Region Nordjylland: Høring: Opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen

Kære Simon

Region Nordjylland har ikke kommentarer til materialet.

Mvh Karin Bang Andersen

Karin Bang Andersen

Konsulent

Tværasektoriel enhed

Mobil: 41181525

E-mail: [kba@rn.dk](mailto:kba@rn.dk)

**Region Nordjylland**

Fra: Anne-Grete Ramlov <agr@rsyd.dk>

Sendt: 03-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: SV: Høring: Opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen.

## **Til IRF**

Opdateringen er rundsendt til relevante interessenter i Region Syddanmark – de svar, jeg har modtaget, går på, at der ikke er nogle bemærkninger til det faglige indhold.

Kun en enkelt lille slåfejl i tabellen på s. 18: Semaglutid (subkutan adm.) er markeret med stjerne og beskrives ikke at være i handlen – stjernemarkeringen skal flyttes en linje ned.

I øvrigt har jeg lagt op til, at folk er velkomne til selv at svare jer direkte inden d. 6. juli.

Venlig hilsen

Anne-Grete Ramlov  
*Lægemiddelkonsulent*  
*Praksis*

E-mail: [agr@rsyd.dk](mailto:agr@rsyd.dk)

Direkte: 76631471

Mobil: 21598464



Region Syddanmark  
Damhaven 12, 7100 Vejle

Hovednummer: 7663 1000

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

Fra: Mill, Julie /DK [Julie.Mill@sanofi.com](mailto:Julie.Mill@sanofi.com)

Sendt: 04-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Til IRF

Sanofi fremsender hermed høringssvar vedrørende Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Sanofi står naturligvis til rådighed ved spørgsmål.

Med venlig hilsen

Julie Sparre Wright-Mill  
Market Access Manager

**SANOFI DENMARK**

T +45 45 16 70 00 - M +45 30 74 89 00

Sanofi A/S – Lyngbyvej 2 – 2100 København Ø – Denmark

Sundhedsstyrelsen  
Indsats for Rationel Farmakoterapi  
Islands Brygge 67  
2300 København S

Sendt per e-mail til [irf@sst.dk](mailto:irf@sst.dk)

København, 2. juli 2020

## Høringssvar til udkast til National Rekommandationsliste for farmakologisk glukosesænkende behandling for type 2 diabetes

Sanofi A/S takker for muligheden for at afgive høringssvar, til Sundhedsstyrelsens, Indsatser for Rationel Farmakoterapis, udkast til National Rekommandationsliste for farmakologisk glukosesænkende behandling for type 2 diabetes.

Overordnet set er det vores opfattelse, at udkastet er et fint gennemarbejdet dokument.

Sanofi A/S ønsker dog at knytte en bemærkning til udkastets afsnit om basalinsuliner.

I udkastet er der et skema (s.24), som angiver IRFs opfattelse af relativ bioækvivalens for de vurderede lægemidler. De samme værdier for bioækvivalens fremgår af skemaet for rekommandationer (s. 27).

I udkastet er det imidlertid ikke beskrevet, hvilken metode og data IRF har anvendt som grundlag for de anførte værdier for relativ bioækvivalens.

Sanofi A/S lægger specielt mærke til at den relative bioækvivalens for insulin glargin 300 er sat til 80 relativ til insulin glargin 100, som er sat til 100 i relativ bioækvivalens. Dette ville i princippet medføre at der skulle gives 25% mere insulin glargin 300 end insulin glargin 100. Denne ratio afspejler efter Sanofi A/S opfattelse ikke de reelle forhold.

Der foreligger en række randomiserede studier og observationsstudier, hvor dosisforskellen mellem insulin glargin 100 og insulin glargin 300 findes at være væsentligt lavere end det anførte.

Af produktresuméet for insulin glargin 300 (Toujeo®) fremgår følgende:

- Ved skift fra insulin glargin 100 enheder/ml til Toujeo gøres dette på enhed-til-enhed basis men en højere dosis af Toujeo (cirka 10-18 %) kan være nødvendig for at opnå det ønskede målområde for plasmaglukoseniveauet.

Baggrunden for denne anbefaling af 10-18% er baseret på European Public Assessment Report (EPAR) for insulin glargin 300 s. 52, hvor det for patienter, som var tidligere behandlet med insulin anføres:

*After trial initiation, basal insulin use increased in both U300 and Lantus groups, but more in the U300 group, resulting in approximately 10% (EFC11628, EFC11629; T2DM) to 18% (EFC12456; T1DM) higher U300 doses than Lantus doses at Month 6.*

Tillige anføres det for insulin-naïve patienter med T2DM:

*[...] resulting in a higher mean U300 dose (0.62 U/kg) than Lantus dose (0.54 U/kg) at Month 6.*  
(dvs. 14.8%, Sanofi bemærkning)

De i EPAR'en anførte kildestudier er fase III studierne for insulin glargin 300 – EDITION 1 til 4, som er listet i tabellen nedenfor.

Ud over fase III programmet for insulin glargin 300 foreligger der en række kliniske og observationelle studier, hvor glykæmisk kontrol og forskelle i dosis mellem insulin glargin 100 og insulin glargin 300 er analyseret.

I nedennævnte studier er den opnåede glykæmiske kontrol (vurderet ved HbA1c) enten ikke forskellig eller i enkelte studier til fordel for insulin glargin 300. Ud fra dette må det antages, at de i studierne anvendte doser for insulin glargin 100 og 300 repræsenterer den relevante dosis til at opnå klinisk glykæmisk kontrol.

Dosisforskellen mellem insulin glargin 100 og insulin glargin 300 varierer fra -20,8% til +25% i kliniske studier, jf. tabellen nedenfor. Forskellene kan formentlig begrundes i forskelle i studiedesign, patientdemografi og baselinedata samt opgørelsesmetoder.

Det er derfor vanskeligt, præcist at estimere den relative bioækvivalens mellem insulin glargin 100, og insulin glargin 300 ud fra disse data.

Hvis man anvender de officielle data fra produktresuméet, godkendt af de europæiske lægemiddelmyndigheder, anbefales det at give 10-18% flere enheder insulin glargin 300 end insulin glargin 100.

Dette vil give en relative bioækvivalens i intervallet 84,7 (100 IE/118 IE) og 90,9 (100 IE/110 IE) med en middelværdi på 87,7 (100IE/114IE), hvilket er en ikke uvæsentlig afvigelse fra den i udkastet til rekommandationsliste anførte relative bioækvivalens på 80.

Sanofi A/S skal derfor henstille til IRF, at de anførte værdier for relativ bioækvivalens revurderes, og at den fremkomne konklusion underbygges med en beskrivelse af antagelser og analysemetode.

Med venlig hilsen

Gabriel Johannessen

Gabriel Johannessen (2. Jul 2020 15:45 GMT+2)

Gabriel Johannessen

General Manager Primary Care DK & NO

Sanofi A/S

*Tabel 1 – Oversigt over kliniske og observationelle studier*

Study	Population	Study design/type	Glycemic control	Mean/Median dose	Dose difference
<b>Meta analyser</b>					
Ritzel 2017	T2DM, adults (N=2496)	Metanalysis (EDITION 1, 2 and 3)	Gla-300 better than Gla-100 Reductions in (HbA1c) were better sustained over 12 months with Gla-300 than with Gla-100 (least squares [LS] mean difference in change from baseline: -0.10 % [95% CI -0.18 to -0.02] or -1.09 mmol/mol [95% CI -2.01 to -0.20]; P = .0174).	Gla-100: 0,78 IU/kg Gla-300: 0,89 IU/kg	14,1%
<b>RCT – Type 2 Diabetes</b>					
Riddle 2015 (EDITION 1)	T2DM, insulin-pretreated incl. bolus, adults (N=807)	RCT (multicentre, multinational, randomized, open-label, two-arm, parallel-group, phase IIIa)	Gla-300 better than Gla-100 Glycaemic control was sustained in both groups (mean HbA1c: Gla-300, 7.24%; Gla-100, 7.42%), with more sustained HbA1c reduction for Gla-300 at 12 months: least squares mean difference Gla-300 vs Gla-100: HbA1c -0.17 [95% confidence interval (CI) -0.30 to -0.05]%. The reduction in glycated haemoglobin was maintained for	Gla-100: 0,90 IU/kg Gla-300: 1,03 IU/kg	14,4%
Yki-Järvinen, 2015 (EDITION 2)	T2DM, insulin-pretreated adults (N=811)	RCT (multicentre, multinational, randomized, open-label,	Gla-300 = Gla-100 The reduction in glycated haemoglobin was maintained for	Gla-100: 0,87 IU/kg Gla-300: 0,97 IU/kg	11,5%

		two-arm, parallel-group, phase IIIa)	12months with both treatments: least squares (LS) mean (standard error) change from baseline -0.55 (0.06)% for Gla-300 and -0.50 (0.06)% for Gla-100; LS mean difference -0.06 [95% confidence interval (CI) -0.22 to 0.10]%).		
Bolli 2017 (EDITION 3)	T2DM, insulin-naïve adults (N=878)	RCT (multicentre, multinational, randomized, open-label, two-arm, parallel-group, phase IIIa)	Gla-300=Gla-100 Improved glycaemic control was sustained until 12 months in both treatment groups, with similar reductions in HbA1c from baseline to month 12 (difference: -0.08 [95% confidence interval (CI): -0.23 to 0.07] % or -0.9 [-2.5 to 0.8] mmol/mol).	Gla-100: 0,56 IU/kg Gla-300: 0,67 IU/kg	19,6%
<b>RCT – Type 1 diabetes</b>					
Home 2017 (EDITION 4)	T1DM, insulin-pretreated adults (N=549)	RCT (multicentre, multinational, randomized, open-label, two-arm, parallel-group, phase IIIa)	Gla-300=Gla-100 Mean HbA1c decreased similarly from baseline to month 12 in the 2 treatment groups (difference, 0.02 [95% CI, -0.13 to 0.17]) %-units [0.2 (-1.5 to 1.9) mmol/mol]), to a mean of 7.86 %-units (62.4 mmol/mol) in both groups.	Gla-100: 0,40 IU/kg Gla-300: 0,48 IU/kg	20%
Danne, 2020 (EDITION Junior)	T1DM, (insulin-pretreated 6-17 yrs) (N=463)	RCT (open-label, two-arm, parallel group, (phase 3b trial)	Gla-300=Gla-100 Comparable least squares (LS) mean (SE) reductions in HbA1c were observed from baseline to week 26 (20.40% [0.06%] for	Gla-100: 0,57 IU/kg Gla-300: 0,61 IU/kg	7%

			both groups), with LS mean between-group difference of 0.004% (95% CI 0.17 to 0.18)		
Pettus 2019	T1DM, insulin-pretreated adults (N=638)	RCT (multicentre, randomized, active-controlled, parallel-group, open label), Continuous Glucose Monitoring)	Gla-300 = Gla-100 No significant difference (P = .3978) was seen in change in HbA1c from baseline across the two study groups, with a 0.59% (SD, 0.77) reduction observed in the Gla-300 group and a 0.62% (SD, 0.73) reduction observed in the Gla-100 group	Gla-100: 0,437 IU/kg Gla-300: 0,473 IU/kg	8,2%
Bergental, 2017	T1DM, insulin-pretreated adults (N=59)	Open-label, parallel-group, two-period crossover study, Continuous Glucose Monitoring (CGM)	Gla-300 better than Gla-100 The mean change from baseline to week 16 was 0.44% (95% CI -0.64 to -0.24) in the Gla-300 group, a statistically significant decrease, and -0.22% (-0.45 to 0.01) in the Gla-100 group.	Gla-100: 0,63 IU/kg Gla-300: 0,67 IU/kg	6,3%
Porcellati 2019	T1DM, insulin-pretreated adults, (N=18)	PK/PD study (CLAMP) in clinical dosing	Gla-300 = Gla-100 Gla-100 6.97± 0.49 Gla-300 6.94 ± 0.48 P=0.774	Gla-100: 0,28 IU/kg Gla-300: 0,35 IU/kg	25%
<b>Real World Evidence</b>					
Koski 2019	(N=11166) T1DM T2DM	Real World Evidence. Registry study	Not reported	T1DM Gla-100: 42 IU/dag Gla-300: 40 IU/dag	T1DM: -6% T2DM: 1%

				T2DM Gla-100: 79 IU/dag Gla-300: 80 IU/dag	
Gupta 2018	T2DM Insulin-naïve (n=390) insulin-experienced (n=163)	Retrospective observational registry	Gla-300 = Gla-100 Compared with before treatment initiation, the mean hemoglobin A1c level was significantly lower after initiation of Gla-300 or Gla-100 treatment (LS mean change 1.21 percentage points and 1.12 percentage points , respectively; both P\0.001); the difference was not statistically significant between Gla-300 and Gla-100 (P = 0.62)	Naïve Gla-100: 0,44 IU/kg Gla-300: 0,43 IU/kg Experienced Gla-100: 0,73 IU/kg Gla-300: 0,58IU/kg	Naïve: -2%  Experienced: -20,8%
Abitbol 2019	T1DM pretreated (n=187) T2DM naïve (n=376) T2DM pretreated Gla-100 (n=114)	RWE: Retrospective Cohort (registry)	Gla-300 = Gla-100 Patients who switched from NPH or detemir, 6-month reduction in A1C was similar between Gla-300 (-0.78%±1.14%) and Gla-100 (-0.70%±1.57%). Patients who switched from Gla-100 to Gla-300 had a significant reduction in A1C (-0.45%±1.39%; p<0.001). Gla-300 =Gla 100 Insulin-naïve patients, 6-month reduction in glycated hemoglobin (A1C) was similar between Gla-300 (-1.78%±1.85%; p<0.001) and Gla-100 (-1.74%±1.87%; p<0.001). Gla-300 better than Gla-100 et al	T2DM insulin naïve: Gla-100: 0,26 IU/kg Gla-300: 0,28 IU/kg T2DM pretreated: Gla-100: 0,61 IU/kg Gla-300: 0,61 IU/kg T1DM pretreated (Gla-100, NPH, detemir) Gla-100 et al: 0,38 IU/kg Gla-300: 0,38 IU/kg	7,7%  No difference  No difference

			Patients with T1D who switched from Gla-100, NPH or detemir to Gla-300, had a significant reduction in A1C of -0.17%±1.19% (p=0.04).		
Pang 2018, (SPARTA)	T1DM (N=298)	RWE: retrospective, observational, single-arm study, registry	<p>In the population for whom paired HbA1c values were available (n=188), HbA1c significantly decreased from baseline [78 mmol/mol (9.3%)] to month 6 post-initiation of U300 [74 mmol/mol (8.9%)], with a mean difference of</p> <hr/> <p>mmol/ mol [95% CI -6.0, -2.4 (-0.4%, 95% CI -0.5, -0.2); P&lt;0.001.</p>	<p>Previous insulin: 35,9 IU/dag Gla-300: 34,9 IU/dag</p>	-2,8%

Fra: [hani.yassin@boehringer-ingelheim.com](mailto:hani.yassin@boehringer-ingelheim.com)

Sendt: 06-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: RE: Høringssvar: Den Nationale Rekommandationsliste – farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

*Nedenstående høringssvar er opdateret og IRF bedes venligst se bort fra tidligere indsendt høringssvar.*

Kære IRF og Simon Tarp,

På baggrund af IRF's udkast til opdatering af notatet for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, tillader Boehringer Ingelheim sig at fremsende vedhæftet høringssvar.

På forhånd tak.

Med venlig hilsen,  
Hani Yassin

---



Boehringer Ingelheim takker for muligheden for at afgive høringssvar til IRF om udkast til opdatering af baggrundsnotatet for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL).

Boehringer Ingelheim værdsætter alle tiltag med henblik på systematisk gennemgang af evidens og optimering af farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Vi tillader os dog at kommentere specialistgruppens vurdering af to lægemiddelgrupper i høringsdokumentet (SGLT-2 hæmmere og GLP1-receptoragonister):

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

IRF NRL 2019 versionen<sup>1</sup> rekommanderede empagliflozin og canagliflozin over dapagliflozin til patienter med kardiovaskulær sygdom med henvisning til manglende superioritet i DECLARE-TIMI2 studiet for det primære endepunkt i modsætning til CANVAS3 og EMPA-REG OUTCOME4.

I 2020 høringsdokumentet er lægemidlerne i denne lægemiddelgruppe rekommanderet ligeværdigt ved behandling af patienter med type 2-diabetes med undtagelse af ertugliflozin med henvisning til manglende kardiovaskulære outcome-data. Boehringer Ingelheim mener, at specialistgruppens rekommandation for de andre lægemidler i gruppen ikke forekommer at være differentieret i forhold til publiceret evidens for effekt på senkomplikationer og dødelighed, selvom specialistgruppen refererer til de kardiovaskulære outcome-studier CANVAS3, DECLARE-TIMI2 og EMPA-REG OUTCOME4.

Empagliflozin er beskrevet i høringsdokumentet som et lægemiddel, der ikke øger risikoen for MACE eller død. Data fra det refererede EMPA-REG OUTCOME-studie viste imidlertid en statistisk signifikant relativ

risikoreduktion for kardiovaskulær sygelighed, kardiovaskulær dødelighed samt totaldødelighed med henholdsvis 14%, 38%, og 32% for personer med type 2-diabetes med klinisk hjertekarsygdom<sup>4</sup>. Empagliflozin er således det eneste lægemiddel inden for klassen med dokumenteret risikoreduktion for kardiovaskulær dødelighed og total dødelighed i denne population<sup>4</sup>.

Boehringer Ingelheim mener, at anbefalingen i IRF NRL 2019<sup>1</sup> fortsat er i fuld overensstemmelse med den aktuelle kliniske evidens, og vi mener ikke, at der er publiceret nyere data, som kan begrunde specialistgruppens forslag. Derfor savner vi nogle uddybende overvejelser fra specialistgruppen for den konkluderende anbefaling om sidestilling af de tre lægemidler.

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) har i den seneste opdatering af den nationale behandlingsvejledning for 'Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes' fra 2019<sup>5</sup> også valgt at differentiere blandt SGLT-2 hæmmerne i behandlingen af type 2-diabetes patienter med klinisk hjertekarsygdom. DES har baseret den opdatering på den dokumenterede forbyggende effekt af empagliflozin og canagliflozin overfor kardiovaskulære hændelser og for empagliflozin også over for dødelighed.

Ligeledes har Dansk Kardiologisk Selskab (DCS) i den seneste opdatering af den nationale behandlingsvejledning kap 26; 'Diabetes og hjertesygdom' fra maj 2020<sup>6</sup> valgt at differentiere blandt SGLT-2 hæmmerne med samme konklusion som DES om en rekommandation. DCS begrundet dette med den forebyggende effekt overfor kardiovaskulære hændelser af empagliflozin og canagliflozin til type 2-diabetes patienter med klinisk hjertekarsygdom.

Boehringer Ingelheim mener, at der på baggrund af eksisterende klinisk evidens fra de refererede kardiovaskulære outcomestudier, IRF NRL 2019<sup>1</sup> samt DES NBV<sup>5</sup> og DCS NBV<sup>6</sup> er belæg for, at specialistgruppen bør revurdere sit forslag om, at dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin skal rekommanderes ens og uden forbehold.

Boehringer Ingelheim opfordrer således specialistgruppen til at fastholde en differentiering blandt SGLT-2 hæmmerne, der er på linje med IRF NRL 2019 versionen<sup>1</sup>, som henviste til det primære endepunkt i kardiovaskulære outcomestudier, og skelnede mellem lægemidlerne baseret på opnået superioritet.

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

Boehringer Ingelheim mener, at afsnittet om GLP-1 receptoragonister ikke differentierer mellem kardiovaskulære outcome-studier, og derfor fremstår non-inferioritets-studierne SUSTAIN 67 og PIONEER 68 på lige fod med studierne REWIND<sup>9</sup> og LEADER<sup>10</sup>, som begge er tilrettelagt til at vise en potentiel superioritet.

Boehringer Ingelheim savner derfor en uddybende begrundelse fra specialistgruppen for, at oral semaglutide i høringsdokumentet rekommanderes på lige fod med andre GLP-1 receptoragonister med dokumenteret gavnlig kardiovaskulær effekt og uden forbehold på trods af den neutrale kardiovaskulære effekt, der er vist i PIONEER 68.

Boehringer Ingelheim gør opmærksom på, at den kardiovaskulære effekt af oral semaglutide er ved at blive undersøgt i et igangværende kardiovaskulært outcome-studie (SOUL). Bohringer Ingelheim opfordrer derfor specialistgruppen til at afvente data fra dette outcome-studie, før man fjerner forbeholdet om manglende gavnlig kardiovaskulær effekt, der fremgår af IRF NRL 2019<sup>1</sup>.

Medicintilskudsnævnet har i mødereferat fra 24. marts 2020<sup>11</sup> om ansøgning om medicintilskud til oral semaglutide på samme måde konkluderet en manglende gavnlig kardiovaskulær effekt og henvist til, at PIONEER 68 viste en neutral effekt på den kardiovaskulære risiko. Ifølge mødereferatet er det Medicintilskudsnævnets vurdering<sup>11</sup>, at den begrænsede gavnlige kardiovaskulære effekt, der er vist i post-hoc analysen af SUSTAIN 67 og PIONEER 68, overvejende er drevet af subkutan semaglutide.

Boehringer Ingelheim mener derfor, at specialistgruppens anbefaling for GLP-1 receptagonisterne burde inddrage ovenstående elementer og tydeligt indikere, hvorvidt der er dokumenteret gavnlig effekt på kardiovaskulær sygdom på linje med IRF NRL 2019 versionen<sup>1</sup>.

Boehringer Ingelheim synes, at den nationale rekommandationsliste er et vigtigt beslutningsstøttende element i almen praksis for valg af lægemidler til behandling af personer med type 2-diabetes. Den finder sin største styrke, når anbefalingerne klart bygger på dokumenteret klinisk evidens.

Vi står naturligvis til rådighed for besvarelse af eventuelle spørgsmål.

**Med venlig hilsen**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Mikkel'.

**Mikkel Overgaard**

Medical Director

Boehringer Ingelheim A/S

## Referenceliste

1. <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukoses%C3%A6nkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-diabetes-ny.ashx?la=da&hash=2D7A0A4AB93278449C63E43656A67429FBE82BD4>
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2018
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128
5. <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>
6. <https://nbv.cardio.dk/diabetes>
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
8. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
11. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/medicintilskudsnaevnet/referater/~media/B58E08D87C844AD7959D629671D22FDF.ashx>

Fra: Rostholm, Mikkel [Mikkel.Rostholm@astrazeneca.com](mailto:Mikkel.Rostholm@astrazeneca.com)

Sendt: 06-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: høringssvar for revision af NRL farmakologisk behandling af T2D

Kære Katarina Gesser

Hermed fremsender AstraZeneca høringssvar for revision af Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes.

Det ville værdsat med en bekræftelse på modtagelse af vores høringssvar og at det vil indgå i den endelige udarbejdelse af den igangværende revision.

Venlig hilsen

Mikkel Rostholm

**Mikkel Rostholm**

National Market Access Manager

**AstraZeneca A/S**

**Nordic-Baltic MC | Market Access & Pricing**

World Trade Center Ballerup, Borupvang 3, DK-2750 Ballerup

T: +45 4366 6462 M: +45 29132684

[Mikkel.rosthholm@astrazeneca.com](mailto:Mikkel.rosthholm@astrazeneca.com)

Fra: CTIK (Christian Klyver Tikkanen) [ctik@novonordisk.com](mailto:ctik@novonordisk.com)

Sendt: 06-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: RE: Høringssvar til IRFs nationale rekommandationsliste v2.0 - farmakologisk glukosesænkende behandling af T2DM

Hej Simon/IRF,

Mange tak for muligheden for at komme med vores bemærkninger til den Nationale Rekommandationsliste for T2DM.

Venligst find vedhæftet Novo Nordisks bemærkninger.

Vi har til orientering indsat ”kommentarer” direkte i høringsversionen, og markeret med gul overstregning de steder, som vi har haft bemærkninger til.

Vi har derudover vedhæftet relevante referencer ligeledes. I må endelig blot sige til, hvis vi skal sende anden litteratur, som vi refererer til undervejs.

Ved behov for supplerende information står vi ligeledes til rådighed.

Pøj pøj med at færdiggøre NRL v2.0.

På vegne af Novo Nordisk,

Venlig hilsen,

Christian

**Christian Klyver Tikkanen**  
Sr Market Access Manager/RMA  
+45 30753269 (mobile)

**Kommentarer fra Novo Nordisk er udplukket fra høringsversionen af baggrundsnotatet og sat i system nedenfor:**

*s. 10 om Evidens gennemgang for HbA1c:*

Vi finder netværksmeta-analysen af Palmer et al. ikke giver et retvisende billede af det forventeligt opnåelige fald i HbA1c med DPP-4-hæmmere, når det tillægges til metformin-behandling.

Vi henviser her specifikt til Palmer-publikationen hvor data er fra, og hvor Palmer og kolleger skriver følgende:

*"within treatment networks for binary outcomes, there was evidence of low levels of heterogeneity in all networks with the exception of HbA1C for dual therapy, in which there was evidence of fairly high network heterogeneity ( $\tau$ , 0.5-1.0) (eTable 9 in the Supplement)."*

Derudover bemærker vi, at konsensus på området er, at det forventeligt opnåelige fald i HbA1c man kan forvente med DPP-4-hæmmere ligger i omegnen af 5-9 mmol/mol, som angivet i DSAMs NBV for type 2-diabetes.

Hvis der er behov for en meta-analyse, der belyser effekt på HbA1c med DPP-4-hæmmere + MET vs. MET, der kan nedenstående indirekte meta-analyse anbefales, der finder en HbA1c-reduktion på -0.58% [(95% CI), 0.68 to 0.48] med DPP-4 + MET vs. MET:

CADTH Therapeutic Reviews. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy—science report. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Sep 2017. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ACPJC-2018-168-2-008>

*s. 16 om Senkomplikationer og mortalitet - herunder øget risiko for amputationer:*

Nyligt publicerede observationsdata fra Danmark og Sverige har vist øget risiko for både amputationer og diabetisk ketoacidose med SGLT-2 hæmmere sammenlignet med GLP-1 RA efter kontrollering for forskelle i patientkarakteristika. I studiet udgjorde gruppen af SGLT-2-hæmmere 61% dapagliflozin, 38% empagliflozin, mens kun 1% var i canagliflozin-behandling.

Reference:

Ueda et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study BMJ 2018;363:k4365, doi: 10.1136/bmj.k4365

*s. 18 om Sammenfatning og rekommandationer:*

Vi henviser til det netop publicerede resultater fra VERTIS under ADA 2020, der bekræfter, at SGLT-2-hæmmere hovedsageligt reducerer risikoen for hjertesvigt, og deraf risikoen for CV død i det kombinerede MACE-endepunkt:

<https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2020/05/15/12/18/ADA20-Presentation-Slides-VERTIS-CV.pdf>

Omend det endnu ikke dags dato er publiceret i et internationalt tidsskrift.

*s. 18 om Skema over vurderede lægemidler:*

Asteriks skal byttes rundt mellem subkutan og oral administreret

*s. 18 om Virkningsmekanismer:*

Kan overveje at tilføje:

"GLP-1-receptorer udtrykkes i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrerne, og har gavnlig virkning på plasmalipider, sænker det systoliske blodtryk og reducerer inflammation i kliniske studier."

*s. 18 om Evidensgennemgang:*

Vi vil gerne bemærke, at meta-analyser af randomiserede kliniske studier naturligvis har sin plads i evidenshierarkiet. Vi gør dog opmærksom på, at det er vigtigt at forholde sig de inklusionskriterier, der er anvendt for at indgå i meta-analysen. I det pågældende tilfælde er kun resultater fra kliniske studier ved 26 uger (+/- 4 uger), der rapporteres i det indirekte netværk af Nuhoho et al. (34) (for at minimere evt. effekt-bias ved at anvende forskellige opfølgingsperioder studierne i mellem).

Der er således flere relevante komparative kliniske studier indenfor GLP-1 RA med en længere varighed (eks. SUSTAIN 3 (Ozempic vs. Bydureon) og SUSTAIN 7 (Ozempic vs. Trulicity)) eller hvor studiet endnu ikke var publiceret (SUSTAIN 10, Ozempic vs. Victoza 1.2mg).

For Ozempic (subkutan semaglutid) findes der følgende direkte komparative kliniske studier overfor andre GLP-1 RA (*Ændring i HbA1c, 95% CI*) :

- **SUSTAIN 3: Ozempic 1 mg vs. Bydureon 2 mg** (-0,62%; -0,80% to -0,44%) efter 56 ugers behandling.
- **SUSTAIN 7: Ozempic 1 mg vs. Trulicity 1,5 mg** (-0,41%; -0,57% to -0,25%) efter 40 ugers behandling.
- **SUSTAIN 10: Ozempic 1 mg vs. Victoza 1,2 mg** (-0,69%; -0,82% to -0,56%) efter 30 ugers behandling.

Jf. IRFs Bilag 1 og "outcome" for hvad mindste klinisk-relevante forskel er mellem GLP-1 RA (0,5%), der er Ozempic altså forbundet med klinisk relevant og signifikant bedre effekt end både Victoza 1,2 mg og Bydureon 2mg, mens vi vil anføre, at Ozempic ligeledes giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c på 0,41% sammenlignet med Trulicity ud fra SUSTAIN 7-studiet.

For Rybelsus (oral semaglutid) findes der et direkte komparativt klinisk studie overfor Victoza 1,8 mg, (*Ændring i HbA1c, 95% CI*) :

- **PIONEER 4: Rybelsus 14 mg vs. Victoza 1,8 mg** (-0,3%; -0,4% to -0,1%) efter 52 ugers behandling.

*s. 20 om Vægt:*

Vi vil gerne bemærke, at meta-analyser af randomiserede kliniske studier naturligvis har sin plads i evidenshierarkiet. Vi gør dog opmærksom på, at det er vigtigt at forholde sig de inklusionskriterier, der er anvendt for at indgå i meta-analysen. I det pågældende tilfælde er kun resultater fra kliniske studier ved 26 uger (+/- 4 uger), der rapporteres i det indirekte netværk af Nuhoho et al. (34) (for at minimere evt. effekt-bias ved at anvende forskellige opfølgingsperioder studierne i mellem).

Der er således flere relevante komparative kliniske studier indenfor GLP-1 RA med en længere varighed (eks. SUSTAIN 3 (Ozempic vs. Bydureon) og SUSTAIN 7 (Ozempic vs. Trulicity)) eller hvor studiet endnu ikke var publiceret (SUSTAIN 10, Ozempic vs. Victoza 1.2mg).

I forhold til vægttab og "andel der taber sig 5% eller mere" har Ozempic overfor andre GLP-1 RA vist følgende:

*(Ændring i vægt, 95% CI) og (andel i %, der opnår >5% vægttab):*

- **SUSTAIN 3: Ozempic 1 mg vs. Bydureon 2 mg** (-3,8kg; -4,6kg to -3,0kg) og (52% vs. 17%) efter 56 ugers behandling.

- **SUSTAIN 7: Ozempic 1 mg vs. Trulicity 1,5 mg** (-3,6kg; -4,3kg to -2,8kg) og (63% vs. 30%) efter 40 ugers behandling.

- **SUSTAIN 10: Ozempic 1 mg vs. Victoza 1,2 mg** (-3,8kg; -4,6kg to -3,1kg) og (56% vs. 18%) efter 30 ugers behandling.

Vi vil på baggrund heraf anføre, at Ozempic resulterer i et klinisk relevant vægttab sammenlignet alle andre GLP-1 RA, som Ozempic er testet mod, med ca. 4kg forskel i gennemsnit, hvoraf mellem 2 til 3 gange flere patienter nåede et klinisk relevant vægttab på 5% eller derover.

#### *s. 21 om Senkomplikationer og mortalitet – herunder om metaanalyse af publicerede CVOTs:*

Det er værd hertil at bemærke, at der er forskel på GLP-1 RA, der bredt kan inddeles efter om de er human-baserede GLP-1 RA (semaglutid, liraglutid, dulaglutid og albiglutid) eller exedin-4-baseret GLP-1 RA (exenatid og lixisenatid).

Vi foreslår at tilføje følgende subgruppe-analyse fra studiet (figur 3), hvori der stratificeres på human- vs. exedin-4-baseret GLP-1 RA:

I en subgruppeanalyse fra selvsamme studie af Kristensen og kolleger stratificerede de for "human"-GLP-1 RA på risikoen for at opleve et MACE, og som viste, at langtidsvirkende human-GLP-1 RA var forbundet med en 16% risikoreduktion af MACE (HR 0.84 [CI 95%, 0.79–0.90]) vs. placebo, mens der for exedin-4-baseret GLP-1 RA ikke fandtes nogen signifikant forskel for MACE (HR 0.95 (CI 95%, 0.85–1.06)). ELIXA- og EXSCEL-studierne er således med til at reducere den positive effekt, der bl.a. er observeret på reduktion af MACE blandt GLP-1 RA.

I og med, at IRF i sin nuværende NRL for GLP-1 RA ikke rekommanderer lixisenatid og exenatid (dagligt), der finder vi, at det vil være relevant at inddrage dette resultat ligeledes i sætningen.

#### *s. 21 om Senkomplikationer og mortalitet – herunder patienter med multiple risikofaktorer:*

Der er udført en meta-analyse for begge formuleringer af semaglutid (PIONEER 6 & SUSTAIN 6), som viser en 33% statistisk signifikant reduktion af MACE for patienter, der ikke forinden har haft et myokardieinfarkt eller apopleksi (stroke), HR 0,67 (95% CI 0,48-0,92). Dvs. for patienter, som endnu ikke har haft et typisk aterosklerotisk hjertekartilfælde, der viser semaglutid gavnlige effekt med 33% i en meta-analyse.

Reference: Husain et al. 2020. Diabetes Obes Metab. 2020;22:335–345. DOI/10.1111/dom.13899

*s. 21 om Senkomplikationer og mortalitet – herunder netværksmetaanalyser:*

Vi bemærker, at denne meta-analyse kun tager studier med til og med 2016, herunder ELIXA- og LEADER-studiet. Data for semaglutid indgår således ikke i analysen, og ej heller følgende GLP-1 RA CVOT; HARMONY, SUSTAIN 6, PIONEER 6 og REWIND-studierne. Majoriteten af data vil således være baseret på korterevarende kliniske studier blandt patienter, der indgik i de respektive phase 3-programmer, og hvor majoriteten af patienterne ikke havde hjertekarsygdom ved baseline. Vi foreslår som følge heraf, at denne udgår i kraft af, at der nu findes en opdateret indirekte netværksmeta-analyse, der sammenligner udvikling af kardiovaskulære komplikationer og mortalitet mellem de respektive GLP-1 RA (alfayez et al. 2020), som der henvises til i ovenstående kommentar.

*s. 22 om Senkomplikationer og mortalitet – herunder oral semaglutid og øget incidens af diabetisk retinopati:*

Vi vil gerne henvise til, at dulaglutid også har fået opdateret sit produktresumé i US med en advarsel vedr. risiko for retinopati ifm. et drastisk fald i HbA1c. I REWIND-studiet fandtes der også en numerisk øget risiko (1,9% vs. 1,5%) blandt en population, med mindre kardiovaskulær risici end der var inkluderet i SUSTAIN 6-studiet, mens der i LEADER-studiet var en numerisk øget risiko (2,3% vs. 2,0%) med liraglutid.

Derudover tager man samme forholdsregler for insuliner, hvor der i produktresuméer står følgende:

*"Intensivering eller hurtig forbedring af glucosekontrollen er blevet forbundet med en forbigående, reversibel refraktionsanomali, forværring af diabetisk retinopati, akut smertefuld perifer neuropati og perifert ødem. Glykæmisk kontrol gennem længere tid nedsætter dog risikoen for diabetisk retinopati og neuropati."* (ref: DCCT/EDIC Nathan et al. NEJM 1993 329 977–986.)

På baggrund heraf finder vi det ikke retvisende, at semaglutid som eneste GLP-1 RA skal hæfte ved øget forekomst af retinopati. Som vist i reference (42), så var risikoen formentlig relateret til et initialt stort fald i HbA1c for gruppen af type 2-diabetikere med retinopati ved baseline. Vi foreslår på baggrund heraf, at der i specialistgruppen diskuteres hvorvidt dette bør indgå som en relevant forsigtighedsregel, der skal gælde for hele klassen og ikke kun semaglutid (oral og subk.). Ligeledes, at dette også bliver skrevet ind for basalinsuliner, som en relevant forsigtighedsregel.

*s. 22 om Kontraindikationer og relevante forsigtighedsregler:*

Foreslåes ændret til at gælde hele klassen, og ikke kun semaglutid specifikt, jf. ovenstående bemærkninger.

*s. 23 om Sammenfatning og rekommandationer – herunder vægttabt og behandling med GLP-1 receptora-  
gonist*

Kan overvejes at supplere her med de respektive patientandele, der opnår et klinisk relevant vægttab på >5% eller mere ud fra ovenstående SUSTAIN-3, 7 og 10-studier.

*s. 23 om Sammenfatning og rekommandationer – herunder semaglutid og retinopatikomplikationer:*

Jf. vores ovenstående bemærkninger vedr. retinopati for GLP-1 RA og insuliner, der foreslår vi, at dette ændres til, at der generelt bør udvises forsigtighed ved opstart med GLP-1 RA hvis patienten samtidig har manifesteret diabetisk retinopati.

*s. 24 om Evidensgennemgang for HbA1c – herunder netværksmetaanalyse om oral glukosenedsænkende behandling:*

Som følge af metodekrav er insulin-studier generelt designet ud fra et "treat-to-target"-princip, hvorfor det ikke er så underligt, at der ikke findes nogen forskel i ændring af HbA1c mellem de respektive basalinsuliner. Dette princip er gældende for at kunne sammenligne risikoen for hypoglykæmi ml. interventioner på en un-biased måde. At sammenligne ændring i HbA1c siger således ikke noget om hvad man kan forvente at opnå af glykæmisk kontrol i praksis med forskellige basalinsuliner. Med Tresiba eks. hvor der er dokumenteret lavere risiko for klinisk relevante typer af hypoglykæmi, der vil man således som behandler kunne sætte et mere ambitiøst glykæmisk behandlingsmål, end man ville kunne gøre med eks. NPH eller insulin glargin U100, og fortsat have samme eller mindre risiko for hypoglykæmi.

Reference: Pedersen-Bjergaard et al. Relationship between HbA1c and hypoglycaemia risk in individual patients comparing insulin degludec with insulin glargine U100. SWITCH-1 & SWITCH 2 studies, abstract presented at EASD 54th annual meeting, 1-5th October 2018.

*s. 24 om Evidensgennemgang for HbA1c – herunder specialistgruppens vurdering af basalinsuliner:*

Denne sætning virker meget skønsbaseret og ikke evidensbaseret, som normalt påkrævet for at indgå i NRL. Som nævnt ovenover, så har dette ikke været undersøgt i noget randomiseret klinisk studie til dato, da nuværende kliniske studieprogrammer har været designet ud fra "treat-to-target"-princip.

Alt efter type 2-diabetespopulation vil man ligeledes kunne opnå samme reduktion af HbA1c med Tresiba som insulin glargin U100 med -4% dosisreduktion hos tidligere basalinsulin-behandlede (SWITCH 2) og -10% dosisreduktion hos insulin-naive type 2-diabetikere (BEGIN-programmet), mens der ingen forskel var i samlet insulindosis for insulinkrævende type 2-diabetikere med hjertekarsygdom ml. Tresiba og insulin glargin U100.

*s. 22 om Hypoglykæmi:*

Her vil vi foreslå, at dette afsnit udvides til også at inkludere specifikt fokus på patientgrupper blandt insulinkrævende type 2-diabetikere med særlige risici for hypoglykæmi/svingende blodsukre.

DES har angivet i deres nuværende høringssvar for revurdering af insuliner, at der indenfor insulin-krævende type 2-diabetes vil være patientgrupper med særlige risici for hypoglykæmi:

1) Patienter med et stort insulinbehov (svær insulinresistens), hvor de koncentrerede insulintyper kan mindske generne ved et stort injektionsvolumen og minimere behov for multiple injektioner;

2) Patienter med gentagen hypoglykæmi

3) Sårbare patientgrupper med større risiko for hypoglykæmi (nyresyge, svært hjertesyg, multimorbide patienter i polyfarmaci)

Her kunne passende også suppleres med:

4) Patienter med specifikke erhverv eller behov for fleksibilitet omkring administrationstidspunkt.

5) Patienter tilknyttet hjemmepleje/plejehjem

6) Patienter i længerevarende insulinbehandling > 5 år

*s. 24 om Hypoglykæmi – herunder verificering med plasmaglukosemålinger:*

De primære hypoglykæmi-parametre er i alle nyere studier bekræftet ved glukosemålinger, eksempelvis BEGIN, EDITION, SWITCH-programmerne. Alvorlig hypoglykæmi skal ikke verificeres, men kræver alene, at patienten er ude af stand til at tage vare på sig selv, og har behov for 3. part til at hjælpe. Denne definition har ikke ændret sig og anvendes konsekvent i samtlige kliniske studier.

*s. 24 om Hypoglykæmi – herunder klinisk definition:*

Med afsæt i, at hypoglykæmi skal defineres ud fra plasmaglukose under 3,0 mmol/L samt, at IRF angiver i Bilag 1, at data for hypoglykæmi skal vurderes ud fra så lang opfølgningsperiode som muligt, der vil vi gerne henvise til tidligere korrespondance med IRF herom (Sagsnr. 4-1015-495/1).

Ved sammenligning overfor Toujeo er det nødvendigt at sikre tilpas lang opfølgningstid, da Toujeo er mindre potent end de resterende basalinsuliner, og samme titreringsalgoritme anvendtes i studierne overfor insulin glargin U100. Det medførte at Toujeo-gruppen i EDITION-programmet relativt set fik mindre insulin de første 16 uger førend den relative dosisforskel stabiliserede sig. Toujeo-gruppen vil dermed alt andet lige have haft en mindre risiko for at opleve hypoglykæmi under denne periode sammenlignet med insulin glargin U100-armen. Der er derfor behov for at vurdere effekten for Toujeo i perioder, der rækker udover 26 uger for at minimere evt. påvirkninger på resultaterne, som dette kan have medført.

Når man ser på de fulde 1 års data fra EDITION-programmet for Toujeo, der viser vedhæftede oversigt (vedlægges separat med høringssvaret), at **Toujeo ikke er forbundet med en reduktion af antal episoder af klinisk relevant hypoglykæmi (<3,0 mmol/L) eller alvorlig hypoglykæmi** sammenlignet med insulin glargin U100 indenfor forskellige type 2-diabetespopulationer (EDITION 1, 2, 3 og meta-analyse af EDITION 1-3).

*s. 25 om Hypoglykæmi – herunder netværksmetaanalyse:*

Vi har ligeledes tidligere informeret IRF om meta-analysen af Freemantle et al. 2015 (44), som vi finder ikke opfylder evidenskravene til at blive medtaget i IRFs NRL, bl.a. som IRF selv nævner ved at anvende data af tvivlsom karakter, ligesom de bl.a. har medtaget et eksperimentelt klinisk studie for Tresiba, som Tresiba ikke har indikation for (dosering 3 gange/ugentlig), mens de bl.a. anvender hypoglykæmi-data baseret på 3,9 mmol/L for Toujeo og 26 ugers data kun i meta-analysen. Det samme gør sig forøvrigt gældende med reference (43) af Madenidou et al., omend Tresiba 3TW rapporteres særskilt.

Nu hvor hypoglykæmi defineres ud fra plasmaglukoseniveauer på 3,0 mmol/L og med længst mulig opfølgning, der finder vi, at meta-analysen ikke er relevant at inddrage i IRFs NRL. I forhold til evidens og forskelle ml. Toujeo og Tresiba. der vil vi i stedet henvise til CONCLUDE-studiet (*Phillis-Tsimikas et al. 2019*), og til at anvende data med længst mulig opfølgning (op til 88 uger i CONCLUDE-studiet).

Reference: Philis-Tsimikas et al. 2020, Diabetologia volume 63, pages698–710. DOI/10.1007/s00125-019-05080-9

#### *s. 25 om Hypoglykæmi – herunder alvorlig hypoglykæmi:*

Tresiba har vist signifikant lavere risiko for alvorlig hypoglykæmi overfor insulin glargin U100 indenfor både 1- og 2-årsopfølgning blandt insulin-naive type 2-diabetikere i BEGIN ONCE-LONG-studiet.

Tresiba har ligeledes vist signifikant lavere risiko for alvorlig hypoglykæmi overfor insulin glargin U100 indenfor tidligere basalinsulin-behandlede type 2-diabetikere med risiko for hypoglykæmi (SWITCH-2) og risiko for hjertekarsygdom (DEVOTE).

#### Referencer:

BEGIN ONCE-LONG 1 år: Zinman et al. 2012. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2464-71. doi: 10.2337/dc12-1205

BEGIN ONCE-LONG 2 år: Rodbard et al. 2013. Diabet. Med. 30, 1298–1304 (2013), DOI: 10.1111/dme.12303

SWITCH-2: Wysham et al. 2017, JAMA. 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117

DEVOTE: Marso et al. 2017. N Engl J Med 2017; 377:723-732, DOI: 10.1056/NEJMoa1615692

#### *s. 25 om Hypoglykæmi – herunder reference 43:*

Foruden ovenstående bemærkninger til denne meta-analyse (43), der kan det derudover nævnes, at meta-analysen finder, at Tresiba, som den eneste reducerer "samlet hypoglykæmi" overfor insulin glargin U100:

"Based on results from 21 studies (Figure 2, B), there were no differences in incidence of any hypoglycemia among basal insulin regimens, **except Deg-100**, which was associated with lower incidence of any hypoglycemia compared with Glar-100 (OR, 0.64 [CI, 0.43 to 0.96])"

#### *s. 25 om Hypoglykæmi – herunder glargin 300 og glargin 100:*

Disse data er baseret på Freemantle et al. meta-analysen (44) med afsæt i plasmaglukoseniveau 3,9 mmol/L eller lavere efter 26 uger, plus tvivlsomme data og Tresiba 3TW-studiet.

Jf. IRFs kriterier i Bilag 1, om at gøre brug af data med længst opfølgning, der vil data for 52 uger være mere relevant at anvende. Der henvises til vedlagte tabeloversigt med evidens for risikoreduktion af hypoglykæmi ml. Toujeo og insulin glargin U100 efter 52 uger.

*s. 25 om Senkomplikationer og mortalitet:*

Vi kan konstatere ved gennemgang af evidens på området, at der netop er publiceret et dansk studie af Jensen et al. 2019 tilknyttet Aalborg Universitetshospital/SDCN, der har undersøgt risikoen for udvikling af bl.a. MACE, alvorlig hypoglykæmi og mortalitet ml. Tresiba og Lantus i perioden 2016-17, som måske kan have interesse for IRF.

Reference: Jensen et al. Risk of major cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for users of insulin degludec versus insulin glargine U100—A Danish cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36:e3225. DOI/10.1002/dmrr.3225

*s. 26 om Senkomplikationer og mortalitet – herunder DEVOTE-studiet:*

Her kan overvejes at nævne, at der for næsten halvdelen af gruppen i DEVOTE-studiet (n=3515, 46%), der var i eksisterende insulinbehandling med "basal-bolusinsulin" fandtes en 20% signifikant risikoreduktion af MACE (HR 0.80, 95%CI (0,66-0,98)), absolut risikoreduktion på -2,2% (Tresiba 9,8% vs. insulin glargin U100 12,0%).

Ref: Marso et al. N Engl J Med 2017; 377:723-732. DOI:10.1056/NEJMoa1615692 (supplementary information, Figur S4)

*s. 26 om Relevante patientværdier og patientreferencer:*

Her kan evt. overvejes at indsætte relevante patientgrupper med behov for at minimere eller som har øget risici for at få hypoglykæmi/svingende blodsukre, eks.:

1) Patienter med et stort insulinbehov (svær insulinresistens), hvor de koncentrerede insulintyper kan mindske generne ved et stort injektionsvolumen og minimere behov for multiple injektioner;

2) Patienter med gentagen hypoglykæmi

3) Sårbare patientgrupper med større risiko for hypoglykæmi (nyresyge, svært hjertesyg, multimorbide patienter i polyfarmaci)

4) Patienter med specifikke erhverv eller behov for fleksibilitet omkring administrationstidspunkt.

5) Patienter tilknyttet hjemmepleje/plejehjem

6) Patienter i længerevarende insulinbehandling > 5 år

*s. 26 om Sammenfatning og rekommandationer:*

Sidstnævnte sætning vedrørende natlig hypoglykæmi er et "levn" fra 2013, hvor BEGIN-studiet hovedsageligt viste signifikant forskel i natlig hypoglykæmi overfor insulin glargin U100. Siden da er der kommet

flere studier til (SWITCH og DEVOTE), der viser, at alvorlig hypoglykæmi og "samlet" hypoglykæmi er reduceret ligeledes med Tresiba sammenlignet med insulin glargin U100.

Det handler derudover ikke kun om hypo-fordele, men lige så meget om, at minimere glykæmisk variabilitet og give øget fleksibilitet omkring administrationstidspunkter. Denne sætning kan med fordel opdateres ift. at henvise til, at insulinkrævende type 2-diabetes ligeledes bør individualiseres ud fra patientens karakteristika og behov, som det bliver i dag for type 1-diabetes.

#### *s. 26 om Sammenfatning og rekommandationer:*

Til trods for at der ikke findes nogen kardiovaskulære outcome-studier for Levemir, der kan vi henvise til nedenstående observationsstudie, der viser, at Levemir ikke er forbundet med nogen øget risiko for mortalitet sammenlignet med insulin glargin U100 i en sammenlignelig (matched) type 2-diabetiker-population. Abstract indsat nedenfor:

#### Objective

To estimate the differences in all-cause and cause-specific mortality rates between new users of basal insulins in a population-based study in Finland.

#### Methods

23 751 individuals aged  $\geq 40$  with type 2 diabetes, who initiated basal insulin therapy in 2006–2009 were identified from national registers, with comprehensive data for mortality, causes of death, and background variables. Propensity score matching was performed on characteristics. Follow-up time was up to 4 years (median 1.7 years).

#### Results

2078 deaths incurred. With NPH as reference, the adjusted HRs for all-cause mortality were 0.39 (95% CI, 0.30–0.50) for detemir, and 0.55 (95% CI, 0.44–0.69) for glargine. As compared to glargine, the HR was 0.71 (95% CI, 0.54–0.93) among detemir users. Compared to NPH, the mortality risk for both cardiovascular causes as well as cancer were also significantly lower for glargine, and especially for detemir in adjusted analysis. Furthermore, the results were robust in various sensitivity analyses.

#### Conclusion

In real clinical practice, mortality was substantially higher among users of NPH insulin as compared to insulins detemir or glargine. Considering the large number of patients who require insulin therapy, this difference in risk may have major clinical and public health implications. Due to limitations of the observational study design, further investigation using an interventional study design is warranted.

Reference: Strandberg et al. PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0151910. doi: 10.1371/journal.pone.0151910

#### *s. 27 om Rekommandationer: Basisinsuliner – herunder Insulin degludec 100 og Insulin degludec 200:*

Overvej at tilpase denne, så det ikke kun er natlig hypoglykæmi, men rettere tilpasset "patientgrupper med særlige risici" for enten at få hypoglykæmi eller hvor eksisterende morbiditet/erhverv nødvendiggør at risikoen for hypoglykæmi minimeres.

52 week outcomes of EDITION 1-3	Hypoglycaemia at any time of day (24 h)				Nocturnal hypoglycaemia (00:00–05:59 h)		
	Gla-300	Gla-100	RR	95% CI	Gla-300	Gla-100	RR
<b>Confirmed or severe hypoglycaemia</b>							
Events, n (events per participant-year)							
<b>&lt;3.0 mmol/L (&lt;54 mg/dL)</b>							
EDITION 1 (52 weeks)	1227 (3.24)	1050 (2.79)	1.16	0.87 to 1.54	234 (0.62)	229 (0.61)	1.01
EDITION 2 (52 weeks)	(1.34)	(1.47)	0.91	0.63 to 1.31	(0.34)	(0.48)	0.72
EDITION 3 (52 weeks)	N/A	N/A	0.82	(0.57 to 1.19)	N/A	N/A	0.73
Meta-analyse EDITION 1-3 (52w)	1871 (1.66)	1781 (1.58)	1.05	0.88 to 1.26	405 (0.36)	468 (0.42)	0.87
<b>Documented symptomatic hypoglycaemia</b>							
Events, n (events per participant-year)							
<b>&lt;3.0 mmol/L (&lt;54 mg/dL)</b>							
EDITION 1 (52 weeks)	831 (2.19)	784 (2.08)	1.05	0.78 to 1.43	179 (0.47)	191 (0.51)	0.93
EDITION 2 (52 weeks)	(0.92)	(0.94)	0.97	0.66 to 1.44	(0.27)	(0.37)	0.73
EDITION 3 (52 weeks)	N/A	N/A	0.70	(0.48 to 1.01)	N/A	N/A	0.74
Meta-analyse EDITION 1-3 (52w)	1271 (1.12)	1279 (1.13)	0.99	0.82 to 1.20	320 (0.28)	385 (0.34)	0.83
<b>Severe hypoglycaemia</b>							
Events, n (events per participant-year)							
EDITION 1 (52 weeks)	72 (0.19)	54 (0.14)	1.32	0.46 to 3.81	15 (0.04)	18 (0.05)	0.83
EDITION 2 (52 weeks)	(0.03)	(0.03)	0.79	0.17 to 3.70	(0.00)	(0.01)	0.52
EDITION 3 (52 weeks)	6 (0.01)	9 (0.02)	N/A	N/A	0 (0.00)	3 (0.01)	N/A
Meta-analyse EDITION 1-3 (52w)	88 (0.08)	79 (0.07)	1.11	0.58 to 2.11	16 (0.01)	24 (0.02)	0.66

N/A = not available

**Referencer:**

**EDITION 1, ext:** Riddle et al. 2015. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):835-42. doi: 10.1111/dom.12472

**EDITION 2, ext:** Yki-Järvinen et al. 2015. Diabetes Obes Metab. 2015 Dec;17(12):1142-9. doi: 10.1111/dom.12532

**EDITION 3, ext:** Bolli et al. 2017. Diabetes & Metabolism, Vol 43, Issue 4, Sep 2017, Pages 351-358, doi :10.1016/j.diabet.2017.04.007

**EDITION 1-3, ext meta-analyse :** Ritzel et al. 2018. Diabetes Obes Metab.2018;20:541–548.

Fra: Thomas Sehested [tsg.sehested@gmail.com](mailto:tsg.sehested@gmail.com)

Sendt: 07-07-2020

Til: Sundhedsstyrelsen IRF

Emne: Høringsvar for opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Kære Simon Tarp

Jeg skriver angående høringsvar for "Opdatering af anbefalinger for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen"

Overlæge, PhD, Kenneth Egstrup og 1. reservelæge, PhD, Nikolaj Thure Krarup har i fællesskab formuleret et svar. Se vedhæftet

Vi beklager at dette svar sendes en dag senere end deadline for høringsvaret.

På vegne af DCS arbejdsgruppen for præventiv kardiologi og rehabilitering.

Mange hilsner  
Thomas Sehested

### **DCS' høringsvar på IRF's baggrundsnotat "Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes" version 2.0, til NRL**

Overlæge, PhD, Kenneth Egstrup og 1. reservelæge, PhD, Nikolaj Thure Krarup.

Det er med interesse, at vi, på opfordring af ledelsen i DCS' arbejdsgruppe for præventiv kardiologi og rehabilitering, har læst baggrundsnotatet med titlen "Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes", som aktuelt ligger til høring frem til mandag den 6/7-2020.

Baseret på nyeste viden, har baggrundsnotatet til formål at understøtte alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige glukosesænkende lægemidler til individer med type 2 diabetes (T2D). Målgruppen af patienter inkluderer ikke specifikke undergrupperinger af type 2 diabetikere.

Notatet berører seks lægemiddelgrupper; biguanider (metformin),  $\beta$ -cellestimulerende midler (meglitinider og sulfonylurinstoffer), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere, natrium-glukose transporter 2 inhibitorer (SGLT2i), glucagon-like peptide 1 receptor antagonist (GLP1-RA) samt intermediært- og langsomt virkende insulinpræparater (basal insuliner).

Da gruppen af patienter med T2D har en fordoblet risiko for at udvikle fatal hjerte-karsygdom, er det et stort ønske at ordlyden i notatet i sammenfattende afsnit på nyere antidiabetiske præparater (dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere, natrium-glukose transporter 2 inhibitorer (SGLT2i), glucagon-like peptide 1 receptor antagonist (GLP1-RA)) suppleres med øget fokus på de beskyttende og ikke glukose-afhængige effekter af GLP1RA og SGLT2i i primær profylakse hos patienter med høj til meget høj risiko for kardiovaskulær sygdomsudvikling.

Nedenfor ses vores specifikke kommentarer.

### **Biguanider:**

I afsnittet vedrørende senkomplikationer og mortalitet angives at metformin muligvis har en positiv effekt på mortalitet. Reviewere er enige i at UKPDS-34 viser at metformin reducerer AMI, død ved koronar sygdom, og stroke over en gennemsnitlig periode på næsten 11 år (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854–865).

Metformin reducerer risiko for AMI og øger overlevelsen i et studie der ser på forlængelse af terapi i yderligere 8–10 år (inklusive andre glukosesænkende præparater).

Reviewere ønsker at det understreges at der ikke er publiceret større randomiserede CVOTs på metformin.

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

Reviewere er enige i at evidensen som angives i CAROLINA studiet (sammenlingning af DPP4 med glimepiride viser ens non-inferiør effekt af DPP4 sammenlignet med glimepiride).

Reviewere vil angive at nateglinide og valsartan ikke reducerer større kardiovaskulære events i Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) studiet, et prospektivt studie over 5 år af både prædiabetikere med kardiovaskulær sygdom og højrisiko patienter.

### **Nyere antidiabetiske præparater (DPP4i, GLP1-RA og SGLT2i):**

Som udgangspunkt inkluderer notatet nyeste viden om brugen af dipeptidylpeptidase-4 hæmmere (DPP4i), sodium-glukose transportør 2 inhibitorer (SGLT2i) samt glukagon-lignende peptid 1 receptor-antagonister (GLP1-RA). Reviewere har ingen rettelser til afsnittet om DPP4i.

VERTIS-CV studiets primære resultater fremgår per 16. juni (<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/06/16/11/24/vertis>), og kan kort sagt opsummeres som at reducere indlæggelser for hjertesvigt på niveau med SGLT2i.

Som det beskrives i notatet, indikerer den nyeste viden at både SGLT2i og GLP1-RA bibringer en klar reduktion i kardiovaskulære morbiditet. Effekten ønskes noteret at være uafhængig af den glukosesænkende effekt.

Specifikt vil reviewere angive at rekommandationerne til præparatvalg af nyere antidiabetiske lægemidler tydeligere bør basere sig på viden fra CVOTs og patientens specifikke kardiovaskulære sygdom (jf figur 26.1 i DCS' NBV kapitel 26);

side 18: rekommandationer til SGLT2i. Bør det specificeres at især til patienter med T2D+HF vil dette præparat være at foretrække?

side 23: rekommandationer til GLP1-RA. Bør det ikke specificeres at især til T2D+ASCVD/IHD vil dette præparat være at foretrække (fremfor ex. DPP4i eller SGLT2i)?

### **Insuliner:**

Ingen rettelser eller kommentarer.

Høringssvar fra Dansk endokrinologisk selskab til den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes

Institut for rationel farmakoterapi

DES takker for muligheden for at fremkomme med høringssvar og har følgende kommentarer:

Overordnet er der tale om et velgennemarbejdet og velskrevet dokument.

1. Ang. rækkefølge af anbefalede præparater:

Det fremgår ikke klart af dokumentet, hvorvidt de rekommanderede præparater er oplistet efter prioritet eller blot alfabetisk. Er der tale om sidstnævnte bør dette gøres konsekvent, hvilket ikke er tilfældet for dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere og natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT-2) hæmmere.

2. Ang. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hæmmere:

Der er en fejl i afsnittet: "CVOT for vildagliptin (VERTIS-CV) er endnu ikke publiceret". VERTIS-CV omhandler ertugliflozin.

Udsagnet: "Der bør udvises forsigtighed ved anamnese med eller mistanke om pankreatitis eller hjertesvigt". Er der stadig en pankreatitproblematik?

I forhold til hjertesvigt gælder det vel kun saxagliptin?

3. Ang. Glukagon-lignende-peptid 1 (GLP-1) receptoragonister:

Formuleringen om, at semaglutid "umiddelbart ikke bør vælges...til patienter med eksisterende retinopati" (sv.t. 84% af patienter i SUSTAIN-6) synes meget skarp. Den øgede retinopatiforekomst sås primært ved meget hastig sænkning af blodsukker hos få patienter med avanceret (proliferativ) retinopati. Man kunne derfor i stedet mene til forsigtighed ift. beh. med SEMA hos denne lille undergruppe af patienter.

4. Ang. Basalinsuliner:

Såfremt der er tale om en prioriteret rækkefølge af de rekommanderede præparater, bør insulin glargin rykkes op som førstevalg. Dette på baggrund af specialistgruppens egen kommentar i tabel: ("Kan foretrækkes frem for glargin 100 til patienter med øget risiko for natlig hypoglykæmi") jo refererer til undtagelser fra rekommandationen af glargin 100.

På vegne af arbejdsgruppen for type 2 diabetes guidelines, DES

Katrine Bagge Hansen