

Bilag

Fagligt respons fra Medicinrådets fagudvalg vedr. type 2-diabetes

- om Novo Nordisks bemærkninger til [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes](#)

11. januar 2022

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø

+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Sagsbehandler: Dorte Glintborg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende type 2-diabetes (kaldet 'fagudvalget') har følgende respons på bemærkninger fra Novo Nordisk modtaget den 6. december 2021.

Overensstemmelse med nationale og internationale guidelines

Medicinrådets nye behandlingsvejledning skal ses som et supplement til de eksisterende danske behandlingsvejledninger fra de lægefaglige selskaber; Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) samt Sundhedsstyrelsens Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF). Alle disse guidelines understreger vigtigheden af individualiseret behandling – herunder individualiserede HbA1c mål, som uanset valget af farmakologisk behandling fortsat er standard.

Medicinrådets vejledning lægger sig op ad internationale guidelines (ADA, EASD) og fremhæver de nyere diabetespræparaters (herunder SGLT-2-hæmmere og GLP-1-receptoragonister) særlige plads til patienter med manifest kardiovaskulær sygdom, hjertesvigt eller nyresygdom – uafhængigt af HbA1c mål. Intet af dette er ændret i Medicinrådets behandlingsvejledning for personer med type 2-diabetes.

I forhold til patienter uden manifest hjertekarsygdom eller nyresygdom har Medicinrådet fundet det relevant at underopdele denne gruppe i patienter i høj risiko for kardiovaskulær sygdom og patienter uden øvrig komorbiditet og risikofaktorer. Her konkluderes for patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom, at de nyere diabetespræparater (herunder SGLT-2-hæmmere og GLP-1-receptoragonister) prioriteres, hvilket igen er i tråd med internationale guidelines (1).

I forhold til patienter uden øvrig komorbiditet og risikofaktorer findes der ikke at være klinisk relevant forskel på de forskellige diabetespræparater i forhold til de kritiske endemål, som Medicinrådet har valgt. Herved har behandlingsvejledningen klinisk ligestillet de forskellige lægemiddelklasser, hvilket er i tråd med anbefalingerne fra DES/DSAM.

Anvendelse af netværksmetaanalyser og indirekte evidens

Medicinrådet har beskrevet proces, systematisk litteratursøgning, data og analysemetoder transparent. Herunder hvilke data fra hvilke studier der indgår i Medicinrådets netværksmetaanalyser.

I behandlingsvejledningen er der foretaget en sammenligning af flere forskellige præparater inden for samme lægemiddelklasser og sekundært en sammenligning mellem de forskellige lægemiddelklasser. En sådan sammenligning er foretaget ved hjælp af GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) -metoden samt udarbejdelse af en forudgående protokol med prædefinerede kritiske og vigtige effektmål. For subgrupperne med forskellige risikoniveauer for hjertekar- og nyresygdom er den absolutte risikoreduktion efter 5 år beregnet for hver subgruppe på baggrund af OR for hver sammenligning og 5 års risiko ved baseline for hver subgruppe, som beskrevet i Palmer et al. For effektmålet 'behandlingsophør pga. bivirkninger' er risk-ratio (RR) anvendt i stedet for OR.

Fagudvalget anerkender udfordringer med forskelle inden for klassen af GLP-1-receptoragonister i forhold til de udvalgte effektmål, som ikke i tilstrækkelig grad imødeses af netværksmetaanalysen af Palmer et al., hvor der bl.a. også indgår GLP-1-receptorantagonister, som ikke er markedsført i Danmark (2). Der er derfor netop af samme grunde udarbejdet egne netværksmetaanalyser af de kritiske effektmål som mortalitet, MACE mv. baseret på foreliggende randomiserede kliniske endepunktsstudier. Sammenligningen af effekt på HbA1c og vægt inden for klassen er baseret på en metaanalyse udarbejdet af Nuhoho et al. (3). Fagudvalget bemærker, at effekten af subkutan semaglutid på HbA1c ikke afspejler sig i statistisk signifikante forskelle ift. de øvrige GLP-1-receptoragonister med hensyn til mortalitet eller MACE. Desuden noteres det, at der i SUSTAIN-9-studiet blev rapporteret reduktioner af HbA1c og vægt på hhv. 3,8 kg og 1,4 %-point ved subkutan semaglutid sammenlignet med placebo, hvilket ikke adskiller sig betydende fra de observerede effekter i de øvrige SUSTAIN-studier. Herunder SUSTAIN 2-4 og 7, der alle er inkluderet i netværksmetaanalysen af Nuhoho et al. (3).

Ved valg mellem klasserne er det netop afgørende at se på lægemidlernes effekt på de kliniske endepunkter fremfor surrogatmål. Grundet mangel af RCT's med direkte sammenligning mellem lægemidlerne for kliniske endemål har det været nødvendigt at anvende en indirekte sammenligning i form af NMA.

I forhold til at vurdere risikoniveauer for hjertekar- og nyresygdom hos subpopulationen uden komorbiditet eller forudgående hjertekar-/nyresygdom er Medicinrådet udfordret af dels sparsom repræsentation af denne patientgruppe i kliniske endepunktsstudier, og dels studierne generelt korte opfølgningstid, som nødvendiggør brug af indirekte evidens. Dette er ikke ideelt, men bedste estimat.

Novo Nordisks bemærkninger til definitioner af 'klinisk relevante forskelle'

Fagudvalget har for HbA1c valgt en grænse på 5 mmol/mol, der afspejler de 'spring', der er i behandlingsmål, jf. DES/DSAM's vejledning samt de navngivne kilder i rapporten. En forskel på 2 mmol/mol (fra 5 mmol/mol til 3 mmol/mol) vurderes ikke at være klinisk afgørende for at fremhæve et glukosesænkende lægemiddel frem for et andet. Grænsen på 5 kg vægttab/5 % bygger på en anbefaling fra SST – Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af overvægt – hvor der i forhold til vægttab anbefales en effekt større end 5 % af initial kropsvægt.

Sammenligning af effekt på MACE

Der fremføres kritik af, at man i netværksmetaanalysen har overvurderet effekten af SGLT-2-hæmmere (empagliflozin) på MACE sammenholdt med GLP-1-receptoragonister, idet EMPA-REG-studiet anvendte en anderledes definition af myokardieinfarkt ('Silent myocardial infarction' ikke inkluderet i endepunktet) sammenlignet med de øvrige outcome-studier. Fagudvalget medgiver, at EMPA-REG-studiets primære endepunkt ikke inkluderer silent myokardieinfarkt (relevant anført i studieprotokol), der forekommer hos 1,2 % i placebo- og 1,6 % i interventionsarmen (empagliflozin). I protokollen for EMPA-REG er 'silent myocardial infarction' angivet at dække over relevante EKG-forandringer, uden tilstedeværelse af andre kliniske eller parakliniske tegn til myokardieinfarkt, forud for eller i tilslutning til de påviste

EKG-forandringer (4). Hverken artikel eller supplement for EMPA-REG omtaler dette klinisk mindre relevante delendepunkt specielt indgående, og desuden er 'silent myocardial infarction' kun opgjort for en undergruppe (ca. halvdelen) af patienterne. I de øvrige outcome-studier (herunder LEADER, SUSTAIN-6 og PIONEER-6) er der anvendt en lidt anden definition i form af enten asymptomatiske EKG-forandringer, billeddiagnostiske tegn eller fund ifm. obduktion forenelige med tidligere iskæmiske episoder. Fagudvalget har vurderet, at det ikke nødvendigvis giver et mere retvisende billede at forsøge at justere analyserne for disse inkongruenser i afrapporteringen af tilfældigt opdagede myokardieinfarkter uden øvrige biokemiske eller kliniske symptomer eller fund.

Fejl i tidsangivelse for måling af svær hypoglykæmi

Det fremføres, at der ikke er overensstemmelse mellem protokollen og behandlingsvejledningen, idet der står, at mindste kliniske forskel for alvorlig hypoglykæmi skal vurderes hen over 5 år, i stedet for over 1 år som oprindeligt angivet i protokollen. På s. 76 og 101 er der desværre fejl i tidsangivelsen for effektmålet svær hypoglykæmi i den grønne boks. Men det er uden betydning for resultaterne. Den korrekte tidsangivelse er 1 år, som anført i protokollen og tabellen på s. 12, og det gælder for alle kliniske spørgsmål.

Hyppigst anvendte doser i klinisk praksis

I forhold til forbrugsdata på semaglutid noterer fagudvalget, at disse kan være ændret i forhold til det opgivne i behandlingsvejledningen, grundet længere tids markedsføring. Men det ændrer ikke ved fagudvalgets erfaring omkring, at mange oplever gastrointestinale bivirkninger på den højeste dosis på 14 mg dagligt.

Konklusion

Fagudvalget mener, at den udarbejdede behandlingsvejledning er udført i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Den afspejler det tilgængelige data på området og er i tråd med danske og internationale guidelines på området.

På vegne af Medicinrådets fagudvalg vedr. type 2-diabetes

Katrine Bagge Hansen
Formand for fagudvalget

Kilder:

1. American Diabetes Association (ADA). Diabetes Care 2021; 44 (Supplement 1): S116.
2. 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.
3. 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. Novo sponseret.
4. Clinicaltrials.org – Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME).
5. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676?term=empa-reg&draw=2&rank=2>)
6. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, Thrasher J, Woo V, Philis-Tsimikas A: Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May;7(5):356-367.