

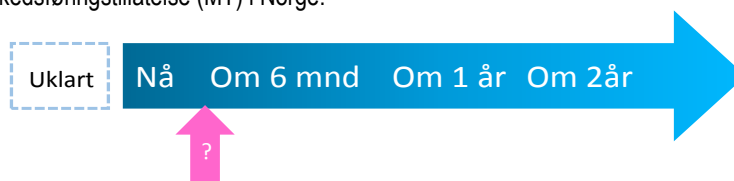


## Dapagliflozin/saksagliptin/metformin til behandling av type 2-diabetes

Type metode: Legemiddel  
 Område: Allmenntilleggsmedisin; Endokrinologi  
 Virkestoffnavn: dapagliflozin + saksagliptin + metformin  
 Handelsnavn: -  
 ATC-kode: A10BD21  
 MT søker/innehaver: -  
 Finansieringsansvar: Folketrygden, Blå resept

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en ny kombinasjon av tre kjente virkestoff (nytt preparat). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter en fast kombinasjon av dapagliflozin, saksagliptin og metformin, som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre blodsukkerkontroll. Dapagliflozin er en selektiv hemmer av natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2) i nyrene og hemmer nyrenes reabsorpsjon av glukose uavhengig av insulin. Saksagliptin forsterker glukosemediert insulinsekresjon (inkretineffekt) gjennom selektiv hemming av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som senker både basal og etter måltid (postprandial) plasmaglukose. Metformin kan virke via ulike mekanismer: reduksjon i leverens glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenese og glykogenolyse, økning av følsomheten for insulin i muskler, forbedring av perifert glukoseopptak og –utnyttelse og forsinkelse av glukoseabsorpsjon fra tarmen. De tre legemidlene/virkestoffene reguleres av glukosenivået i plasma.

Antatt indikasjon er til behandling av voksne pasienter med type 2-diabetes for å bedre blodsukkerkontroll når metformin med eller uten tillegg av sulfonylurea (SU) og enten dapagliflozin eller saksagliptin ikke gir adekvat blodsukkerkontroll, eller når pasienten allerede er behandlet med fri kombinasjon av de tre legemidlene/virkestoffene dapagliflozin, saksagliptin og metformin (1,2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høy blodglukose (hyperglykemi) og andre metabolske forstyrrelser som skyldes absolutt eller relativ insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens). Sykdommen deles inn i flere hovedgrupper, hvor type 2-diabetes er en av dem. Type 2-diabetes kan debutere i alle aldre, men de fleste pasienter er over 30 år når de får diagnosen. Sykdommen skyldes insulinresistens og/eller utilstrekkelig insulinproduksjon og er ofte ledd i et insulinresistenssyndrom med bukfedme (abdominal, visceral), høyt blodtrykk, høye triglyserider, lavt HDL-kolesterol og økt tendens til aterosklerose. Forstyrrelser i insulinproduksjonen gir ubalanse i blodsukkeret som kan gi livstruende episoder av høyt blodsukker (hyperglykemi) samt senkomplikasjoner i flere av kroppens organsystemer som hjerte- og karsykdom, nedsatt nyrefunksjon, redusert syn, redusert nerveledning og økt tendens til infeksjoner. Tall fra Folkehelseinstituttet anslår at ca. 245.000 personer (4,7 %) eller om lag hver 20. nordmann har kjent diabetes. Av disse har ca. 216.000 type 2-diabetes (3,4).

### Dagens behandling

Ved type 2-diabetes bør intensivert blodsukkersonkende behandling tilpasses til den enkelte pasient ut fra blant annet alder og tid siden diagnose. Målet med behandlingen er å regulere blodsukkeret for å unngå senkomplikasjoner uten at pasienten får alvorlige og livstruende episoder med lavt blodsukker (hypoglykemi), samt sikre best mulig livskvalitet (5).

Metformin anbefales som førstevalg ved oppstart av blodsukkersonkende legemiddelbehandling av type 2-diabetes. Ved utilstrekkelig blodsukkersonkende effekt av metformin alene eller når metformin ikke kan brukes, foreslås individuelt tilpasset

behandling med andre blodsukkersenkende legemidler. For de fleste pasienter med foreslås det som andrevalg (ikke i prioritert rekkefølge): sulfonylurea, DPP-4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog, basalinsulin (5). Per i dag finnes det to SGLT2-hemmere på markedet i Norge (dapagliflozin og empagliflozin), samt flere DPP-4-hemmere (linagliptin, sitagliptin, saksagliptin og vildagliptin).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffene (6,7).
- Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen T2DM, men med andre virkestoffer (8-12).
- Det foreligger minst en relevant norsk systematisk oversikt om indikasjonen T2DM, med ulike virkestoffer (13).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel som kan være relevant (14).
- Vi har identifisert flere norske metodevarsler om indikasjonen T2DM, men med andre virkestoffer (15-20).

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)  | Intervensjon                             | Kontrollgruppe  | Utfallsmål   | Studienavn og nummer* (fase)   | Tidsperspektiv resultater  |
|--|--|---|--|--|--|
| Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med type 2-diabetes som ikke har adekvat glykemisk kontroll (HbA1c $\geq 8,0$ % og $\leq 12,0$ %) med metformin alene ( $\geq 1500$ mg/dag) (N=1282).   | saksagliptin + dapagliflozin + metformin | saksagliptin + metformin + placebo<br><br>dapagliflozin + metformin + placebo | Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 24. | <a href="#">NCT01606007</a><br>EudraCTnr<br>2012-000679-18<br>Fase III | Avsluttet januar 2014.<br><a href="#">Publiserte data foreligger.</a>  |
| Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med type 2-diabetes som ikke har adekvat glykemisk kontroll (HbA1c $\geq 8,0$ % og $\leq 11,5$ %) med metformin alene ( $\geq 1500$ mg/dag) (N=315)   | saksagliptin + dapagliflozin + metformin | dapagliflozin + metformin + placebo   | Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 24. | <a href="#">NCT01619059</a><br>EudraCTnr<br>2011-006323-37<br>Fase III | Avsluttet januar 2015.<br><a href="#">Publiserte data foreligger.</a>  |
| Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med type 2-diabetes som ikke har adekvat glykemisk kontroll (HbA1c $\geq 8,0$ % og $\leq 11,5$ %) med metformin alene ( $\geq 1500$ mg) i stratum A, eller som ikke har adekvat glykemisk kontroll (HbA1c $\geq 7,5$ % og $\leq 10,5$ %) med metformin ( $\geq 1500$ mg/dag) + en DPP-4-hemmer i stratum B (N=320). | saksagliptin + dapagliflozin + metformin | saksagliptin + metformin + placebo  | Gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline til uke 24. | <a href="#">NCT01646320</a><br>EudraCTnr<br>2011-006324-20<br>Fase III | Avsluttet februar 2015.<br><a href="#">Publiserte data foreligger.</a> |
| Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med type 2-diabetes som   | saksagliptin + dapagliflozin + metformin | sitagliptin + metformin   | Gjennomsnittlig endring i HbA1c                          | <a href="#">NCT02284893</a><br>EudraCTnr<br>2014-001102-17             | Avsluttet september 2016.  |

|  |  |                        |  |   |  |
|--|--|------------------------|--|---|--|
| ikke har adekvat glykemisk kontroll (HbA1c $\geq$ 8,0 % og $\leq$ 10,5 %) med metformin alene ( $\geq$ 1500 mg/dag) (N=461).   |  |                        | fra baseline til uke 26.                 | Fase III                                | <a href="#">Resultater foreligger.</a>                                     |
| Pasienter (kvinner og menn) $\geq$ 18 år med type 2-diabetes som ikke har adekvat glykemisk kontroll (HbA1c $\geq$ 7,5 % og $\leq$ 10,5 %) med metformin alene ( $\geq$ 1500 mg/dag) (N=444) | saksagliptin + dapagliflozin + metformin | glimepirid + metformin | Endring i HbA1c fra baseline til uke 52. | <a href="#">NCT02419612</a><br>Fase III | Forventet avsluttet august 2019.<br><a href="#">Resultater foreligger.</a> |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); DPP-4-hemmer: dipeptidylpeptidase-4-hemmer; T2DM: diabetes mellitus type 2.

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |

### Hovedkilder til informasjon

- EMA: dapagliflozin/saxagliptin/metformin hydrochloride – EMEA/H/C/004910. Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-november-2018-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-november-2018-meeting_en.pdf)
- Perorale blodglukosesenkende midler (L3.2). Norsk legemiddelhandbok. (18.12.2017). Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/42461>
- Diabetes mellitus (T3.1). Norsk legemiddelhandbok. (31.10.2018). Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4549?expand=1>
- Folkehelseinstituttet (FHI); Folkehelse rapporten – Helsestilstanden i Norge - Diabetes. (02.06.2017). Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/#antall-med-diabetes-i-norge>
- Helsedirektoratet; Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. (12.09.2018). Tilgjengelig fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
- Hurtig metodevurdering - Forxiga (dapagliflozin) i kombinasjon med metformin og DPP4 hemmer til behandling av diabetes type 2. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (01.11.2016). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/F/Forxiga\\_T2D\\_2016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/F/Forxiga_T2D_2016.pdf)
- Refusjonsrapport – saksagliptin (Onglyza) til behandling av diabetes mellitus type 2. (02.02.2010). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Onglyza\\_diabetes\\_t2\\_2010.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Onglyza_diabetes_t2_2010.pdf)
- Refusjonsrapport - Exenatid (Bydureon) til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjonsbehandling. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (19-03-2012). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon\\_Diabetes2\\_2012.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon_Diabetes2_2012.pdf)
- Refusjonsvedtak - Jardiance (empagliflozin). (23.03.2015). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Jardiance\\_T2D\\_2015a.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Jardiance_T2D_2015a.pdf)
- Refusjonsvedtak - Synjardy (metformin og empagliflozin). (26.10.2015). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Synjardy\\_T2D\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Synjardy_T2D_2015.pdf)
- Refusjonsvedtak - Bydureon (exenatid) i kombinasjon med insulin. (15.05.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon\\_Diabetes2\\_2018.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon_Diabetes2_2018.pdf)
- Refusjonsvedtak – Suliqua (insulin glargin/lixisenatid). (17.09.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Suliqua\\_T2D\\_2018.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Suliqua_T2D_2018.pdf)
- Desser AS, et al. (2014). Effect of new anti-diabetic medications in combination with metformin compared to sulfonylurea in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. (Report from Kunnskapsenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) no. 9–2014). Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Tilgjengelig fra [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/rapport\\_2014\\_9\\_diabetes\\_blodsenkende.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/rapport_2014_9_diabetes_blodsenkende.pdf)
- Newer Drugs for Type 2 Diabetes: An Emerging Adjunctive Therapy to Insulin for Type 1 Diabetes? (2018). (CADTH issues in emerging health technologies; issue 166). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Tilgjengelig fra [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0048\\_newer\\_drugs\\_for\\_type\\_2\\_diabetes.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0048_newer_drugs_for_type_2_diabetes.pdf)

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

- 15) Eksenatid (Bydureon) depotinjeksjon som tillegg til insulin ved type 2-diabetes (2017). (Metodevarsel LM nr 080 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/eksenatid-bydureon-depotinjeksjon-som-tillegg-til-insulin-ved-type-2-diabetes>
- 16) Eksenatid (Bydureon BCise) depotinjeksjon i autoinjektor for bruk hos voksne i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler ved diabetes mellitus type 2. (2018). (Metodevarsel LM nr 090 2018). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/eksenatid-bydureon-bcise-depotinjeksjon-i-autoinjektor-for-bruk-hos-voksne-i-kombinasjon-med-andre-glukosereduserende-legemidler-ved-diabetes-mellitus-type-2>
- 17) Ertugliflozin til behandling av type 2-diabetes. (2017). (Metodevarsel LM nr 068 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ertugliflozin-til-behandling-av-type-2-diabetes>
- 18) Ertugliflozin i kombinasjon med metformin i behandling av type 2-diabetes. (2017). (Metodevarsel LM nr 069 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ertugliflozin-i-kombinasjon-med-metformin-i-behandling-av-diabetes-type-2>
- 19) Ertugliflozin i kombinasjon med sitagliptin i behandling av type 2-diabetes. (2017). (Metodevarsel LM nr 070 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ertugliflozin-i-kombinasjon-med-sitagliptin-i-behandling-av-diabetes-type-2>
- 20) Semaglutid til behandling av type 2-diabetes. (2017). (Metodevarsel LM nr 060 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/semaglutid-til-behandling-av-type-2-diabetes>

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 23.01.2019 |
| Siste oppdatering           | 23.01.2019 |