



Dapagliflozin i kombinasjon med insulin til behandling av type 1-diabetes

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Allmenntilleggsmedisin; Endokrinologi;

Generisk navn: dapagliflozin

Handelsnavn: Forxiga; Edistride (1)

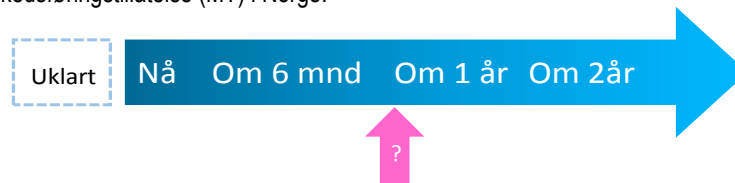
MT søker/innehaver: AstraZeneca (1)

Synonymer virkestoff: BMS-512148

Synonymer indikasjon: Diabetes mellitus type; Diabetes type; IDDM; Insulinavhengig diabetes; Ungdomsdiabetes; Autoimmun diabetes

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Forventet finansieringsordning

| | |
|------------------|-------------------------------------|
| Sykehus | <input type="checkbox"/> |
| Blå resept | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Egenfinansiering | <input type="checkbox"/> |
| Usikkert | <input type="checkbox"/> |

Beskrivelse av den nye metoden

Dapagliflozin er en hemmer av natriumglukose-kontransportør 2 (SGLT2) som per i dag brukes i behandling av type 2-diabetes enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre glukosereduserende midler. Hemming av SGLT2 som finnes i nyrene fører til at nyrenes reabsorpsjon av glukose reduseres og glukose utskilles renalt (2). Dapagliflozin er antatt å redusere HbA1c (langtidsblodsukker) hos personer med utilstrekkelig kontrollert type 1-diabetes, bidra til vekttag og færre insulin doser.

Dette metodevarselet omfatter dapagliflozin som tilleggsbehandling til insulin, når insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll, til behandling av utilstrekkelig kontrollert type 1-diabetes. Behandlingen gis som tablett.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetes mellitus er en stoffskiftesykdom med hyperglykemi som skyldes absolutt eller relativ insulinmangel, ofte sammen insulinresistens. Type 1-diabetes skyldes insulinmangel, vanligvis pga. autoimmun ødeleggelse av β -cellene i de langerhanske øyer, og debuterer oftest før 30 års alder. Insulinbehovet er ofte lavere i starten av sykdommen, inntil alle β -cellene er ødelagt og fører til total insulinmangel (3).

Diagnosen diabetes stilles ved:

- HbA1c $\geq 6,5\%$ / 48 mmol/mol, eller
- fastende plasma-glukose $\geq 7,0$ mmol/L, eller
- plasma-glukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer etter en oral glukosetoleransetest.

Utredningen inkluderer også klassiske symptomer på hyperglykemi som f.eks. tørste, økt vannlating, vekttag, kløe nedentil, økt infeksjonstendens. Ved tvil om diabetestype hos voksne kan måling av autoantistoffer bidra til å avklare om pasienten har diabetes type 1. Type 1 diabetes kjennetegnes av nærvær av én eller flere typer autoantistoffer (4).

Antallet personer med diabetes i Norge ble i 2017 anslått til ca. 245 000, av disse har ca. 28 000 type 1-diabetes. Omkring 300 nye personer under 15 års alder får type 1-diabetes hvert år i Norge (5).

Dagens behandling

Ifølge Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. (Oppdatert 01. juni 2017) behandles pasienter med Type 1-diabetes med insulin. Standard insulinbehandling er en kombinasjon av basalinsulin (langtidsvirkende insulinanalog eller NPH-insulin) 1-2 ganger daglig og måltidsinsulin (hurtigvirkende insulinanalog) før måltidene, eller insulinpumpe med kun hurtigvirkende insulinanalog. I tillegg anbefales fysisk aktivitet og sunt kosthold. Målet med behandlingen er at pasienten har tilfredsstillende blodsukker gjennom hele døgnet og god livskvalitet. Dette tilsvarer egenmålt blodglukose før måltid på 4-7 mmol/l og <10 mmol/l postprandialt (1,5-2 timer etter måltid) uten uakseptable hypoglykemier. For de fleste pasienter bør behandlingsmålet for HbA1c være omkring 7 % (53 mmol/mol) når det kan oppnås med god livskvalitet og uten uakseptable hypoglykemiske episoder (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert norske metodevurderinger (refusjonsrapporter) om virkestoffet dapagliflozin, i kombinasjon med andre virkestoffer, inkludert insulin, men med indikasjon type-2 diabetes (6, 7, 8).

Vi har identifisert norske metodevurderinger (refusjonsrapporter) om indikasjonen type 1-diabetes, men med andre virkestoffer (9, 10, 11)

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (12, 13, 14).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 15, 16).

Klinisk forskning

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

| Populasjon (N =antall deltagere) | Intervensjon | Kontrollgruppe | Hovedutfall | Studienummer* og fase | Forventet ferdig |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------|---|---|
| Voksne pasienter (18-75 år) med type-1 diabetes på stabil insulindose $\geq 0,3$ U/kg/dag de siste 3 mnd. (N = 833) | A: Dapagliflozin tablett 5 mg daglig i 52 uker B: Dapagliflozin tablett 10 mg daglig i 52 uker | C: Placebo tablett daglig i 52 uker | Endring i HbA1c | NCT02268214 DEPICT 1 (Fase III) | Ferdig 25. august 2017 Resultater foreligger |
| Voksne pasienter (18-75 år) med type-1 diabetes på stabil insulindose $\geq 0,3$ U/kg/dag de siste 3 mnd. (N = 815) | A: Dapagliflozin tablett 5 mg daglig i 52 uker B: Dapagliflozin tablett 10 mg daglig i 52 uker | C: Placebo tablett daglig i 52 uker | Endring i HbA1c i uke 24 | NCT02460978 DEPICT 2 (Fase III) | 20. april 2018 |

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Kommentar fra Folkehelseinstituttet:

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

1. Dapagliflozin: Specialist Pharmacy Service, UK (Oppdatert mars 2018). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dapagliflozin/>
2. SGLT2-hemmere: Norsk legemiddelhåndbok (Oppdatert 02.01.2018) Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/366287?expand=1>
3. Diabetes mellitus: Norsk legemiddelhåndbok (Oppdatert 11.01.2018) Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4549>
4. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. (Oppdatert 01. juni 2017). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
5. Diabetes: Folkehelse rapporten (nettutgaven) - Helsetilstanden i Norge (Publisert: 30. juni 2014, Oppdatert 2. juni 2017). Oslo: Folkehelseinstituttet. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge--folkehelseappor/>
6. Forxiga (dapagliflozin) i kombinasjon med metformin og DPP4 hemmer til behandling av diabetes type 2: Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2 (Hurtig metodevurdering), Oslo: Statens legemiddelverk (2016). Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/F/Forxiga_T2D_2016.pdf
7. Dapagliflozin (Forxiga) i kombinasjon med insulin til behandling av diabetes type 2: Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2 (Refusjonsrapport), Oslo: Statens legemiddelverk (2014). Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/F/Forxiga_diabetes2_2014.pdf
8. Dapagliflozin (Forxiga) til behandling av diabetes type 2: Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2 (Refusjonsrapport), Oslo: Statens legemiddelverk (2013). Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/F/Forxiga_diabetes2_2013.pdf
9. Tresiba til behandling av diabetes type 1 (Refusjonsvedtak), Oslo: Statens legemiddelverk (2015). Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/T/Tresiba_Diabetes1_2015.pdf
10. Tresiba til behandling av diabetes type 1 (Refusjonsvedtak), Oslo: Statens legemiddelverk (2016). Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/T/Tresiba_T1D_2016.pdf
11. Fiasp til behandling av diabetes mellitus (Refusjonsvedtak), Oslo: Statens legemiddelverk (2015). Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/F/Fiasp_diabetes%20type%201%20og%202_2017.pdf
12. Yamada T, et al. (2018). Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* doi: 10.1111/dom.13260
13. Yang Y, et al. (2017). Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 1 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med Sci J.* 32(1):22-27.
14. Chen J, et al. (2017). The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 7:44128.
15. Dapagliflozin (Forxiga) for type 1 diabetes mellitus – add-on to insulin therapy. (2017). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 06. mars 2018, fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/dapagliflozin-forxiga-for-type-1-diabetes-mellitus-add-on-to-insulin-therapy/>
16. *Newer Drugs for Type 2 Diabetes: An Emerging Adjunctive Therapy to Insulin for Type 1 Diabetes?*. (2018). Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Hentet 06. mars 2018, fra https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0048_newer_drugs_for_type_2_diabetes.pdf

Dato for første publisering 12.04.2018
Siste oppdatering 12.04.2018

Om metodevarslingsfunksjonen

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslingsfunksjonen. Metodevarslingsfunksjonen skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).