

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

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos søkeren. Analysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet i dette systemet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under bagatellgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for dapagliflozin (Forxiga) i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Forxiga er et legemiddel til behandling av diabetes mellitus type II (heretter diabetes T2). Den generelle kliniske effekten er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. AstraZeneca antar at i underkant av 5000 pasienter vil være aktuelle for behandling med Forxiga i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

AstraZeneca har levert både en kostnadseffektivitetsanalyse og kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket har kun vurdert sistnevnte.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen lagt til grunn for kostnadsminimeringsanalysen er basert på en indirekte sammenligning. Denne er vurdert til å være tilstrekkelig for denne metodevurderingen.

Langvarighet

Legemiddelverket mener at diabetes T2 oppfyller kriteriet om langvarigbehandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at diabetes T2 oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at det tilstrekkelig dokumentert at Forxiga brukt i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer er en kostnadseffektiv behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen med diabetes T2.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Forxiga innvilges forhåndsgodkjentrefusjon som følger:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes type 2		224	E11	Diabetes mellitus type 2	224
<u>Vilkår:</u>						
224	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.					

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Forxiga (dapagliflozin) i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Den aktuelle pasientpopulasjonen er voksne pasienter med diabetes T2 som ikke er tilstrekkelig kontrollert på kombinasjonsbehandling. Gjennomsnittlig alder er over 55 år og gjennomsnittlig BMI er over 30. Det er overvekt av menn. AstraZeneca antar at i underkant av 5000 pasienter vil være aktuelle for behandling med Forxiga i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer hvert år i Norge.

Langvarighet

Diabetes T2 regnes som en kronisk tilstand. Det er behov for langvarig behandling.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at diabetes T2 oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Behandling i norsk klinisk praksis

I henhold til den nylig reviderte retningslinjen for diabetes, er en rekke behandlingsalternativer sidestilt dersom man ikke kommer til mål med behandling med metformin, men refusjonsberettiget bruk og refusjonsvilkårene legger likevel begrensninger for bruken. Mange av pasientene som opplever utilstrekkelig glykemisk kontroll med dobbelterapi med metformin og dapagliflozin, vil derfor få tilbud om å legge basalinsulin til behandlingsregimet. Under disse forutsetningene er det kombinasjonen metformin, dapagliflozin og basalinsulin som er den relevante komparator.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Kostnadsminimeringsanalysen baseres på en indirekte sammenligning utført av AstraZeneca. Legemiddelverket mener at den innsendte indirekte sammenligningen ikke er god nok til å dokumentere hvorvidt det er effektforskjeller og størrelsen på disse mellom intervensjon og komparator. Imidlertid vurderer Legemiddelverket at den er tilstrekkelig til å dokumentere at effekten av kombinasjonen metformin, dapagliflozin og en DPP4-hemmer ikke er dårligere enn kombinasjonen av metformin, dapagliflozin og basalinsulin når det gjelder effekten på HbA1c. En antagelse om en generell effekt av DPP4-hemmer og insulin er lagt til grunn.

Sikkerhet

Bivirkninger for kombinasjonen metformin, dapagliflozin og DPP4-hemmer er i tråd med andre bivirkninger rapportert for dapagliflozin i preparatomtalen og andre metodevurderinger gjennomført av Legemiddelverket.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at det er tilstrekkelig dokumentert at dapagliflozin brukt i kombinasjonen metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer er en kostnadseffektiv behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen med diabetes T2.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for folketrygden ved å ta i bruk dapagliflozin i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer vil være om lag 2,5 millioner NOK i år 5. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets konklusjon

Når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfylder dapagliflozin i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHOLDSFORTEGNELSE	7
SØKNADSLØGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 DIABETES MELLITUS TYPE 2	10
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.3 BEHANDLING	11
1.3.1 <i>Behandling med kombinasjonen metformin, dapagliflozin og DPP4-hemmer</i>	11
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	14
3 PICO	18
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	18
3.2 INTERVENSJON	18
3.3 KOMPARATOR.....	19
3.4 UTFALLSMÅL.....	19
3.4.1 <i>Effekt og bivirkninger</i>	19
4 ØKONOMISK ANALYSE	22
4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	22
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	24
5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	24
6 KONKLUSJON	27
REFERANSER	28

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	AstraZeneca
Preparat:	Forxiga
Virkestoff:	Dapagliflozin
Indikasjon:	Diabetes mellitus type II
ATC-nr:	A10B X09
Prosess	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-01-2016
Saksbehandling startet	18-01-2016
Opphold i saksbehandlingen	80 dager
Vedtak fattet	01-11-2016
Saksbehandlingstid:	208 dager
Saksutredere:	Pilar Martin Camilla Hjelm Christina Sivertsen Lilli Shi Bjørn Oddvar Strøm
Kliniske eksperter:	ingen

ORDLISTE

Diabetes T2
IE

Diabetes mellitus type II
Internasjonale enheter

1 BAKGRUNN

1.1 DIABETES MELLITUS TYPE 2

Type 2-diabetes (heretter omtales som diabetes T2) karakteriseres av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. Arvelig disposisjon, oftest i kombinasjon med overvekt og lite fysisk aktivitet, medfører redusert insulinsekresjon og/eller følsomhet for insulin. Når insulinproduksjonen ikke er tilstrekkelig til å opprettholde et normalt blodglukosenivå, utløses diabetes.

For høyt blodsukker over tid kan gi skader på de små blodårene i kroppen (mikrovaskulær sykdom) og skader på øyets netthinne (retinopati). Dette kan igjen føre til blindhet, skader på nerver (nevropati), skader i nyrene (nefropati) og nyresvikt. I tillegg har pasienter med diabetes økt risiko for hjerte- og karsykdommer.

Prevalensen av kjent diabetes T2 har økt. Folkehelseinstituttet anslår at ca. 190 000 personer i Norge har diagnostisert diabetes T2 i år 2015. Enkelte undersøkelser antyder at for hver 100 pasienter med kjent diabetes, kan det være mellom 50 og 100 med uoppdaget diabetes i befolkningen, men metodeproblemer gjør det vanskelig å anslå et sikkert tall (1).

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (ref [lovdata](#)):

a) – *legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom*

d) – *kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling*

Kriterium a

Legemiddelverket mener at diabetes type 2, som dapagliflozin brukes i behandlingen av, anses som en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

Kriterium d

Det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften sier at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Legemiddelverket har kun tatt hensyn til en tilleggsanalyse innsendt av AstraZeneca. Dette er en kostnadsminimeringsanalyse som forutsetter sammenlignbar effekt- og bivirkningsprofil, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med kombinasjonen metformin, dapagliflozin og DPP4-hemmer

- *Indikasjon*

Dapagliflozin er indisert for behandling av diabetes T2 hos voksne både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin. Det søkes om refusjon for dapagliflozin i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer. Fra før har dapagliflozin forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

- *Virkningsmekanisme*

Dapagliflozin hemmer natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2), som finnes i nyrene. Dapagliflozin forbedrer fastende og postprandiale glukosenivåer ved å redusere nyrenes reabsorpsjon via SGLT2, slik at glukose skilles ut med urinen. Mengden glukose som fjernes av nyren gjennom denne mekanismen, avhenger av blodglukosenivå og glomerulær filtrasjonsrate. For en mer detaljert oversikt for dapagliflozins virkemekanisme henvises det til preparatensomtale (2).

DPP4-hemmere er en gruppe blodsukkersenkende legemiddel som virker ved å hindre nedbrytning av inkretinhormoner som stimulerer glukoseavhengig insulinfrisetting og reduserer glukagonfrisetting.

Ved behov for intensivert blodsukkersenkende behandling vil kombinasjonen av DPP4- og SGLT2-hemmere kunne komplementere hverandres virkningsmekanisme og forbedre glykemisk kontroll når det brukes i tillegg til metformin.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin peroralt daglig i kombinert behandling. Når dapagliflozin blir brukt i kombinasjon med insulin, kan en lavere dose insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

For dosering av DPP4-hemmere og metformin i kombinasjonsbehandling henvises det til produktens preparatomtalen (3).

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene for dapagliflozin er hypoglykemi i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, urogenitale infeksjoner, polyuri, dyslipidemi og rygg smerter. Dapagliflozin gir økt diurese og dette kan føre til et lite blodtrykksfall. Middelet brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for væsketap, hypotensjon eller forstyrrelser i elektrolyttbalansen. Bruk frarådes hos pasienter med moderat og alvorlig redusert nyrefunksjon og hos pasienter som

er dehydrert eller får slyngediuretika. Det er begrenset erfaring med behandling av eldre over 75 år. Følgende forhold blir nærmere undersøkt etter markedsføring: Kardiovaskulær sikkerhet, langtidseffekt på bentetthet, mulig økt risiko for kreft (blære, bryst og prostata) og akutt nyre- og leversvikt. For ytterligere informasjon henvises det til produktets preparatomtale(2).

For bivirkningsprofilen til metformin og DPP4-hemmere henvises til produktenes preparatomtalene (3).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Denne refusjonssøknaden gjelder intensiv blodsukkersenkende behandling med kombinasjon metformin, dapagliflozin og DPP4-hemmer.

I henhold til den nylig reviderte retningslinjen for diabetes, er en rekke behandlingsalternativer sidestilt dersom man ikke kommer til mål med behandling med metformin, men refusjonsberettiget bruk og refusjonsvilkårene legger likevel begrensninger for bruken. Tabell 1 under viser de ulike behandlingsalternativene.

Mange av pasientene som opplever utilstrekkelig glykemisk kontroll med dobbelterapi med metformin og dapagliflozin, vil derfor få tilbud om å legge basalinsulin til behandlingsregimet.

Derfor anser Legemiddelverket at relevant komparator i denne sammenligningen kombinasjonen er:

Metformin, dapagliflozin og basalinsulin.

Tabell 1 Retningslinjer for medikamentell behandling av diabetes T2

Monoterapi		Metformin				
Erfaring	Lang					
Bivirkninger	Gastrointestinale/Laktacidose					
Risiko for hypoglykemi	Lav					
Vektpåvirkning	Nøytral/liten reduksjon					
Kombinasjonsbehandling (andrealgs-legemiddel)		Metformin +				
Legemiddelklasse*	Sulfonylurea	DPP-4-hemmer	SGLT2-hemmer	GLP-1-analog	Basalinsulin	
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang	
Bivirkninger	Få	Få	Genital infeksjon, UVI, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastrointestinale	Hypoglykemi, vektøkning	
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy	
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning	
Kommentar	Fortrinnsvis glimepirid. Fortrinnsvis til pasienter < 65 år uten hjerte- og karsykdom	Fortrinnsvis sitagliptin	Fortrinnsvis empagliflozin	Fortrinnsvis liraglutid eller lixisenatid. Særlig egnet ved overvekt/fedme	Ved behov for betydelig reduksjon i blodsukker	

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

AstraZeneca baserer den kliniske dokumentasjonen for denne søknaden på følgende tre studier:

Mathieu study (studie 129) (4)

Jabbour study (studie 169) (5)

Matthaei study (studie 168) (6)

Alle disse tre studiene hadde som formål å illustrere effekten av kombinasjonen dapagliflozin og en DPP4-hemmer i kombinasjon med metformin.

Legemiddelverket ba AstraZeneca om å bruke basalinsulin i trippelkombinasjonen som komparator ettersom det er denne som vil bli foretrekket. AstraZeneca utførte en indirekte sammenlikning for å belyse den relative effekten av kombinasjonen:

metformin, dapagliflozin og DPP4-hemmer (intervensjon) sammenliknet med metformin, dapagliflozin og basalinsulin (komparator)

I denne indirekte sammenlikningen er det gjort rede for litteratursøket og inklusjonskriteriene. Inklusjonskriteriene var følgende:

- Studier med diabetes T2 som ikke har tilfredsstillende kontroll av blodsukkeret og bruker metformin og en DPP4-hemmer.
- Studiene skal være randomiserte.
- Studiene skulle sammenlikne enten:
 - Dapagliflozin mot placebo, begge i kombinasjon med metformin og en DPP4-hemmer.
 - Insulin mot placebo, begge i kombinasjon med metformin og en DPP4-hemmer.

Ingen andre inklusjon/eksklusjonskriterier er nevnt.

Litteratursøket resulterte i 5 studier, av disse ble to ekskludert. Legemiddelverket kan ikke se at eksklusjonskriteriene er definert på forhånd, men det er gjort rede for hvorfor disse to studiene er ekskludert. Firma burde derfor etter Legemiddelverkets vurdering, ha inkludert disse studiene i sammenlikningen, for å deretter gjøre sensitivitetsanalyser uten dem. De 5 studiene er vist i tabellen under:

Tabell 2 Oversikt over studier aktuell studier for den indirekte sammenligning

Trial	Reports
Dapagliflozin vs. placebo, both in combination with metformin and a DPP4	
Study 129 [MB102129]	<p>Clinical study report</p> <p>A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of therapy with dapagliflozin added to saxagliptin in combination with metformin compared to therapy with placebo added to saxagliptin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin and saxagliptin.</p> <p>Date of report: 6 December 2014.</p> <p>Clinical Trials.gov ID: NCT01646320</p>
Study 10 [D1690C00010]	<p>Clinical study report</p> <p>A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, parallel-group, international phase III study with a 24 week extension period to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin 10 mg daily in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on a DPP-4 inhibitor (sitagliptin) alone or in combination with metformin. Report for the 24-week short-term treatment period plus the 24-week long term extension period.</p> <p>Date of report: 28 March 2012.</p> <p>Published as: (Jabbour 2004). "Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study." <i>Diabetes Care</i> 37: 740.</p> <p>Clinical Trials.gov ID: NCT00984867</p>
Insulin vs. placebo, both in combination with metformin and a DPP4	
Arnolds et al 2010	<p>Arnolds S, Dellweg S, Clair J, et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. <i>Diabetes Care</i>. 2010;33(7):1509–1515.</p>
TRANSITION (Hollander et al 2011)	<p>Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, Rastam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2011;13(3):268–275.</p>
GOLD (Seufert et al 2013)	<p>"Efficacy and safety of insulin glargine added to a fixed-dose combination of metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: results of the GOLD observational study." <i>Vascular Health and Risk Management</i> 2013, 9: 711-717</p>

De tre studiene som ble brukt videre i den indirekte sammenlikningen er vist i tabellene under:

Tabell 3 Oversikt over studier som inngår i den indirekte sammenlikningen

Trial ID	Proposed medicine	Common reference	Main comparator
	Dapagliflozin	Placebo	Insulin
Study 129	DAPA 10 mg QD (+MET+ DPP4 ^a)	Placebo (+MET+ DPP4 ^a)	-
Study 10	DAPA 10 mg QD (+MET+ DPP4 ^b)-	Placebo (+MET+ DPP4 ^b)	
TRANSITION		(Placebo ^c + DPP4) +MET±SU	(INS det ^d +DPP4)+MET±SU

Abbreviations: DAPA, dapagliflozin; INS det, insulin detemir; MET, metformin; SAXA, saxagliptin, SITA, sitagliptin; QD, once daily

saxagliptin; b sitagliptin; c no true placebo given, subjects received, d insulin detemir

Tabell 4 Pasientkarakteristikk i studiene som inngår i den indirekte sammenlikningen

	Study 129		Study 10 [Stratum 2]		TRANSITION	
	DAPA +MET+DPP4 (SAXA) N=160	PBO +MET+DPP4 (SAXA) N=160	DAPA +MET+DPP4 (SITA) N=113	PBO +MET+DPP4 (SITA) N=113	INS det +MET+DPP4 (SITA) N=107	PBO +MET+DPP4 (SITA) ^f N=110
Age (years)						
Mean (SD)	55.2 (8.61)	55.0 (9.6)	56.8 (10.3)	56.6 (8.8)	56.7 (10.0)	57.1 (8.4)
Gender, n (%)						
Male	70 (43.8)	76 (47.5)	67 (59.3)	67 (59.3)	(64)	(45)
Race, n (%)						
White/Caucasian	150 (93.8)	147 (91.9)	96 (85.0)	105 (92.9)	(78)	(76)
Black/African American	8 (5.0)	10 (6.3)	7 (6.2)	1 (0.9)	(3)	(2)
Asian	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	(12)	(15)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	9 (8.0)	5 (4.4)	(0)	(1)
Weight (kg)						
Mean (SD)	85.9 (18.4)	88.1 (18.1)	94.0 (19.8)	94.2 (20.9)	93.1 (20.2)	88.2 (19.2)
BMI (kg/m ²)						
Mean (SD)	31.2 (4.7)	32.2 (5.3)	32.8 (5.7)	32.9 (6.1)	31.8 (5.2)	31.9 (5.9)
Duration of T2DM (years)						
Mean (SD)	7.2 (5.7)	8.0 (6.6)	6.7 (5.3)	6.5 (4.9)	9.6 (5.6)	9.9 (5.7)
HbA1c (%)						
Mean (SD)	8.2 (1.0)	8.2 (1.0)	7.8 (0.8)	7.9 (0.8)	8.5 (0.7)	8.5 (0.7)

I disse studiene er pasientkarakteristika representative for den norske pasientpopulasjonen som potensielt vil kunne bruke dapagliflozin i kombinasjon med metformin og en DPP4-hemmer.

Legemiddelverket mener at den indirekte sammenligningen ikke belyser, på en sikker måte, størrelsen på den relative effekten av kombinasjonen metformin, dapagliflozin og en DPP4-hemmer sammenlignet med metformin, dapagliflozin og basalinsulin. Dette fordi inklusjonskriteriene har medført at relevante studier ikke er inkludert og eksklusjonskriteriene ikke ser ut til å være predefinert. De statistiske metoder som er blitt brukt er heller ikke forklart. I tillegg nevner AstraZeneca at det er stor heterogenitet i resultatene, men har ikke undersøkt grunnen til dette videre eller gjort rede for hvordan heterogeniteten kan påvirke effektestimaterne med statistiske metoder. I tillegg er det ikke relevant insulin som er brukt i disse tre studiene, og det er kun sitagliptin og saksagliptin som er undersøkt. Dette medfører enda høyere usikkerhet rundt estimatene på størrelse av den relative effekten.

Legemiddelverket mener at innsendt dokumentasjon ikke er god nok til å dokumentere hvorvidt det er effektforskjeller og størrelsen på disse, men er tilstrekkelig til å dokumentere at effekten av kombinasjonen metformin, dapagliflozin og en DPP4-hemmer ikke er dårligere enn kombinasjonen av metformin, dapagliflozin og basalinsulin når det gjelder effekten på HbA1c.

Legemiddelverket godtar disse data med forbehold.

Legemiddelverket antar at DPP4-hemmere har en viss klasseeffekt på HbA1c og vekt, samt andre relevante utfallsmål, ref (7, 8).

Dapagliflozin og DPP4-hemmere har hver for seg en gunstig effekt på vekt (nedgang eller vektnøytral hhv.) sammenlignet med insulin, som ikke er hensyntatt i den indirekte sammenlikningen. Dette er en konservativ tilnærming.

I denne refusjonsvurderingen tar ikke Legemiddelverket stilling til hvorvidt effekten av insulin detemir er lik, bedre eller dårligere enn basalinsulin i den aktuelle sammenheng, men antar at effekten av metformin, dapagliflozin og basalinsulin ikke er dårligere enn effekten av metformin, dapagliflozin og insulin detemir, eller at effekten av metformin, DPP4-hemmer og basalinsulin ikke er dårligere enn effekten av metformin, DPP4-hemmer og insulin detemir. Selv om effektestimaterne på HbA1c skulle være ulike mellom insulin detemir og basalinsulin, vil dette være på grunn av insulintype og ikke kombinasjonsbehandling.

Bivirkninger for kombinasjonen metformin, dapagliflozin og en DPP4-hemmer er i tråd med andre bivirkninger rapportert for dapagliflozin i preparatomtalen og andre metodevurderinger gjennomført av Legemiddelverket.

Legemiddelverket mener at innsendt dokumentasjon kan aksepteres som grunnlag for godta en kostnadsminimeringstilnærming.

Legemiddelverket vil videre kun vurdere en kostnadsminimeringstilnærming.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

- *Norsk klinisk praksis*
Den aktuelle pasientpopulasjonen er voksne pasienter med diabetes T2 som ikke er tilstrekkelig kontrollert på kombinasjonsbehandling. Gjennomsnittlig alder er over 55 år og gjennomsnittlig BMI er over 30. Det er overvekt av menn.
- *Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)*
Den kliniske dokumentasjonen som er innsendt, gjelder pasienter med diabetes T2 som ikke har fått tilstrekkelig effekt av behandling med metformin og dapagliflozin.
- *Legemiddelverkets vurdering*
Den beskrevne pasientpopulasjonen, pasienter med diabetes T2 som ikke har fått tilstrekkelig effekt av behandling med metformin og dapagliflozin, er i tråd med norsk klinisk praksis og de benyttede studiene reflekterer denne populasjonen.

3.2 INTERVENSJON

- *Norsk klinisk praksis*
Metformin, dapagliflozin og en DPP4-hemmer forventes å bli benyttet som beskrevet i de godkjente preparatomtalene.
- *Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)*
Metformin, dapagliflozin og DPP4- hemmer er benyttet i henhold til godkjent preparatomtale i de innsendte studiene.
- *Innsendt analyse (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)*
Dosering som er benyttet i kostnadsberegningene er basert på godkjent preparatomtale. AstraZeneca har kun brukt sitagliptin som DPP4-hemmer i sin analyse, dette fordi det er den mest brukte DPP4-hemmer.
- *Legemiddelverkets vurdering*
Intervensjonen er beskrevet og benyttet som forventet i klinisk praksis når det gjelder dosering. Relevante doser er benyttet for kostnadsberegning.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverket godtar forutsetningene for bruk av intervensjonen som er lagt til grunn i innsendt analyse. Legemiddelverket godtar tilnærmingen om å kun bruke sitagliptin i analysen.

3.3 KOMPARATOR

- *Norsk klinisk praksis*

Som nevnt i avsnittene over, anser Legemiddelverket kombinasjonen av metformin, dapagliflozin og basalinsulin som relevant komparator i denne sammenligningen. Bruken av perorale legemidler er i henhold til preparatomtale og retningslinjer og varierer ikke i stor grad. Derimot, når det gjelder bruken av insulin vil dette variere i stor grad i henhold til pasientens karakteristika (alder, risiko for hypoglykemier, BMI, aktivitetsnivå, med mer) samt valg mellom flere typer insulin. Det er derfor vanskelig å anslå gjennomsnittdosering av insulinforbruket. Legemiddelverket har tidligere anslått et gjennomsnitt på 0,47 IE per kg.

- *Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)*

Legemiddelfirma har sendt en indirektesammenlikning for å belyse effekten av komparator. Denne sammenlikning er nærmere utredet i avsnitt 2.1. I den innsendte sammenligningen er det insulin detemir som er anvendt. Dette er ikke i overensstemmelse med norsk kliniskpraksis. Dette fordi insulin detemir ikke har forhåndsgodkjent refusjon for diabetes T2. Det er kun sitagliptin og saksagliptin som er inkludert i den indirekte sammenligningen.

- *Innsendt analyse (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)*

AstraZeneca har brukt metformin og dapagliflozin i henhold til dosering i preparatomtale. Når det gjelder insulin, har AstraZeneca brukt en dosering for insulin insulatard på 0,50 IE per kg.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket mener at kombinasjonsbehandling med metformin, dapagliflozin og basalinsulin er relevant komparator i denne saken. Legemiddelverket godtar bruken av insulin insulatard som basalinsulin men har endret doseringen fra 0,50 IE til både 0,40 og 0,47 IE, dette i henhold til innsendt klinisk dokumentasjon og tidligere metodevurderinger.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt og bivirkninger

Resultatene fra den indirekte sammenlikningen indikerer at dapagliflozin ikke gir dårligere effekt på relevante utfallsmål, spesielt HBA1c. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til den gunstige effekten

DPP4-hemmere har på vekt. Dette er en konservativ tilnærming. Resultatene fra studiene og den indirekte sammenlikningen vises i tabellene under:

Tabell 5 Oversikt over resultater fra primær endepunkt i studiene og den indirekte sammenlikning

Trial ID	Study 129 (24-Week)		Study 10 [Stratum 2] (24-Week)		TRANSITION (26-Week)	
	DAPA +MET+DPP4 (SAXA) N = 160	PBO +MET+DPP4 (SAXA) N = 158	DAPA +MET+DPP4 (SITA) N = 113	PBO + MET+DPP4 (SITA) N = 113	INS det + MET+DPP4 (SITA) N = 107	PBO +MET+DPP4 (SITA) ^b N = 110
HbA1c (%), FAS/ITT	N=158	N=158	N = 113	N = 113	n/r	n/r
Baseline, mean (SD)	8.24 (0.97)	8.16 (0.99)	7.80 (0.81)	7.87 (0.75)		
End of trial, mean (SD)	7.36 (0.94)	7.91 (1.05)	7.38 (0.73)	7.84 (1.05)		
Adj. mean change from baseline to Week 24 (SE)	-0.82 (0.07)	-0.10 (0.07)	-0.43 (0.06)	-0.02 (0.06)	-1.44	-0.89
(95% CI)	(-0.96, -0.69)	(-0.24, 0.04)	(-0.55, 0.30)	(-0.15, 0.10)		
Difference in Adj. mean change (SE)	-0.72 (0.10)		-0.40 (0.09)		-0.55	
95% CI	(-0.91, -0.53)		(-0.58, -0.23)		(-0.77, -0.33)	
p-value	p<0.0001		p<0.0001		p<0.001	
Meta-analysis	N=2 studies					
	n=542 participants					
Effect estimate Mean Difference (IV, Random Effect Model, 95% CI)	-0.56 (-0.86, -0.26)					

Source: Study 129 CSR, Table 7.1-1, Table S.7.2, Table S.7.19, Table S.7.15, Table S.7.22, Table 8.5.1-1; Study 10 24 week CSR, Table 11.2.1.1, Table 11.2.1.2, Table 11.2.12.2, TRANSITION p269

Notes: a PBO arm consists of subjects receiving MET+SITA±SU; Bolded results are statistically significant

Abbreviations: CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; DPP4 dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; FAS, full analysis set; HbA1c, glycosylated haemoglobin; INSdet, insulin detemir; MET, metformin; N, number of subjects; PPG, post prandial glucose; SAXA, saxagliptin; SD, standard deviation; SE, standard error; SITA, sitagliptin

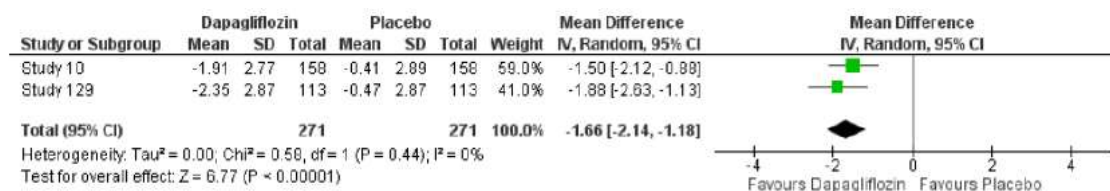
Tabell 6 Endring i baseline HbA1c i den indirekte sammenlikning etter 24/26 uker

Trial ID	Adjusted mean change from baseline (SE)		Mean Difference (95% CI)
	Active Treatment	Common Comparator	
<i>Dapagliflozin vs Placebo</i>			
Study 129 (Week 24)	-0.82 (0.07)	-0.10 (0.07)	-0.72 (-0.91, -0.53)
Study 10 [Stratum 2] (Week 24)	-0.43 (0.06)	-0.02 (0.06)	-0.40 (-0.58, -0.23)
Meta-analysis of Studies 129 & 10			-0.56 (-0.86, -0.26)
<i>Insulin detemir vs Placebo</i>			
TRANSITION (Wk 26)	-1.44	-0.89	-0.55 (-0.77, -0.33)
Indirect comparisons			
<i>Dapagliflozin vs Insulin detemir</i>			
Wk24/26			-0.01 (-0.38, 0.36)

Source: Attachment 4 – Indirect comparisons (Review Manager file)

Abbreviations: CI, Confidence interval; DPP4, dipeptidyl peptidase inhibitor; FAS, Full analysis set; HbA1c, Glycosylated haemoglobin; LS, least squares; Max, maximum; PP, Per protocol; SE, standard error; vs, versus; Wk, week.

Figur 1 Forrest plot for endring i vekt i den indirekte sammenlikningen



Bivirkninger for denne kombinasjonen er i tråd med andre bivirkninger rapportert for dapagliflozin i preparatomtalen og andre metodevurderinger gjennomført av Legemiddelverket.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket anser at utfallsmålene som er anvendt for å vise effektivitet er relevante for metodevurderingen (HbA1c og vekt samt hypoglykemi).

4 ØKONOMISK ANALYSE

Firma har sendt en kostnadseffektivitetsanalyse der kombinasjonen metformin, dapagliflozin og en DPP4-hemmer sammenliknes med kombinasjonen metformin, en DPP4-hemmer og placebo. Legemiddelverket mener det er basalinsulin som vil bli fortrenget og har derfor ikke vurdert denne. Analysens inputdata og metode er ikke validert og kan ikke brukes som referanse for fremtidige søknader. Det er kun kostnadsminimeringsanalysen som er vurdert og lagt til grunn i denne rapporten.

I den kostnadsminimeringsanalysen sammenlignes kombinasjonen av:

- metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer, med
- metformin + dapagliflozin + basal insulin

I kostnadsminimeringsanalysen er det kun inkludert direkte behandlingskostnader (legemiddelkostnader + forbruksmateriale). AstraZeneca har lagt til grunn et gjennomsnittlig forbruk av insulin på 0,50 IE per kg/dag. Legemiddelverket mener dette er et for høyt estimat, og har brukt både 0,40 IE og 0,47 IE per kg/dag i Legemiddelverkets egne kostnadsberegninger. Dette er i tråd med antatt forbruk av insulin brukt i aktuell klinisk studie og andre relevante metodevurderinger.

Basert på disse forutsetningene har Legemiddelverket kommet frem til følgende kostnadsestimat:

Tabell 7 Sammenligning av kostnader

	NOK (eks.mva.)		NOK (eks.mva.)
Sitagliptin per dag (100 mg per dag)	11,96	Sitagliptin per dag (100 mg per dag)	11,96
Insulatard penfill (0,40 IE per dag)+ forbruksmaterieell	12,09	Insulatard penfill (0,47 IE per dag)+ forbruksmaterieell	13,09
besparelse per dag	0,13		1,13
Besparelse per mnd	3,90		33,91
Besparelse per år	47,46		412,60

4.1 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av kombinasjonen metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen har metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer ikke dårligere effekt/bivirkningsprofil enn metformin + dapagliflozin + basal insulin, samtidig som det er en beskjeden kostnadsbesparelse med dagens legemiddelpriser. Den gunstige effekten på vekt er ikke inkludert i den økonomiske analysen, og dette er til ugunst av intervensjon.

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer er en kostnadseffektiv behandling for behandling av diabetes T2 for pasienter som trenger intensivering av behandlingen.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at preparatet får refusjon. En ser derfor på to scenarier:

- A) Forxiga får innvilget refusjon i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer
- B) Forxiga får ikke innvilget refusjon i kombinasjon med metformin og DPP4-hemmer.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom disse.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

AstraZeneca tar utgangspunkt i en populasjon på 16.000 pasienter som trenger intensivering av sin behandling (før insulin). Det estimerte pasientantallet aktuelle for kombinasjonen metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer er som vist i tabell 8 og tabell 9 under:

Tabell 8 Scenario A: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer over den neste femårs-perioden – dersom dapagliflozin refunderes.

Antall pasienter				
2017	2018	2019	2020	2021
500	1 500	2 500	3 500	4 500

Tabell 9 Scenario B: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer over den neste femårs-perioden – dersom dapagliflozin IKKE refunderes

Antall pasienter				
2017	2018	2019	2020	2021
200	225	250	275	300

Med disse forutsetningen er de estimerte budsjettene følge AstraZeneca sine beregninger som angitt i tabell 10 og tabell 11 under.

Tabell 10 Antall pasienter per legemiddel og legemiddelkostnader, scenario A: MED forhåndsgodkjent refusjon

Med forhåndsgodkjent refusjon					
Antall pasienter					
	2017	2018	2019	2020	2021
Forxiga + DPP4	500	1 500	2 500	3 500	4 500
SGLT2	16 223	18 009	19 794	21 580	23 365
GLP1	10 946	11 771	12 595	13 420	14 244
Insulin+DPP4	33 901	34 079	34 258	34 436	34 614
DPP4	48 178	50 915	53 652	56 388	59 125
Totalt	109 748	116 273	122 798	129 323	135 848
Utgifter					
	2017	2018	2019	2020	2021
Forxiga + DPP4	4 472 602	13 417 806	22 363 010	25 812 964	28 343 305
SGLT2	72 342 992	80 305 047	88 267 101	96 229 156	104 191 211
GLP1	122 317 901	131 531 414	140 744 927	149 958 439	159 171 952
Insulin+DPP4	264 290 812	265 680 442	267 070 072	241 426 408	224 043 036
DPP4	216 122 575	228 399 412	240 676 249	164 419 506	108 744 269
Totalt	679 546 883	719 334 121	759 121 359	677 846 474	624 493 772

Tabell 11 Antall pasienter per legemiddel og legemiddelkostnader, scenario B UTEN forhåndsgodkjent refusjon

Uten forhåndsgodkjent refusjon					
Antall pasienter					
	2017	2018	2019	2020	2021
Forxiga + DPP4	200	225	250	275	300
SGLT2	16 289	18 289	20 289	22 289	24 289
GLP1	11 000	12 000	13 000	14 000	15 000
Insulin+DPP4	34 000	34 500	35 000	35 500	36 000
DPP4	48 259	51 259	54 259	57 259	60 259
Totalt	109 748	116 273	122 798	129 323	135 848
Utgifter					
	2017	2018	2019	2020	2021
Forxiga + DPP4	1 789 041	2 012 671	2 236 301	2 028 161	1 889 554
SGLT2	72 637 305	81 555 876	90 474 448	99 393 019	108 311 591
GLP1	122 921 333	134 096 000	145 270 667	156 445 333	167 620 000
Insulin+DPP4	265 062 612	268 960 592	272 858 571	248 887 783	233 014 078
DPP4	216 485 934	229 943 690	243 401 445	166 958 480	110 829 952
Totalt	678 896 226	716 568 829	754 241 432	673 712 777	621 665 173

Tabell 12 Endring i legemiddelkostnader ved innvilgelse av den aktuelle forhåndsgodkjente refusjonen for dapagliflozin

Utgifter					
	2017	2018	2019	2020	2021
Forxiga + DPP4	2 683 561	11 405 135	20 126 709	23 784 803	26 453 751
SGLT2	- 294 313	- 1 250 830	- 2 207 346	- 3 163 863	- 4 120 380
GLP1	- 603 432	- 2 564 586	- 4 525 740	- 6 486 894	- 8 448 048
Insulin+DPP4	- 771 800	- 3 280 150	- 5 788 500	- 7 461 375	- 8 971 042
DPP4	- 363 359	- 1 544 277	- 2 725 195	- 2 538 974	- 2 085 683
Totalt	650 657	2 765 292	4 879 928	4 133 697	2 828 599

Tabell 13 Estimerte budsjettkonsekvenser ved innvilgelse av den aktuelle forhåndsgodkjente refusjonen for dapagliflozin

Budsjettkonsekvenser					
Differanse	650 657	2 765 292	4 879 928	4 133 697	2 828 599
Egenandel 10%	65 066	276 529	487 993	413 370	282 860
Budsjettkonsekvens	585 591	2 488 763	4 391 935	3 720 327	2 545 739

Legemiddelverket mener at AstraZeneca har antatt en urealistisk stor fortregning av GLP1-analoger. Legemiddelverket har ikke noe grunnlag for å estimere hva som vil være en realistisk størrelse på denne fortregningen. Som det vises i

tabell 12 over, vil imidlertid budsjettet maksimalt kunne øke med 8,4 millioner dersom denne markedsandelen er lavere enn antatt (uten noen fortregning av GLP-1 analoger som er høyst usannsynlig). Dette scenarioet gir en budsjettkonsekvens på om lag 11 millioner.

En eventuell innføring av trinnpris på sitagliptin vil redusere merutgiften utover det som er som er angitt over.

- *Konklusjon budsjettkonsekvenser*

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 2,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- Kriteriet for alvorlighet er oppfylt
- Kriteriet for langvarighet er oppfylt
- Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt
- Kriteriet for klinisk dokumentert effekt er oppfylt.

Refusjon innvilges. Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med kombinasjonen metformin + dapagliflozin + DPP4-hemmer oppfylder kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 01-11-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Saksutredere
Pilar Martin
Camilla Hjelm
Christina Sivertsen
Lilli Shi
Bjørn Oddvar Strøm

REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten Diabetes i Norge. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge---folkehelse-apper/>.
2. EMA. Preparatomtale Forxiga. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
3. Statens legemiddelverk. <https://legemiddelverket.no/>. Available from: <https://legemiddelverket.no/>.
4. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, et al. Randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(11):2009-17.
5. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(3):740-50.
6. Matthaai S, Catrinou D, Celiński A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, et al. Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(11):2018-24.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(1):140-9.
8. Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C, Rossi F. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(sup1):57-68.