

Smerud Medical Research Norway AS  
Postboks 81 Skøyen  
0212 OSLO

**Deres ref.:**                      **Dato:**                      **Vår ref.:**                      **Saksbehandler:**  
08.01.2019                      18/08247-10                      Leung Ming Yu

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 29-05-2018 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for kanagliflozin (Invokana) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er kanagliflozin (Invokana) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
T90	Diabetes type 2		232	E11	Diabetes mellitus type 2		232
<u>Vilkår:</u> 232 - Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.							

Vedtaket gjelder følgende varenummer: **547129, 129010, 135362 og 458746.**

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

### Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo  
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo  
post@legemiddelverket.no  
legemiddelverket.no

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

Tlf.: 22 89 77 00  
Kto.: 7694 05 00903  
Org.nr. 974 761 122

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Refusjonspris
547129	100 mg	30	329,20	456	456
129010	100 mg	90	942,12	1 237,50	1 237,50
135362	300 mg	30	329,20	456	456
458746	300 mg	90	942,12	1 237,50	1 237,50

Varenummer 458746 (300 mg stor pakning) er per i dag ikke tilgjengelig på det norske markedet. Forhåndsgodkjent refusjon med tilhørende refusjonspriser som angitt i tabellen over er betinget av at denne pakningen markedsføres i løpet av 2019.

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden (på AUP-nivå) for kanagliflozin (Invokana) ikke skal være høyere enn det laveste av maksimalpris, refusjonspris eller trinnpris for referansealternativet, i dette tilfellet dapagliflozin (Forxiga). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft **01-02-2019**. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

### **Begrunnelse**

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering, basert på en kostnadsminimeringsanalyse sendt inn av Smerud Medical Research International AS på vegne av Janssen-Cilag og Mundipharma (heretter omtalt som søker).

Kanagliflozin tilhører klassen natrium-glukose ko-transportør 2 (SGLT2)-hemmere. Disse senker blodsukkeret ved å redusere nyrenes reabsorpsjon av glukose, og dermed øke utskillelsen av glukose med urinen. Den kliniske effekten og sikkerheten av kanagliflozin i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin er vist i dobbeltblindede og randomiserte studier (1-3). Ingen av disse var direkte sammenlignende studier mellom kanagliflozin og empagliflozin.

### Effekt og sikkerhet

Søker har referert til tre indirekte sammenligninger (nettverksmeta-analyser, NMA) av Shyangdan et al. (4), Zaccardi et al. (5) og Evans et al. (6) for å vise lik effekt og sikkerhet mellom kanagliflozin og empagliflozin. Det er ikke oppgitt om det er foretatt et systematisk litteratursøk (SLR) for å finne relevante sammenlignende studier mellom kanagliflozin og empagliflozin med hensyn på relativ effekt og sikkerhet. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, ble det levert inn et SLR. Innsendt SLR omhandlet kun effekt; det ble ikke utført eksplisitt søk med hensyn på sikkerhet. Det var ikke begrunnet hvorfor kun de ovennevnte NMAene ble brukt i søknaden.

Det er kun Zaccardi et al. som sammenlignet sikkerhet (utfallsmål inkludert i studieseleksjonen: hypoglykemi, urinveisinfeksjon og genitale infeksjoner, diabetisk ketoacidose og benfraktur) i tillegg til effekt mellom kanagliflozin og empagliflozin. Resultater fra denne NMA viste jevnt over sammenlignbare effekter av kanagliflozin og dapagliflozin, bortsett fra følgende:



- kanagliflozin 100 og 300 mg økte risikoen for hypoglykemi versus placebo og dapagliflozin 10 mg
- kanagliflozin 300 mg hadde en større reduksjon i HbA1c (glykert hemoglobin, ofte kalt «langtidsblodsukker») enn de andre SGLT2-hemmerne

Det kan være flere årsaker til disse observerte forskjellene. De inkluderte studiene hadde ulike kombinasjoner av bakgrunns-/kombinasjonsbehandling (diett, fysisk aktivitet, metformin, sulfonylurea, pioglitazon, DDP4-hemmere,  $\alpha$ -glukosidasehemmere og insulin). Studien hadde også resultater som ble rapportert ved ulike studielengder (24 – 208 uker). Dermed må resultatene fra denne NMA tolkes med stor varsomhet. Resultater for diabetisk ketoacidose og benfraktur var ikke rapportert (pga. for få studier ifølge forfatterne, hhv. 3 og 9 studier).

Resultater fra Shyangdan et al. viste at SGLT2-hemmere i kombinasjon med metformin hadde en sammenlignbar effekt på HbA1c, vekttap og systolisk blodtrykk etter 24 ukers behandlingstid.

I NMA til Evans et al. ble SGLT2-hemmere i kombinasjon med metformin og sulfonylurea sammenlignet med hensyn på andelen pasienter som oppnådde HbA1c < 7 %. Det er ikke oppgitt i artikkelen verken dosering eller type sulfonylurea som ble brukt, og det er derfor stor usikkerhet rundt sammenlignbarheten. Evans et al. så kun på endepunktet HbA1c etter 24 uker. Andre endepunkter og sikkerhet var ikke en del av analysen. Studien ble sponset av Janssen-Cilag. Denne NMAen anses som mindre relevant for omsøkt refusjonsberettiget bruk.

I forbindelse med metodevurdering av empagliflozin (Jardiance), har Legemiddelverket tidligere vurdert at kanagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin er sammenlignbare med hensyn på bivirkningsprofilene (7). Det har i ettertid kommet nyere sikkerhetsdata. Blant annet er det blitt observert i pågående langtidsstudier av kanagliflozin hos pasienter med T2DM og kardiovaskulær sykdom (CVD) eller høy risiko for CVD, en økning i amputasjoner i underekstremiteter. Det er foreløpig ukjent om dette er en klasse-effekt eller om det kun gjelder for kanagliflozin. Dette er derfor beskrevet i preparatomtalen til alle SGLT2-hemmerne under avsnittet om advarsler og forsiktighetsregler. Andre bivirkninger som potensielt kan forekomme i ulik frekvens blant SGLT2-hemmerne er diabetisk ketoacidose, benfraktur og akutt nyresvikt. Resultater fra pågående langtidsstudier vil kunne danne grunnlag for en ny metodevurdering dersom det skulle vise seg at enkelte SGLT2-hemmere skiller seg ut fra andre.

#### Harmonisering av refusjonsberettiget bruk innen samme legemiddelgruppe

Det ble i 2017 gjort et arbeid for å harmonisere ordlyden med hensyn på refusjonsberettiget bruk for legemidler til behandling av diabetes type 2. I vedtak av 19.10.2017 (8) skriver Legemiddelverket blant annet: «... Legemiddelverket å forenkle og harmonisere refusjonsberettiget bruk. Legemiddelverket foreslår at refusjonsberettiget bruk settes likt for legemidler innen samme legemiddelgruppe, slik at hvis minst ett av legemidlene i gruppen er metodevurdert for en gitt bruk, så får alle legemidlene i gruppen lik refusjon...».

Dapagliflozin (Forxiga) er en annen SGLT2-hemmer som er tidligere metodevurdert. Legemiddelverket anser at dapagliflozin og kanagliflozin har sammenlignbar effekt og sikkerhet på nåværende tidspunkt. Resultater fra pågående langtidsstudier vil i framtiden kunne endre på dette forholdet.

På bakgrunn av avsnittene over, kan kanagliflozin innvilges forhåndsgodkjent refusjon med referanse til dapagliflozin (Forxiga).



Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

### **Klage**

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 22-05-2018

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 29-05-2018

Opphold i saksbehandlingstiden: 151 dager

Ferdig behandlet: 08-01-2019

Total saksbehandlingstid: 224 dager

Faktisk saksbehandlingstid: 73 dager

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.



Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Christina Sivertsen  
lagleder

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage

1. Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey K, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy plus +/- oral agents in type 2 diabetes. *DIABETOLOGIA*. 2012;55:S314-S5.
2. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;382(9896):941-50.
3. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582-92.
4. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2).
5. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(8):783-94.
6. Evans M, Achha S, Neslusan C. Cost of Glycemic Target Achievement with Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes in the UK. *Diabetes Therapy*. 2017;8(5):1175-85.
7. SI. VEDLEGG 1. LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV ITC. 2013 23 March.
8. SI. REFUSJONSVEDTAK OM ENDRING AV REFUSJONSVILKÅR OG REFUSJONSBERETTIGET BRUK. 2017.