

BOEHRINGER INGELHEIM NORWAY KS  
Postboks 405  
1373 Asker  
Norge

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	23.03.15	14/12630-4	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Randi Krontveit/Pilar Martín Vivaldi

## VEDLEGG 1. LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV ITC

### **Jardiance (empagliflozin) som tilleggsbehandling til metformin– vurdering av indirekte sammenlikning (ITC) mot dapagliflozin og kanagliflozin**

I mangel av direkte sammenlikninger mellom empagliflozin og kanagliflozin eller dapagliflozin sammen med metformin og/eller sulfonylurea (SU), er det gjort ITC via to felles komparatorer:

Placebo + metformin (PBO+MET) og SU + MET

for å påvise non-inferiority for empagliflozin versus dapagliflozin og kanagliflozin i kombinasjon med andre perorale antidiabetika.

Dette for å begrunne at effekt og bivirkningsprofil mellom dapagliflozin (som refunderes p.t. via blåreseptordning) og empagliflozin er sammenliknbare og danner grunnlag til en kostnadsminimerings analyse.

Under følger kort beskrivelse/vurdering.

Litteratursøket er gjort i flere trinn og er beskrevet på en god måte. Det ble inkludert 3 empagliflozin studier, 4 dapagliflozin studier og 3 kanagliflozin studier med to felles referansearmene: PBO+MET og SU+MET

Det er brukt to ulike SU med ulike dosering, noe som må tas hensyn til i tolkning av resultater for ITC via SU+MET noe søker selv også fremhever. Det er beskrevet en grundig vurdering av studiene med hensyn på randomisering, blinding, oppfølgingstid, håndtering av manglende data for å minimere bias

Pasientkarakteristika for studier med PBO +MET som felles komparator viser sammenliknbare pasientpopulasjoner med hensyn på alder, BMI, kjønnsfordeling og varighet av sykdommen, samt dosering. Det var noe lavere baseline HbA1c i en dapagliflozin studie (CT-012), og det er gjort sensitivitets analyse for dette.

*Konklusjon: Sammenliknbare og egnede deltagere for ITC.*

Pasientkarakteristika for studier med SU+MET som felles komparator viser sammenliknbare populasjoner med hensyn på alder, BMI og kjønnsfordeling, mens varighet av sykdommen er vesentlig kortere i empagliflozin studiene. I SU+MET studiene er det brukt ulike SUs, og dette kan introdusere bias. I tillegg er det noe ulike dosering av SU

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

Statens legemiddelverk  
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo  
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00  
Fax: 22 89 77 99

[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)  
[post@legemiddelverket.no](mailto:post@legemiddelverket.no)

Kto. 7694 05 00903  
Org.nr. 974 761 122

*Konklusjon:*

*Sammenliknbare og egnede deltagere for ITC, men kunne gjort sensitivitetsanalyse for varighet. Nå er det analyser med PBO +MET som legges til grunn og dermed kan dette aksepteres.*

*SU+MET indirekte sammenlikning er beheftet med stort heterogenitet pga ulik doseringsregime for SU og at ulike SU er anvendt og resultatene, spesielt bivirkningene i form av hypoglykemier, bør tolkes med varsomhet*

Statistisk metode for indirekte sammenlikninger er gjort ved frekventist random effekts analyser med rapportering av variasjon (heterogenitet) for følgende sammenlikninger

1. EMPA+MET vs. DAPA+MET via PBO+MET
2. EMPA+MET vs. DAPA+MET via SU+MET
3. EMPA+MET vs. CANA+MET via PBO+MET
4. EMPA+MET vs. CANA+MET via SU+MET

Primære utfallsmål er endring i HbA1c fra baseline og andel pasienter med HbA1c < 7 %. Sekundære er endring i fastende plasma glukose (FPG), kroppsvekt (BW), andel med adverse events (AE), andel som slutter på grunn av AE, andel alvorlige AE (SAE), spesielle AE er andel med hypoglykemi, UTI eller genital infeksjon. Non-inferiority margin for endring i HbA1c er 0,4 % for øvre grense av konfidensintervall. Anvendt analysemetodikk og utfallsmålene som er brukt i analysene anses som relevante for aktuell problemstilling. Analysene er stratifisert på 12, 24 og mer enn 50 uker og dette vil minimere risiko for bias som følge av ulik oppfølgingstid.

Resultatene viser at for endring i HbA1c er empagliflozin non-inferior med dapagliflozin og kanagliflozin for alle utfall og doser og alle komparatorer. Vurderingen av resultatene er tilfredsstillende og det er vurderinger av kilder til bias (se under). Det er gjort sensitivitetsanalyse med og uten to dapagliflozin +PBO (CT-012 og CT-014) siden disse hadde pasienter med hhv. lavere og høyere gjennomsnitt HbA1c.

For de sekundære utfallsmål er andel med HbA1c < 7 % vises empagliflozin numerisk eller statistisk bedre enn dapagliflozin og kanagliflozin. Diskuterer mulig bias ved lengre follow-up for dapagliflozin (12 vs. 16 uker,) men for dette utfallet vil lengre follow-up være gunstig og derfor favorisere dapagliflozin, og det ansees således som et konservativt estimat. For endring i FPG vises empagliflozin statistisk bedre enn dapagliflozin, kanagliflozin numerisk/statistisk bedre enn empagliflozin avhengig av dose og tidspunkt. Det diskuteres om dette skyldes forskjeller i baseline risiko, dvs. høyere baseline FPG i kanagliflozin studien. For endring i BW: dapagliflozin og kanagliflozin numerisk bedre enn empagliflozin.

Når det gjelder sikkerhet er det vurdert relevante utfall. Det er imidlertid stor variasjon i rapportering og tidspunkt som gjør indirekte sammenlikning usikker. Konkluderer med at analysene støtter non-inferiority for empagliflozin vs. kanagliflozin og dapagliflozin. Dette er belyst og diskutert. AE er numerisk i favør av empagliflozin vs. dapagliflozin, mens mot dapagliflozin omtrent likt. Avsluttet behandling på grunn en uønsket hendelse er numerisk i favør empagliflozin mot dapagliflozin. For sammenlikning mot kanagliflozin er det målt på ulike tidspunkt og må tolkes med varsomhet. Resultatene varierer. For SAE er det samme

problemet som ovenfor med tidspunkt. Numerisk favør empagliflozin mot dapagliflozin og kanagliflozin. For hypoglykemi er det ulikheter i hva som er rapportert og spesifisering, slik at resultater må tolkes med varsomhet. Numerisk favør dapagliflozin, mens ikke mulig å se på vs. kanagliflozin på grunn av design. Når det gjelder forekomst av genitale infeksjoner er det ulikheter i rapportering/klassifisering og resultater må tolkes med varsomhet. Numerisk i favør dapagliflozin. For UTI vises det stor variasjon avhengig av dose og tidspunkt, men mot dapagliflozin numerisk favør empagliflozin. I sammenlikning mot kanagliflozin er det i favør kanagliflozin på tidlig tidspunkt (12 uker) og favør empagliflozin på senere tidspunkt (24/26 uker).

#### ***Utvidet sikkerhetsvurdering, komparativt***

Det foreligger lite langtids sikkerhetsdata.

For empagliflozin er dette vurdert i to store datasett (SAF-5 og SAF-3) samt en metaanalyse over kardiovaskulær risiko. Det konkluderes med at empagliflozin (10 og 25 mg) har liknende sikkerhetsprofil som komparatorarmene (PBO, MET, SU), men høyere forekomst av UTI (kvinner) og genitale infeksjoner (begge kjønn, men mest uttalt hos kvinner).

For dapagliflozin konkluderes det med at det er tilfredsstillende sikkerhetsprofil, men usikkerhet rundt økt forekomst av blærekreft og risiko for bentap med osteoporose. Basert på fase IIb og III studier samt en metaanalyse over kardiovaskulære eventer og RADAR assessment og Vasilakou 2013.

kanagliflozin: RADAR assessment og Vasilakou 2013. Ut fra dette tilfredsstillende.

#### ***Konklusjon indirekte sammenlikning***

*Konklusjoner er i overensstemmelse med resultater. Det er gjort nødvendige sensitivitetsanalyser og forbehold. Dette er godt nok for en kostnads-minimeringsanalyse for omsøkt refusjon. Når det gjelder sammenlikning i kombinasjon med SU, må resultatene tolkes med varsomhet. Legemiddelverket mener at antall hypoglykemier kan være overdrevet grunnet forskjellig bruk av SU og doseringer. Allikevel finner Legemiddelverket at det, i tråd med publiserte artikler, foreligger en klasseeffekt felles for SU- ene og at det er bivirkningsprofilen som det kan skilles imellom. I Norge finnes det kun en markedsført SU og Legemiddelverket antar at dosering av SU i norsk klinisk praksis tilpasses etter pasientenes behov for å minimere uønskede bivirkninger. Legemiddelverket forutsetter at effekten av empagliflozin, sammenlignet med dapagliflozin er tilsvarende og danner grunnlag for en kostnadsminimerings analyse.*

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Randi Krontveit  
Pilar Martín Vivaldi  
Saksbehandlere

Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet

Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref

Helseøkonomiforvaltningen (HELFO)