

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Dapagliflozin (Forxiga) til behandling av diabetes mellitus type 2 (T2DM) hos barn og ungdom 10 år og eldre.

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (16).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A10BK01  
Virkestoffnavn:  
Dapagliflozin  
Handelsnavn: Forxiga  
Legemiddelform: Tablett,  
filmdrasjert  
MT-søker/innehaver:  
AstraZeneca AB (5)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*
- #### 1.4 Tag (merknad)
- Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Endokrine sykdommer

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

- #### Metodevurderinger
- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering  
Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
Kommentar:
- Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Folkehelseinstituttet 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. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### 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 (1).

Det er estimert at 316 000–345 000 personer lever med diabetes i dag, hvorav omkring 60 000 har udiagnostisert diabetes. Type 2-diabetes er anslått å utgjøre ca. 90% (2). I Norge får 22-26 av 100.000 barn diabetes hvert år. Diabetes type 1 utgjør mer enn 99 % av tilfellene hos barn (3).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av diabetes, sist oppdatert april 2020 (4). Dersom livsstiltiltak ikke er tilstrekkelig, tilpasses intensivt blodsukkersenkende legemiddelbehandling 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 (1, 4). Metformin anbefales som førstevalg ved oppstart av blodsukkersenkende legemiddelbehandling av type 2-diabetes. Ved utilstrekkelig blodsukkersenkende effekt av metformin alene eller når metformin ikke kan brukes, foreslås individuelt tilpasset behandling med andre blodsukkersenkende legemidler. For de fleste pasienter foreslås som andrevalg (ikke i prioritert rekkefølge): sulfonylurea, DPP-4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog, basalinsulin. I tillegg til dapagliflozin, finnes det per i dag flere andre SGLT2-hemmere godkjent til behandling av T2DM på det norske markedet (empagliflozin, ertugliflozin, kanagliflozin) (4).

### Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en hemmer av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2) som finnes i nyrene, og virker slik at nyrenes reabsorpsjon av glukose reduseres. Dapagliflozin øker derfor tilførselen av natrium til distale tubuli noe som trolig øker tubuloglomerulær feedback og senker intraglomerulært trykk (5).

### Tidligere godkjent indikasjon

#### Diabetes mellitus type 2

Forxiga er indisert til voksne til behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2, som tillegg til diett og fysisk aktivitet - som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse. - som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2.

#### Diabetes mellitus type 1

Forxiga er indisert til voksne for behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 1, som tillegg til insulin hos pasienter med BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, når insulin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling.

#### Hjertesvikt

Forxiga/ er indisert til voksne for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejectivesjonsfraksjon (5).

### Mulig indikasjon

Dapagliflozin har allerede markedsføringstillatelse i Norge og EU for behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert T2DM. Den aktuelle indikasjonsutvidelsen gjelder for barn og ungdom 10 år og eldre med T2DM (16).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
  - Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
  - Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater	
Barn, ungdom og voksne 10 - 24 år med T2DM N=72	Dapafliflozin 10 mg	Placebo	Endring fra baseline i HbA1c	<a href="#">NCT02725593</a> Fase 3 RCT	Studien ble avsluttet april 2020	
Barn og ungdom 10 - 18 år med T2DM N=243 (estimert)	Dapagliflozin 5 og 10 mg	Saxagliptin 2,5 og 5 mg	Placebo	Endring fra baseline i HbA1c	<a href="#">NCT03199053</a> Fase 3 RCT	Studien forventes avsluttet august 2023

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante metodevurderinger hvor dapagliflozin er brukt i behandling av barn identifisert. - Vi har identifisert flere norske metodevurderinger av dapagliflozin til en voksen T2DM populasjon (6).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante systematiske oversikter eller metodevurderinger hvor dapagliflozin er brukt i behandling av barn identifisert. - Vi har identifisert flere systematiske oversikter eller metodevurderinger av dapagliflozin til en voksen T2DM-populasjon (7, 8, 9, 10, 11).
Metodevarsel	- Ingen relevante metodevarsler hvor dapagliflozin er brukt i behandling av barn identifisert. - Det foreligger minst ett relevant metodevarsel om dapagliflozin til en voksen T2DM populasjon (12). - Det foreligger minst ett relevant metodevarsel med et annet virkestoff (13, 14). - Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel, men for en annen indikasjon (15).

### 4. Referanser

- Diabetes mellitus (T3.1). *Norsk legemiddelhandbok*. [Oppdatert oktober 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T3.1>
- <https://tidsskriftet.no/2020/11/kronikk/hvor-mange-har-diabetes-i-norge-i-2020>
- Diabetes mellitus hos barn, NEL [oppdatert 22.03.2019]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/pediatri/tilstander-og-sykdommer/endokrinologi/diabetes-mellitus-hos-barn/>
- Diabetes. Nasjonal faglig retningslinje. *Helsedirektoratet*. [Oppdatert: april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
- Preparatomtale Forxiga: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_no.pdf)
- <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/metodevurderingsrapporter-f>
- Hu S, Deng X, Ma Y, Li Z, Wang Y, Wang Y. *Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin Versus Saxagliptin Treatment as Monotherapy or Combination Therapy as Add-on to Metformin for Treating Type 2 Diabetes Mellitus*. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020 Aug 12. doi: 10.1007/s40258-020-00603-7.
- Zilli RW, Rached CDA, Silva FPD, Baena RC. *Long-term efficacy of gliflozins versus gliptins for Type 2 Diabetes after metformin failure: a systematic review and network meta-analysis*. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66(4):458-465.
- Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, Clark AL, Fröhlich H, Frankenstein L. *Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. *Heart Fail Rev*. 2020 Apr 20. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8.
- Zhuang Y, Song J, Ying M, Li M. *Efficacy and safety of dapagliflozin plus saxagliptin vs monotherapy as added to metformin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(30):e21409.

11. Wei XB, Wei W, Ding LL, Liu SY. [Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiovascular mortality and kidney outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analysis of large randomized trials](#). Prim Care Diabetes. 2020 Sep 7:S1751-9918(20)30253-9.
12. Dapagliflozin, Helsebiblioteket. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/sok/mednytt?q=dapagliflozin>
13. Liraglutid (Victoza®) til behandling av diabetes mellitus type 2 hos barn og ungdom 10 år og eldre, Helsebiblioteket. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/liraglutid-victoza-til-behandling-av-diabetes-mellitus-type-2-hos-barn-og-ungdom-10-ar-og-eldre>
14. Insulin glargin (Toujeo) til behandling av diabetes mellitus hos barn og ungdom fra 6 år og oppover, Helsebiblioteket. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/sok/mednytt?q=toujeo>
15. Dapagliflozin, Specialist Pharmacy Service (SPS) [oppdatert 05.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dapagliflozin/>
16. Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Minutes for the meeting on 25-29 january 2021, European Medicines Agency [oppdatert 04.03.21]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-25-29-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-25-29-january-2021_en.pdf)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden