

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Jardiance (empagliflozin)

Godkänd indikation

Diabetes mellitus typ 2

Behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämpligt på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

Hjärtsvikt

Behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Utvärderad indikation

Hjärtsvikt

Behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Jardiance 10 mg
Aktiv substans	Empagliflozin
ATC-kod	A10BK03
Beredningsform	Filmtabletter
Företag	Boehringer Ingelheim AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-01-19
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion
Relevant jämförelsealternativ	Forxiga 10 mg
Antal patienter i Sverige	Cirka 125 000 patienter med symtomgivande hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion vilket baseras på två procents prevalens av symtomgivande hjärtsvikt (Socialstyrelsen) där cirka 50 procent har nedsatt ejektionsfraktion [1]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----- -----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 370 miljoner kronor AUP de senaste 12 månaderna ¹ (TLV:s uppskattning)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Jardiance	10 mg	30 tabletter	397,55	451,75
Jardiance	10 mg	90 tabletter	1192,66	1262,76

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Jien Long (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1786/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹ Avser ATC-koderna A10BK01 – A10BK04 hämtat från Concise

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast vid: 1) typ 2-diabetes som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt och 2) hjärtsvikt för patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling med RAAS-blockad, betablockad och MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Jardiance (empagliflozin) finns i styrkorna 10 och 25 mg och är sedan tidigare godkänt för behandling av diabetes typ 2. Styrkorna 10 och 25 mg har sedan tidigare begränsad subvention för diabetes typ 2 endast som tillägg till metformin eller när metformin inte är lämpligt. Jardiance godkändes den 17 juni 2021 även för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion och företaget ansöker nu om att styrkan 10 mg ska vara subventionerad även för denna indikation.
- Vid hjärtsvikt förmår hjärtat inte pumpa tillräckligt med blod ut i kroppen. Tillståndet kan ha olika bakomliggande orsaker men utvecklas oftast gradvis och kan ha funnits länge innan tydliga symtom uppkommer. Det finns också tillstånd där hjärtsvikt uppkommer akut, som till exempel efter hjärtinfarkt. Hjärtsvikt drabbar cirka två procent av befolkningen. Hos personer över 80 år är förekomsten cirka tio procent.
- Det verksamma ämnet i Jardiance är empagliflozin vilket är en så kallad SGLT2-hämmare. Hämning av proteinet SGLT2 medför bland annat minskat blodglukos, ökad urinutsöndring, minskat tryck i njurarnas kapillärer, minskad volymöverbelastning och minskat blodtryck.
- TLV bedömer att Forxiga är relevant jämförelsealternativ till Jardiance. Skälet till bedömningen är att Forxiga har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Jardiance samt ingår i läkemedelsförmånerna.
- Företaget har i den aktuella ansökan inkommit med en indirekt jämförelse mellan empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga). TLV bedömer att företagets indirekta jämförelse visar att den kliniska effekten av empagliflozin och dapagliflozin är jämförbar avseende hjärtsviktsindikationen.
- Jardiance 10 mg finns i två förpackningsstorlekar: 30 tabletter och 90 tabletter. Ansökt pris för förpackningarna är 451,75 kronor AUP (30 tabletter) och 1 262,76 kronor AUP (90 tabletter).
- Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och Forxiga gör TLV en kostnadsjämförelse som baseras på läkemedelskostnad per dag.
- I TLV:s kostnadsjämförelse är läkemedelskostnaden för Jardiance 15,06 kronor per dag respektive 14,03 kronor per dag för förpackningsstorlekarna 30 respektive 90 tabletter, vilket ska jämföras med Forxiga som har samma kostnad per dag.
- Det relevanta jämförelsealternativet Forxiga subventioneras endast för patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling

med RAAS-blockad, betablockad och MRA², eller utan MRA när MRA inte är lämpligt. Då företaget endast har kommit in med underlag för en jämförelse mellan Jardiance och Forxiga och dessa bedöms vara jämförbara med avseende på både effekt och kostnader ska subventionen för Jardiance förenas med samma villkor som Forxiga.

- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast vid: 1) typ 2-diabetes som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt och 2) hjärtsvikt för patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling med RAAS-blockad, betablockad och MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

² Aldosteronreceptorantagonister som även kallas mineralkortikoidreceptorantagonister

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	7
2	Medicinskt underlag	7
2.1	Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion	7
2.2	Läkemedlet.....	8
2.3	Behandling	8
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	10
3	Hälsoekonomi	14
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
3.2	Budgetpåverkan.....	15
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	15
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	15
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	15
5	Regler och praxis.....	17
5.1	Den etiska plattformen	17
5.2	Författningstext m.m.	17
6	Sammanvägning	17
7	Referenser.....	19
	Bilagor.....	20
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	20

1 Bakgrund

Jardiance (empagliflozin) finns i styrkorna 10 och 25 mg och är sedan tidigare godkänt för behandling av diabetes typ 2. Styrkorna 10 och 25 mg har sedan tidigare begränsad subvention för diabetes typ 2 endast som tillägg till metformin eller när metformin inte är lämpligt.

Den 17 juni 2021 godkändes Jardiance även för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. Företaget ansöker nu om att styrkan 10 mg ska vara subventionerad även för denna indikation.

Forxiga 10 mg (dapagliflozin) har sedan april 2021 ingått i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för indikationen hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

2 Medicinskt underlag

2.1 Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion

Om inget anges är nedanstående text hämtad från Socialstyrelsens nationella riktlinjer – Utvärdering 2015 Hjärtsjukvård Indikatorer och underlag för bedömning [2].

Vid hjärtsvikt orkar hjärtat inte pumpa tillräckligt med blod ut i kroppen. Hjärtsvikt är ofta kopplat till annan hjärtsjukdom så som kärlkramp eller hjärtinfarkt. De vanligaste symtomen är andfåddhet, trötthet och vätskeansamling i kroppen, så kallat ödem. Tillståndet utvecklas oftast gradvis och kan ha funnits länge innan tydliga symtom uppkommer. Det finns också tillstånd där hjärtsvikt uppkommer akut, som till exempel efter hjärtinfarkt. Man brukar dela upp hjärtinfarkt beroende på i vilken grad hjärtats pumpförmåga är nedsatt. När volymen som pumpas ut (ejektionsfraktion) överstiger 50 procent av vänsterkammarens maximala fyllnadsvolym kallas det ”bevarad ejektionsfraktion” (förkortas på engelska *HFpEF*³) medan en ejektionsfraktion under 40 eller 35 procent kallas ”nedsatt” (förkortas på engelska *HFrEF*⁴) [3]. Utifrån svårighetsgraden kan hjärtsvikt delas in i fyra funktionsklasser enligt NYHA (New York Heart Association) beroende på patientens grad av symtom vid fysisk ansträngning (se Tabell 1).

Tabell 1 Definition av New York Heart Associations funktionsklasser [4]

NYHA klass	Definition
I	Ingen begränsning i aktivitetsgrad. Fysisk ansträngning ger ingen onormal trötthet, hjärtklappning eller andfåddhet.
II	Lätt begränsning i fysisk aktivitet. Inga besvär i vila, men måttlig ansträngning ger betydande symtom (trötthet, hjärtklappning och/eller andfåddhet)
III	Betydande begränsning i fysisk aktivitet. Inga besvär i vila, men även lätt ansträngning (till exempel gång i lätt uppförbacke eller av- och påklädning) ger symtom.
IV	Symtom i vila som ökar vid minsta aktivitet. Patienten är oftast stillasittande eller liggande till följd av sin sjukdom.

Försämrat blodflöde vid hjärtsvikt påverkar även andra organ i kroppen. Långvarig och svår hjärtsvikt påverkar hjärnans och skelettmuskulaturens funktioner med ökad trötthet och nedsatt livskvalitet som följd. Även andra organfunktioner, såsom njurfunktionen, påverkas av hjärtsvikt. Upprepat behov av sjukhusvård är vanligt. Långvarig och svår sjukdom kan leda till multiorgansvikt.

Hjärtsvikt drabbar cirka två procent av befolkningen. Hos personer över 80 år är förekomsten cirka tio procent. I Sverige finns ungefär 250 000 personer med symptomgivande hjärtsvikt, många av dessa vårdas inom slutenvården vid upprepade tillfällen. Prognosen vid hjärtsvikt är allvarlig och årligen dör cirka 3 000 patienter av hjärtsvikt i Sverige [5].

³ HFpEF är en förkortning av engelskans Heart Failure preserved Ejection Fraction

⁴ HFrEF är en förkortning av engelskans Heart Failure reduced Ejection Fraction

2.2 Läkemedlet

Det verksamma ämnet i Jardiance är empagliflozin. Jardiance finns i styrkorna 10 och 25 mg där styrkorna 10 och 25 mg enligt produktresumén rekommenderas för behandling av typ 2-diabetes och styrkan 10 mg rekommenderas för behandling av hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. Indikationsutvidgningen till behandling av hjärtsvikt godkändes den 17 juni 2021.

2.2.1 Indikation

Jardiance är avsett för:

Diabetes mellitus typ 2

Behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämpligt på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

Hjärtsvikt

Behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

2.2.2 Verkningsmekanism

Empagliflozin hämmar proteinet SGLT2 vilket leder till minskad återresorption av glukos och natrium i njuren vilket leder till minskat blodglukos, ökad urinutsöndring och minskat tryck i njurarnas kapillärer. Effekten inkluderar även minskat blodtryck och minskad volymöverbelastning vilket kan ha gynnsamma kardiella effekter. Vidare inkluderar effekterna ökad andel röda blodkroppar i blodet, så kallad hematokritnivå, och minskad kroppsvikt. De kardiella fördelarna med empagliflozin är inte enbart beroende av den blodglukossänkande effekten och är inte begränsade till patienter med diabetes.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen för Jardiance är 10 mg empagliflozin (en tablett) en gång dagligen. Tabletten kan tas med eller utan mat, och sväljes hel med vatten.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen kom ut med uppdaterade nationella riktlinjer för hjärtsjukvård år 2015 vilka uppdaterades år 2018 [2]. Riktlinjerna anger angående hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion att basbehandlingen med läkemedel omfattar ACE-hämmare (ACEI) eller angiotensinreceptor-antagonister (ARB), betablockerare (BB) och diuretika vid behov. Mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA) och sinusnodhämmare (ivabradin) kan användas som tillägg till basbehandlingen.

Nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer, LOK, har i samråd med Nationellt programområde, NPO, för hjärt- och kärlsjukdomar tagit fram riktlinjer för behandling av hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (HFrEF) i juni 2021 [6]. Vid HFrEF ges i första hand ACEI alternativt ARB, i båda fallen tillsammans med BB. ACEI/ARB och BB upptitreras till måldos eller högsta tolerabla dos och diuretika vid behov. För dem med kvarstående symptom kan flera tillägg eller åtgärder väljas:

1. MRA som spironolakton eller eplerenon kan ges som tillägg till de som inte har någon hyperkalemi.
2. SGLT-2-hämmare som dapagliflozin (Forxiga) kan ges som tillägg till såväl de som inte har diabetes som de som har typ 2-diabetes. Vid typ 1-diabetes krävs samråd med endokrinolog för att inte riskera allvarliga biverkningar.

3. ARNI (angiotensinreceptorblockerare i kombination med neprilysininhibitor) som Entresto kan ersätta ACEI/ARB hos de som kan tänkas tolerera viss ytterligare blodtryckssänkning.

LOK rekommenderar är att man i första hand överväger tilläggen 1 och/eller 2 och först därefter åtgärd 3. Men alla tillägg eller åtgärder går att kombinera med varandra utifrån den enskilde patientens behov.

Styrgruppen för Nationellt system för kunskapsstyrning, SKS, publicerade "Vårdförlopp Hjärtsvikt – nydebuterad" i februari 2021 där man hade samma rekommendationer som LOK för patienter med HFrEF [7].

Svenska kardiologföreningen, SvKF, som även är en del av den europeiska kardiologföreningen, har tagit fram ett konsensusdokument tillsammans med Svensk förening för Diabetologi avseende användning av SGLT-2 hämmare och GLP-1RA hos patienter med förhöjd risk för kardiovaskulär händelse [8]. I dokumentet rekommenderar man att till patienter med typ 2 diabetes och hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion bör behandling med SGLT-2 hämmare primärt övervägas, oavsett HbA1c-nivå.

Europeiska kardiologföreningen (*European Society of Cardiology, ESC*) kom ut med uppdaterade riktlinjer för behandling av akut och kronisk hjärtsvikt i augusti 2021 [9]. Riktlinjerna anger att första linjens behandling för hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF) utgörs av ACEI/ARNI, BB, MRA och SGLT2-hämmare. Triaden av ACEI/ARNI, BB och MRA rekommenderas som basbehandling av hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion, såvida läkemedlen inte är kontraindicerade eller ger upphov till biverkningar som inte tolereras. Dessa läkemedel har visats förbättra överlevnaden, minska risken för sjukhusinläggningar och minska symtom hos patienter med HFrEF. SGLT2-hämmare (dapagliflozin och empagliflozin) som tilläggsbehandling till ACEI/ARNI, BB och MRA har visats minska risken för kardiovaskulär död och förvärrad hjärtsvikt hos patienter med HFrEF. Behandling med dapagliflozin eller empagliflozin rekommenderas för alla patienter med HFrEF som redan behandlats med en ACEI/ARNI, BB och MRA oavsett om de har diabetes eller inte.

De amerikanska behandlingsrekommendationerna för hjärtsvikt från specialistföreningen *American College of Cardiology* uppdaterades i februari 2021 [10]. I dessa rekommendationer är betablockerare i kombination med ARNI, ACEI eller ARB första linjens behandling medan tillägg av SGLT2-hämmare ligger i andra linjen på samma nivå som till exempel MRA och diuretika.

TLV bedömer att det i nuläget är oklart hur de nya europeiska riktlinjerna kommer att implementeras gällande SGLT2-hämmares placering i behandlingstrappan och ger dem därför ingen avgörande betydelse för denna utredning.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Vid användning som tillägg till standardbehandling av kronisk symtomatisk HFrEF (ACE-hämmare eller ARB, betablockerare samt MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt) anser företaget att Forxiga (dapagliflozin) är det mest relevanta jämförelsealternativet till Jardiance, eftersom de tillhör samma läkemedelsklass och Forxiga redan är subventionerat för aktuell indikation. Företaget har endast kommit in med underlag för jämförelse mellan Jardiance och Forxiga.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Forxiga är relevant jämförelsealternativ till Jardiance. Skälet till bedömningen är att Forxiga har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Jardiance samt ingår i läkemedelsförmånerna.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
EMPEROR REDUCED 2020 [11]	Dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad studie för att utvärdera effekt avseende förvärring av hjärtsvikt och kardiovaskulär död. Studiebehandling: 10 mg empagliflozin en gång per dag (som tillägg till stabil basbehandling) Primärtutfallsmått: tid till första episoden av (a) kardiovaskulär död, (b) sjukhusinläggning pga. hjärtsvikt.	Placebo (basbehandling)	N=3730 Patienter med HFrEF (LVEF ≤40%), NYHA II-IV och stabil hjärtsviktsbehandling.	Empagliflozin gav en signifikant riskminskning jämfört med placebo avseende det primära utfallsmåttet kardiovaskulär död eller förvärring av hjärtsvikt.

Metod

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från produktresumén för Jardiance.

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (EMPEROR-Reduced) genomfördes på 3 730 patienter med kronisk hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] II-IV) och nedsatt ejektionsfraktion (LVEF ≤40 %) för att utvärdera effekt och säkerhet för empagliflozin 10 mg en gång dagligen som tillägg till standardbehandling vid hjärtsvikt. Primärt effektmått var tid till fastställd första händelse av antingen kardiovaskulär (CV) död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt (HHF). Förekomst av fastställd HHF (första och återkommande) och förändringen av eGFR (CKD EPI)_{cr} från baslinjen över tid, inkluderades i den bekräftande testningen. Hjärtsviktsbehandling vid baslinjen inkluderade ACE-hämmare/ angiotensinreceptorblockerare (ARB)/ angiotensinreceptorneprilysininhämmare (ARNI) (88,3 %), betablockerare (94,7 %), mineralokortikoidreceptorantagonister (MRA) (71,3 %) och diuretika (95,0 %).

Totalt 1 863 patienter randomiserades till empagliflozin 10 mg (placebo: 1 867) och följdes under en medianperiod på 15,7 månader. Alla patienter i studien fick basbehandling. Studiepopulationen bestod av 76,1 % män och 23,9 % kvinnor med en genomsnittlig ålder på 66,8 år (intervall: 25–94 år), 26,8 % var 75 år eller äldre. 70,5 % av studiepopulationen var vita, 18,0 % var asiater och 6,9 % svarta/afroamerikaner. Vid randomiseringen var 75,1 % av patienterna i NYHA-klass II, 24,4 % klass III och 0,5 % klass IV. Genomsnittlig LVEF var 27,5 %.

Resultat

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från produktresumén för Jardiance.

Empagliflozin var signifikant bättre än placebo gällande minskning av risken för det primära sammansatta effektmåttet, kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Empagliflozin gav även en signifikant minskning av risken för förekomst av HHF (första och återkommande) och minskade signifikant graden av eGFR-försämring över tid (tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekt för det primära sammansatta effektmåttet, dess komponenter och de två viktigaste sekundära effektmåtten i den förspecificerade bekräftande testningen

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1867	1863
Tid till första händelse av CV-död eller HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)*		0,75 (0,65, 0,86)
p-värde för överlägsenhet		<0,0001
CV-död, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,92 (0,75, 1,12)
HHF (första och återkommande), N händelser	533	388
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)*		0,70 (0,58, 0,85)
p-värde		0,0003
Försämringsgrad av eGFR (CKD EPI)cr, (ml/min/1,73m ² /år)	-2,28	-0,55
Behandlingskillnad kontra placebo (95 % KI)		1,73 (1,10, 2,37)
p-värde		p<0,0001

CV = kardiovaskulär, HHF = sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, eGFR = uppskattad glomerulär filtrations-hastighet, CKD EPI = Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation * CV-död och HHF-händelser fastställdes av en oberoende klinisk händelsekommitté och analyserades på basis av randomiserad grupp.

Resultaten för det primära sammansatta effektmåttet var generellt sett överensstämmande med en risikkvot (HR) under 1 för alla förspecificerade undergrupper, inklusive patienter med hjärtsvikt, med eller utan diabetes mellitus typ 2 och med eller utan nedsatt njurfunktion (ned till eGFR 20 ml/min/1,73 m²). Behandling med empagliflozin 10 mg minskade signifikant försämringsgraden av eGFR (tabell 3) och effekten var konsekvent för alla förspecificerade undergrupper. Patienter behandlade med empagliflozin uppvisade en initial sänkning av eGFR som återgick till baslinjevärdena efter avslutad behandling, vilket stödjer att hemodynamiska förändringar har betydelse för empagliflozins akuta effekter på eGFR.

Biverkningar

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från produktresumén för Jardiance.

Hjärtsvikt

EMPEROR-Reduced-studien inkluderade 3 730 patienter med hjärtsvikt och nedsatt ejektionsfraktion som fick behandling med empagliflozin 10 mg eller placebo. Cirka hälften av patienterna hade diabetes mellitus typ 2. Den vanligaste biverkningen var volymförlust (empagliflozin 10 mg: 10,6 %, placebo: 9,9 %). Allvarlig hypoglykemi (händelser som kräver behandling) observerades endast hos patienter med diabetes mellitus. Den totala säkerhetsprofilen för empagliflozin var generellt konsekvent för de studerade indikationerna. Inga nya biverkningar identifierades i hjärtsviktsstudien EMPEROR-Reduced.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att empagliflozin, som tilläggsbehandling till övrig hjärtsviktsbehandling, har bättre effekt än inget tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling (placebo) avseende att minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av förvärrad hjärtsvikt.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från företagens ansökan för Jardiance.

Det saknas direkt jämförande studier som inkluderar både empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga) och företaget har därför kommit in med en indirekt jämförelse för att påvisa den relativa effekten när dessa läkemedel används som tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling [12]. Jämförelsen baseras på studierna EMPEROR-Reduced och DAPA-HF [13]. Den typ av indirekt jämförelse som företaget utfört kallas för Bucher-metod. Metoden

----- --]			
[----- ----- ----- --]	[-----]	[-----]	[-----]
[----- ----- ----- --]	[-----]	[-----]	[-----]
[----- -----]			

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Bucher-metoden är en tillförlitlig metod för denna indirekta jämförelse då patientpopulationerna är relativt lika. TLV bedömer att den indirekta jämförelsen visar att den kliniska effekten av empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga) är jämförbar avseende hjärtsviktsindikationen.

3 Hälsöekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där Jardiance 10 mg jämförs mot Forxiga 10 mg (dapagliflozin) som tillägg till behandling med ACE-hämmare eller ARB, betablockerare samt MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt (basbehandling). I företagets jämförelse inkluderas endast läkemedelskostnader.

Företaget hänvisar i sitt underlag till ett tidigare ärende (dnr 3405/2020) där TLV bedömde att Forxiga har en jämförbar effekt, fördelaktig biverkningsprofil, samt avsevärt lägre kostnad än Entresto. Företaget har i sin analys kommit fram till att behandlingskosten per dag med Jardiance är densamma som behandlingskosten per dag med Forxiga.

TLV bedömer att Forxiga utgör det relevanta jämförelsealternativet till Jardiance (*se avsnitt 2.3.2*). TLV bedömer, i enlighet med företaget, att den kliniska effekten är jämförbar mellan Jardiance och Forxiga (*se avsnitt 2.4*). Mot bakgrund av detta gör TLV en kostnadsjämförelse som baseras på läkemedelskostnad per dag. Indikationerna för Jardiance och Forxiga avser ett kroniskt tillstånd och TLV gör därför ett antagande att behandlingen är kontinuerlig.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Dosering

Jardiance

Rekommenderad dos är 10 mg empagliflozin (en tablett) en gång om dagen.

Forxiga

Rekommenderad dos är 10 mg dapagliflozin (en tablett) en gång dagligen.

3.1.2 Kostnadsjämförelse

Jardiance finns i två förpackningsstorlekar: 30 tabletter och 90 tabletter. Ansökt pris för förpackningarna är 451,75 kronor AUP (30 tabletter) och 1 262,76 kronor AUP (90 tabletter). Båda förpackningarna är i samma styrka, 10 mg empagliflozin.

Forxiga finns i två förpackningsstorlekar 28 och 98 tabletter, samt i styrkorna 5 och 10 mg. I kostnadsjämförelsen inkluderas endast Forxiga 10 mg eftersom enbart denna styrka ingår i läkemedelsförmånerna för hjärtsviktsindikationen. En förpackning om 28 tabletter har ett fastställt pris på 421,63 kronor AUP, och en förpackning om 98 tabletter har ett fastställt pris på 1 375,01 kronor AUP. Läkemedelspriserna per förpackning och resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse presenteras i tabell 6.

Tabell 6 Resultat av TLV:s kostnadsjämförelse

Produkt	Förpackningsstorlek	Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per tablett	Antal tabletter per dag	Kostnad per dag (AUP)
Jardiance	30 tabletter	451,75 kr	15,06 kr	1	15,06 kr
	90 tabletter	1 262,76 kr	14,03 kr	1	14,03 kr
Forxiga	28 tabletter	421,63 kr	15,06 kr	1	15,06 kr
	98 tabletter	1 375,01 kr	14,03 kr	1	14,03 kr

Kostnaden för Jardiance är 15,06 kronor per dag (30 tabletter) respektive 14,03 kronor per dag (90 tabletter) beroende på förpackningsstorlek, vilket ska jämföras med Forxiga som har samma kostnad per dag.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Jardiance och Forxiga. Mot bakgrund av detta är utgångspunkten för TLV:s hälsoekonomiska bedömning en kostnadsjämförelse mellan Jardiance och Forxiga.

TLV utgår från den dagliga dosen om 10 mg enligt produktresuméerna för Jardiance och Forxiga för patienter med hjärtsvikt.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingens kostnaden för Jardiance är densamma som för Forxiga.

3.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att det totalt kan komma att behandlas cirka [-----] patienter i Sverige med Jardiance år [-----], vilket motsvarar en total läkemedelskostnad på ungefär [-----] kronor. Vid fullskalig försäljning uppskattar företaget att ungefär [-----] patienter kan komma att behandlas med Jardiance (år [-----]), med en total läkemedelskostnad på cirka [-----] kronor.

TLV:s bedömning: Jardiance bedöms [-----] inom läkemedelsförmånerna. TLV bedömer att företagets uppskattade patientantal och prognos för budgetpåverkan är osäker på grund av de uppdaterade europeiska behandlingsrekommendationerna (*se avsnitt 2.3.1*).

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I Storbritannien rekommenderar NICE (National Institute of Health Excellence) Jardiance till patienter för behandling av typ-2 diabetes. Rekommendationen avser således inte samma indikation som i denna ansökan.

SMC (Scottish Medicines Consortium) rekommenderar en begränsad användning inom NHS Skottland. Den begränsade rekommendationen avser dock behandling av typ-2 diabetes och motsvarar således inte samma indikation som i denna ansökan.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 7 Företagets uppgifter om internationella priser och subventionsstatus för Jardiance

Land	Förpackningsstorlek	Aktuellt pris (AIP) i landets valuta	Datum för prisinformation	Godkända indikationer	Subventionsstatus	Försäljningsvolym (antal sålda pack totalt 2020)	Finns det andra faktorer som påverkar det faktiskt betalda priset?
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]			[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]			[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]			[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]			[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]			[-----]	[-----]

*HFReF = symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion

5 Regler

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Sammanvägning

Jardiance (empagliflozin) finns i styrkorna 10 och 25 mg och är sedan tidigare godkänt för behandling av diabetes typ 2. Styrkorna 10 och 25 mg har sedan tidigare begränsad subvention för diabetes typ 2 endast som tillägg till metformin eller när metformin inte är lämpligt. Jardiance godkändes den 17 juni 2021 även för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion och företaget ansöker nu om att styrkan 10 mg ska vara subventionerad även för denna indikation.

Det verksamma ämnet i Jardiance är empagliflozin vilket är en så kallad SGLT2-hämmare. Hämmning av proteinet SGLT2 medför bland annat minskat blodglukos, ökad urinutsöndring, minskat tryck i njurarnas kapillärer, minskad volymöverbelastning och minskat blodtryck. TLV bedömer att Forxiga är relevant jämförelsealternativ till Jardiance. Skälet till bedömningen är att Forxiga har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Jardiance samt ingår i läkemedelsförmånerna.

Empagliflozin (Jardiance) har studerats i en randomiserad placebokontrollerad studie där studiebehandlingen var tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling hos patienter med kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. TLV bedömer att empagliflozin, som tilläggsbehandling till övrig hjärtsviktsbehandling, har bättre effekt än inget tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling (placebo) avseende att minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av förvärrad hjärtsvikt.

TLV bedömer att företagets indirekta jämförelse visar att den kliniska effekten av empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga) är jämförbar avseende hjärtsviktsindikationen.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och Forxiga gör TLV en kostnadsjämförelse som baseras på läkemedelskostnad per dag. Kostnaden för Jardiance är 15,06 kronor per dag respektive 14,03 kronor per dag för förpackningsstorlekarna 30 respektive 90 tabletter, vilket ska jämföras med Forxiga som har samma kostnad per dag.

Det relevanta jämförelsealternativet Forxiga subventioneras endast för patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling med RAAS-blockad, betablockad och MRA⁵, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt. Då företaget endast har kommit in med underlag för en jämförelse mellan Jardiance och Forxiga och dessa bedöms vara jämförbara med avseende på både effekt och kostnader ska subventionen för Jardiance förenas med samma villkor som Forxiga.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast vid: 1) typ 2-diabetes som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt och 2) hjärtsvikt för patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling med RAAS-blockad, betablockad och MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

⁵ Aldosteronreceptorantagonister som även kallas mineralkortikoidreceptorantagonister

7 Referenser

- [1] Janusinfo, "<https://janusinfo.se/download/18.4d1388671768437518cd3fo/1608707014294/Dapagliflozin-vid-hj%C3%A4rtsvikt-tidig-bed%C3%B6mningsrapport-201221.pdf>," 2020.
- [2] Socialstyrelsen, "Socialstyrelsens nationella riktlinjer – Utvärdering 2015 Hjärtsjukvård Indikatorer och underlag för bedömning," ed, 2015.
- [3] E. Braunwald, "Heart failure," *JACC Heart Fail*, vol. 1, pp. 1-20, Feb 2013.
- [4] "Classes of Heart Failure. Available: <http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeart> ".
- [5] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 37, no. 27, pp. 2129-2200, Jul 14 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [6] "Nätverk för Sveriges läkemedelskommittéer, LOK, Rekommendation för läkemedelsbehandling av hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänster-kammarfunktion. <https://janusinfo.se/lakemedelskommitten/lok/artiklar/rekommendationforlakemedelsbehandlingavhjaratsviktmednedsattsystoliskvansterkammarfunktion.5.6bocec9617a2d3d28f8699b5.html>," juni 2021.
- [7] "Styrgruppen för Nationellt system för kunskapsstyrning, SKS, Vårdförlopp Hjärtsvikt – nydebuterad: https://d2flujgsl7escs.cloudfront.net/external/210224_V%C3%A5rdf%C3%B6rlopp_hj%C3%A4rtsvikt_publ.pdf," februari 2021.
- [8] "Svenska kardiologföreningen, SvKF, https://www.sls.se/globalassets/svkf/internationella-riktlinjer/konsensus-final_20200423.pdf," april 2020.
- [9] T. A. McDonagh *et al.*, "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," (in eng), *Eur Heart J*, Aug 27 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [10] T. M. Maddox *et al.*, "2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 77, no. 6, pp. 772-810, Feb 16 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [11] M. Packer *et al.*, "Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 15, pp. 1413-1424, Oct 8 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [12] Boehringer Ingelheim International GmbH, "Indirect Comparison of Empagliflozin with Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction," maj 2021.
- [13] J. J. McMurray *et al.*, "Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 371, no. 11, pp. 993-1004, Sep 11 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.