

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Forxiga (dapagliflozin)

## Godkänd indikation

### Diabetes mellitus typ 2

Forxiga är avsett för vuxna och barn i åldern 10 år och äldre för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

### Hjärtsvikt

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

### Kronisk njursjukdom

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom.

## Utvärderad indikation

### Hjärtsvikt

För vuxna patienter för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

## Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Forxiga
Aktiv substans	dapagliflozin
ATC-kod	A10BK01
Beredningsform	Filmraderad tablett
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-08-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Symtomatisk kronisk hjärtsvikt
Relevant jämförelsealternativ	Jardiance (empagliflozin)
Antal patienter i Sverige	Cirka 250 000
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] (AIP)
Terapiområdets omsättning per år	728 miljoner kronor (AUP) de senaste 12 månaderna (ATC-kod A10BK01 och A10BK03)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Forxiga	10 mg	Blister, 98 tabletter	1302,71	1 375,01
Forxiga	10 mg	Blister, 28 tabletter	368,02	421,63
Forxiga	5 mg	Blister, 98 tabletter	1302,71	1 375,01
Forxiga	5 mg	Blister, 28 tabletter	368,02	421,63

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Anna Eriksson (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 4091/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	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 för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

## ***Villkorstext***

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

- Vid hjärtsvikt, en potentiellt livshotande sjukdom, orkar hjärtat inte pumpa ut tillräckligt med blod i kroppen. Det är ett kliniskt syndrom, ett symtomkomplex med ett antal möjliga orsaker, ofta kopplat till annan hjärtsjukdom såsom kärlkramp eller hjärtinfarkt. De vanligaste symtomen är andfåddhet, andnöd och vätskeansamling/ödem). I många fall håller sig symtomen på en stabil nivå under en ganska lång tid (månader eller år) innan de försämras.
- Forxiga finns i styrkorna 5 och 10 mg och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av typ 2-diabetes, symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (EF), det vill säga hjärtats pumpförmåga, och kronisk njursjukdom med olika subventionsbegränsningar för respektive indikation.
- Forxiga fick i mars 2023 utökad indikation för hjärtsviktpatienter, från ”behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt EF” till ”för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt”. Företaget ansöker nu om utökad subvention så att Forxiga i styrkan 5 mg och 10 mg ska ingå i läkemedelsförmånerna för hela den godkända indikationen avseende hjärtsvikt, det vill säga både vid nedsatt och bevarad EF och inte endast en begränsad del.
- Det verksamma ämnet i Forxiga är dapagliflozin, som hämmar proteinet natriumglukosamtrasportör 2 (SGLT2) vilket i kliniska prövningar visats minska risken för kardiovaskulära händelser och död, hjärtsvikt och njursvikt. Exakt mekanism bakom dessa effekter är inte känd, men inkluderar minskat blodtryck och minskad volymöverbelastning, vilket kan ha gynnsamma effekter på hjärtat.
- TLV bedömer att Jardiance är relevant jämförelsealternativ till Forxiga. Skälet till bedömningen är att Jardiance har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Forxiga samt ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av hjärtsviktpatienter med EF över 40 procent (EF>40%).
- TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att den kliniska effekten avseende kompositmättet kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt är jämförbar mellan dapagliflozin (Forxiga) och empagliflozin (Jardiance) vid behandling av hjärtsviktpatienter med EF över 40 procent (EF>40%). Resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.
- Mot bakgrund av att Forxiga bedöms ha jämförbar effekt jämfört med Jardiance för patienter med EF över 40 procent, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Forxiga är samma som läkemedelskostnaden för Jardiance.

- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånsslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånsslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Hjärtsvikt.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling.....	2
<b>3</b>	<b>Klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>14</b>
4.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
4.2	TLV:s kostnadsjämförelse .....	14
4.3	Budgetpåverkan.....	15
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>17</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	17
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>18</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	18
6.2	Författningstext m.m. ....	18
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>18</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>20</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>21</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	21

# 1 Bakgrund

---

Forxiga finns i styrkorna 5 och 10 mg och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av typ 2-diabetes, symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (EF) och kronisk njursjukdom med olika subventionsbegränsningar för respektive indikation.

Forxiga fick i februari 2023 utökad indikation för hjärtsviktpatienter, från ”behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt EF” till ”för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt”. Företaget ansöker nu om utökad subvention så att Forxiga i styrkan 5 mg och 10 mg ska ingå i läkemedelsförmånerna för hela den godkända indikationen avseende hjärtsvikt, det vill säga både vid nedsatt och bevarad EF och inte endast en begränsad del.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Hjärtsvikt

Vid hjärtsvikt, en potentiellt livshotande sjukdom, orkar hjärtat inte pumpa ut tillräckligt med blod i kroppen. Det är ett kliniskt syndrom, ett symtomkomplex med ett antal möjliga orsaker, ofta kopplat till annan hjärtsjukdom såsom kärlkramp eller hjärtinfarkt. De vanligaste symtomen är andfåddhet, andnöd och vätskeansamling/ödem). I många fall håller sig symtomen på en stabil nivå under en ganska lång tid (månader eller år) innan de försämras. I vissa fall blir svårighetsgraden och symtomen gradvis värre med tiden. Försämrat blodflöde vid hjärtsvikt påverkar även andra organ i kroppen och långvarig och svår sjukdom kan leda till multiorgansvikt. Tillståndet är ofta potentiellt livshotande, kräver sjukhusvistelse och innebär omfattande konsekvenser inte bara när det gäller dödlighet och sjuklighet för drabbade individer, utan även för den infrastruktur som krävs för att ge vård till dessa patienter [1].

Hjärtsvikt, liksom prognosen vid sjukdomen, är ett allvarligt tillstånd som oftast kräver livslång behandling. Cirka två procent av den svenska befolkningen, motsvarande 200 000 personer, beräknas leva med symtom på hjärtsvikt. Bland personer över 80 år är förekomsten cirka tio procent och varje år dör mer än 3 000 personer i Sverige av sjukdomen. Majoriteten av personer med hjärtsvikt får sin vård inom primärvården men många vårdas även vid upprepade tillfällen inom slutenvården [2].

Hjärtsvikt delas upp baserat på i vilken grad hjärtats pumpförmåga är nedsatt. När volymen blod som pumpas ut (EF) överstiger 50 procent av vänsterkammarens maximala fyllnadsvolym kallas det ”bevarad EF” (HFpEF<sup>1</sup>) medan en EF under 40 procent kallas ”nedsatt EF” (HFrEF<sup>2</sup>). Det finns även en mellankategori vid EF 41–49 procent, som kallas ”lätt nedsatt” (HFmrEF<sup>3</sup>). Symtomen är likartade oavsett EF, men patienter med HFpEF har i lägre grad ischemiska hjärtsjukdomar och större grad icke-kardiovaskulära samsjukligheter som för-maksflimmer och kronisk njursjukdom. Dessa patienter är även oftare äldre och av kvinnligt kön. HFmrEF är mer likt HFrEF avseende bakomliggande orsaker och samsjukligheter [3]. Av sjukhusvårdade patienter har cirka hälften nedsatt EF och hälften bevarad eller lätt nedsatt EF. Enligt det nationella kvalitetsregistret RiksSvikts, årsrapport 2021 hade 54 procent av patienterna HFrEF, 26 procent HFmrEF och 21 procent HFpEF vid registreringstillfället [4].

Beroende på patientens grad av symtom vid fysisk ansträngning kan hjärtsvikt delas in i fyra funktionsklasser enligt New York Heart Association (NYHA) [5], se Tabell 1.

---

<sup>1</sup> HFpEF är en förkortning av engelskans Heart Failure preserved Ejection Fraction

<sup>2</sup> HFrEF är en förkortning av engelskans Heart Failure reduced Ejection Fraction

<sup>3</sup> HFmrEF är en förkortning av engelskans Heart Failure mildly reduced Ejection Fraction

Tabell 1. Definition av New York Heart Associations funktionsklasser.

NYHA klass	Definition
I	Ingen begränsning i aktivitetsgrad. Fysisk ansträngning ger ingen onormal trötthet, hjärklappning eller andfåddhet.
II	Lätt begränsning i fysisk aktivitet. Inga besvär i vila, men måttlig ansträngning ger betydande symtom (trötthet, hjärklappning och/eller andfåddhet)
III	Betydande begränsning i fysisk aktivitet. Inga besvär i vila, men även lätt ansträngning (till exempel gång i lätt uppförsbacke 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.

## 2.2 Läkemedlet

Det verksamma ämnet i Forxiga är dapagliflozin. Forxiga finns i styrkorna 5 och 10 mg. Indikationsutvidgningen till behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt oavsett EF godkändes av EU-kommissionen enligt den centrala godkännandeprocessen den 1 mars 2023.

### 2.2.1 Indikation

#### Diabetes mellitus typ 2

Forxiga är avsett för vuxna och barn i åldern 10 år och äldre för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

#### Hjärtsvikt

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

#### Kronisk njursjukdom

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Dapagliflozin hämmar proteinet natriumglukosamtrasportör 2 (SGLT2) vilket leder till minskad återresorption av glukos och natrium i njuren, minskat blodglukos, ökad urinutsöndring och minskat tryck i njurarnas kapillärer. Effekten inkluderar även minskat blodtryck och minskad volymöverbelastning, vilket kan ha gynnsamma effekter på hjärtat. Vidare inkluderar effekterna ökad andel röda blodkroppar i blodet, så kallad hematokritnivå, och minskad kroppsvikt.

SGLT2-hämmare har i kliniska prövningar visats minska risken för kardiovaskulära händelser och död, hjärt- och njursvikt. Exakt mekanism bakom dessa effekter är inte känd.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Vid behandling av hjärtsvikt är rekommenderad dos 10 mg dapagliflozin en gång dagligen. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 5 mg som, om den tolereras väl, kan ökas till 10 mg. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

## 2.3 Behandling

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Europeiska kardiologföreningen (European Society of Cardiology, ESC) gav ut uppdaterade riktlinjer för behandling av akut och kronisk hjärtsvikt i augusti 2021. Riktlinjerna anger att första linjens behandling för hjärtsvikt med nedsatt EF (HFrEF) utgörs av angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare/angiotensinreceptorblockerare (ARNi), betablockerare (BB), mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA) och SGLT2-hämmare. Kombinationen av ACE-hämmare/ARNi, BB och MRA rekommenderas som basbehandling av hjärtsvikt med HFrEF,



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 ACE-hämmare/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 ACE-hämmare/ARNi, BB och MRA oavsett om de har diabetes eller inte [3]. De läkemedelsklasser som rekommenderas för HFrEF har i studier inte visat effekt på mortalitet och sjuklighet hos patienter med HFpEF eller HFmrEF. Diuretika rekommenderas för att undvika ödem, men i övrigt saknas tydliga behandlingsrekommendationer. Många patienter ur dessa patientgrupper har dock samsjukligheter som motiverar behandling med de läkemedelsgrupper som rekommenderas vid HFrEF [3].

I januari 2022 gav nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer (LOK), i samråd med nationellt programområde för hjärt- och kärlsjukdomar, ut behandlingsrekommendationer för behandling av HFrEF. Enligt dessa rekommenderas i första hand basbehandling med SGLT2-hämmare, BB, ACE-hämmare och MRA. Basbehandlingen ska påbörjas så snabbt som möjligt med de fyra läkemedelsgrupperna. LOK uppger att det är viktigt att inte dra ut på insättningsperioden eftersom dödligheten är högst i början. Vid besvärlig rethosta kan ACE-hämmare bytas ut mot angiotensinreceptorantagonister (ARB). Om patienten fortfarande har symtom trots optimerad basbehandling kan ACE-hämmare/ARB bytas till ARNi. Enligt LOK är det troligt att samma läkemedel som används vid HFrEF också gör nytta vid HFmrEF, även om specifika behandlingsstudier för denna grupp saknas. Därför anses enligt riktlinjen att basläkemedlen kan övervägas vid HFmrEF. Enligt riktlinjerna ges vid HFpEF symtomlindrande behandling med diuretika samt behandling av samsjukligheter, vilket ofta innebär att patienten erhåller samma läkemedel som vid HFrEF och HFmrEF [6].

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Jardiance är relevant jämförelsealternativ till Forxiga. Motiveringen är att TLV nyligen (år 2022) beslutade att Jardiance (empagliflozin), en annan SGLT2-hämmare, ska subventioneras för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt (dnr 873/2022). TLV har tidigare bedömt att effekten mellan Jardiance och Forxiga var jämförbar vid behandling av patienter med nedsatt EF (definierat som  $EF \leq 40\%$ , dnr 1786/2021). För den utökade indikationen som inkluderar patienter med  $EF > 40$  procent bedömde TLV att Jardiance som tillägg till bästa understödjande behandling är en kostnadseffektiv behandling jämfört med bästa understödjande behandling, vilket gör Jardiance till det enda subventionerade läkemedlet för patienter med  $EF > 40$  procent.

#### TLV:s diskussion

Aktuella behandlingsrekommendationer för behandling av HFrEF, rekommenderar i första hand basbehandling med en kombination av ett läkemedel vardera från de fyra läkemedelsklasserna; ACE-hämmare/ARB/ARNi, BB, MRA och SGLT2-hämmare. Rekommendationerna anger att samma läkemedel som används vid HFrEF, troligen också gör nytta vid HFmrEF, även om specifika behandlingsstudier för denna grupp ännu saknas, varför samma basläkemedel, inkluderande SGLT2-hämmare, kan övervägas vid HFmrEF. Enligt riktlinjerna ges vid HFpEF symtomlindrande behandling med diuretika samt behandling av samsjukligheter, vilket ofta innebär att de erhåller samma läkemedel som vid HFrEF och HFmrEF, SGLT2-hämmare inkluderad.

TLV har tidigare bedömt att Forxiga är relevant jämförelsealternativ till Jardiance för patienter med  $EF \leq 40$  procent. Skälet till bedömningen är att Forxiga och Jardiance i tidigare ärende har bedömts ha jämförbar effekt (dnr 1786/2021). För patienter med  $EF > 40$  procent saknas utöver Jardiance godkända behandlingsalternativ. Svenska behandlingsrekommendationer för hjärtsvikt med  $EF > 40$  procent rekommenderar, baserat på kliniska studier och bland annat samsjuklighet hos dessa patienter, behandling med samma läkemedelsgrupper som

rekommenderas vid hjärtsvikt med nedsatt EF, vilket innebär att SGLT2-hämmare föreslås även för denna grupp.

Baserat på att Jardiance för närvarande är den enda behandlingen för patienter med EF>40 procent som ingår i läkemedelsförmånen delar TLV företagets bedömning att Jardiance är relevant jämförelsealternativ till Forxiga, för patienter med en EF>40 procent

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Jardiance är relevant jämförelsealternativ till Forxiga. Skälet till bedömningen är att Jardiance har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Forxiga samt ingår i läkemedelsförmåner för behandling av hjärtsviktpatienter med EF över 40 procent (EF>40%).

## 3 Klinisk effekt och säkerhet

### 3.1.1 Kliniska studier

För sammanfattning av de kliniska studierna, se Tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
DELIVER	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad parallellgruppsstudie, för att utvärdera effekten på det primära utfallsmåttet: Kompositmått av kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt (sjukhusinläggning eller akut vårdbesök på grund av hjärtsvikt) för patienter med hjärtsvikt.  Studiebehandling: 10 mg dapagliflozin en gång per dag (som tillägg till standardbehandling)	Inget tillägg till standardbehandling (placebo).	N=6 263  Patienter med hjärtsvikt (EF>40%) och NYHA II-IV och en sjukdomshistoria på typiska symtom/tecken på hjärtsvikt $\geq 6$ v före enrollering, med åtminstone intermittent (återkommande) behov av diuretikabehandling	Dapagliflozin hade signifikant färre händelser av det primära utfallsmåttet vid behandling av hjärtsviktpatienter med EF>40 procent, jämfört med placebo (hazardkvot=0,82; 95 % CI, 0,73-0,92; $p<0,001$ ).

### Metod

DELIVER var en internationell, multicenter, randomiserad, parallell, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie, utförd på hjärtsviktpatienter med en EF>40 procent. Studien utfördes på 353 platser i 20 länder och 6263 patienter randomiserades. Den utformades för att utvärdera effekten av dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo med avseende på det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt (sjukhusinläggning och akut sjukhus-/öppenvårdsbesök på grund av hjärtsvikt) hos patienter med hjärtsvikt och en EF>40 procent. Två hypoteser testades för detta primära mål samtidigt; i hela studiepopulationen och i en subpopulation med en EF<60 procent.

De inkluderade patienterna var 40 år eller äldre, diagnostiserade med hjärtsvikt enligt NYHA klass II-IV och med symptom på hjärtsvikt  $\geq 6$  veckor innan enrollering, med åtminstone intermittent behov av diuretikabehandling. Med en EF>40 procent och tecken på strukturell hjärtsjukdom (det vill säga vänster ventrikulär hypertrofi eller vänster förmaksförstoring) dokumenterad med det senaste ekokardiogrammet och/eller hjärtmagnetisk resonans under de senaste 12 månaderna före inskrivningen. Karaktäristika för patienterna i DELIVER-studien vid enrollering sammanfattas i Tabell 3.

Tabell 3. Karaktäristika för patienterna vid baslinjen (enrollering)\*.

Characteristic	Dapagliflozin (N= 3131)	Placebo (N= 3132)
Age — yr	71.8±9.6	71.5±9.5
Female sex — no. (%)	1364 (43.6)	1383 (44.2)
Race — no. (%)†		
Asian	630 (20.1)	644 (20.6)
Black	81 (2.6)	78 (2.5)
White	2214 (70.7)	2225 (71.0)
Other	206 (6.6)	185 (5.9)
Geographic region — no. (%)		
North America	428 (13.7)	423 (13.5)
Latin America	602 (19.2)	579 (18.5)
Europe or Saudi Arabia	1494 (47.7)	1511 (48.2)
Asia	607 (19.4)	619 (19.8)
NYHA class — no. (%)‡		
II	2314 (73.9)	2399 (76.6)
III	807 (25.8)	724 (23.1)
IV	10 (0.3)	8 (0.3)
Left ventricular ejection fraction		
Mean — %	54.0±8.6	54.3±8.9
Distribution — no. (%)		
≤49%	1067 (34.1)	1049 (33.5)
50–59%	1133 (36.2)	1123 (35.9)
≥60%	931 (29.7)	960 (30.7)
Medical history — no. (%)		
Type 2 diabetes mellitus	1401 (44.7)	1405 (44.9)
Hypertension	2755 (88.0)	2798 (89.3)
Previous left ventricular ejection fraction ≤40%	572 (18.3)	579 (18.5)
Estimated GFR — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	61±19	61±19

\* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. GFR denotes glomerular filtration rate.

† Race was reported by the investigators.

‡ One patient in the placebo group who had New York Heart Association (NYHA) class I disease at baseline was not included in the analysis of this variable.

Det har tidigare inte, på grund av brist på etablerade biomarkörer, utförts någon formell dosvarierande studie med dapagliflozin på patienter med hjärtsvikt. Farmakokinetiska och farmakodynamiska data har tidigare visat att 10 mg dos dapagliflozin nästan maximalt hämmar SGLT2 i njurarna.

Dosen på 10 mg dapagliflozin har visat en gynnsam risk/nytta-balans, med bättre effekt och jämförbar säkerhet än med dosen på 5 mg, för behandling av patienter med diabetes typ två i ett omfattande kliniskt utvecklingsprogram [7].

DELIVER-studiens syfte var att avgöra om dapagliflozin, jämfört med placebo, reducerade antalet händelser av det primära utfallsmåttet, kompositmått av kardiovaskulär död eller försämrad hjärtsvikt (sjukhusinläggning eller akut sjukhus-/öppenvårdsbesök på grund av hjärtsvikt). Hos patienter med hjärtsvikt med bibehållen systolisk funktion som erhöll standardbehandling, dels i hela studiepopulationen och dels i en subpopulation med en EF < 60 procent.

Patienterna i DELIVER-studien randomiserades till att erhålla antingen dapagliflozin 10 mg eller placebo i förhållandet 1:1 som tillägg till standardbehandling. Vid randomisering balanserades behandling av hjärtsviktssymtom och komorbiditeter mellan behandlingsgrupperna.

## Resultat

Totalt behandlades 97,8 procent av patienterna med ett diuretikum, oftast ett loop-diuretikum, 82,7 procent med en BB, 77,2 procent med en ACE-hämmare/ARB/ARNi och 42,6 procent med en MRA, se Tabell 4.

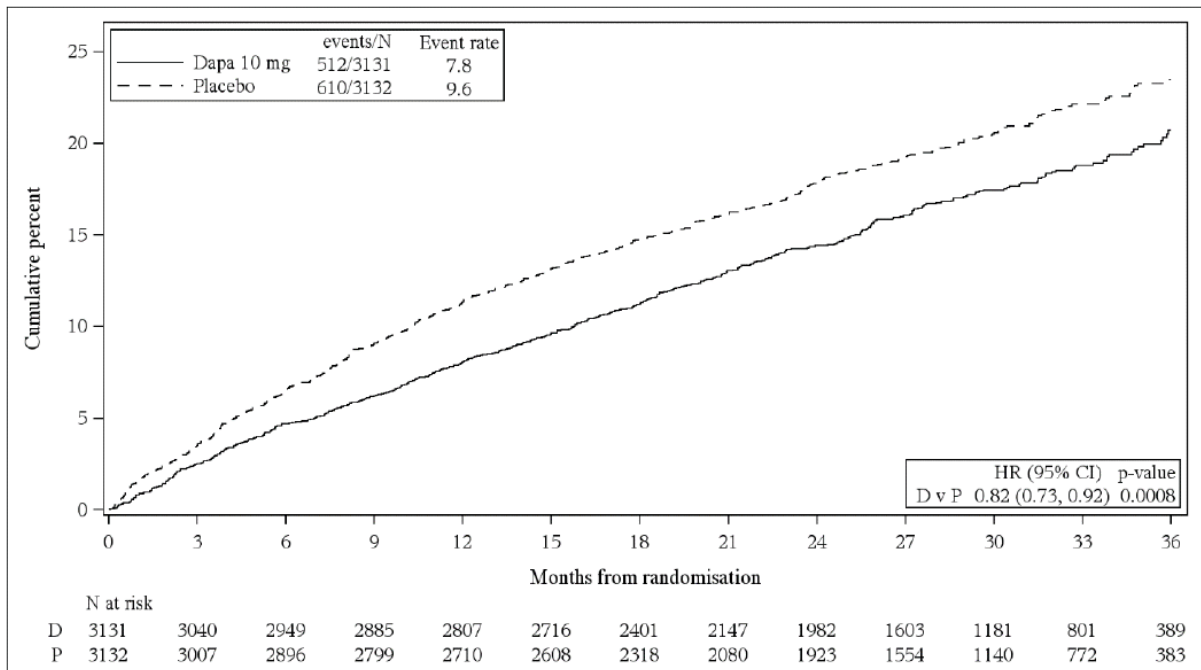
Tabell 4. Hjärtsvikt och kardiovaskulär medicinering vid randomisering (full analysset, FAS).

Behandling	Antal (%) patienter		
	Dapagliflozin 10 mg (N=3131)	Placebo (N=3132)	Total (N=6263)
ACE-hämmare	1144 (36.5)	1151 (36.7)	2295 (36.6)
ARB	1133 (36.2)	1139 (36.4)	2272 (36.3)
ARNi	165 (5.3)	136 (4.3)	301 (4.8)
BB	2592 (82.8)	2585 (82.5)	5177 (82.7)
Kalciumantagonister	939 (30.0)	976 (31.2)	1915 (30.6)
ACE-hämmare eller ARB	2262 (72.2)	2281 (72.8)	4543 (72.5)
ACE-hämmare, ARB eller ARNi	2420 (77.3)	2412 (77.0)	4832 (77.2)
(ACE-hämmare, ARB eller ARNi) och BB	2036 (65.0)	2023 (64.6)	4059 (64.8)
(ACE-hämmare, ARB eller ARNi) och BB och MRA	933 (29.8)	898 (28.7)	1831 (29.2)
Diuretika	3061 (97.8)	3062 (97.8)	6123 (97.8)
MRA	1340 (42.8)	1327 (42.4)	2667 (42.6)
Loopdiuretika	2403 (76.7)	2408 (76.9)	4811 (76.8)
Övriga (icke-loop icke-MRA) diuretika	654 (20.9)	689 (22.0)	1343 (21.4)
Digitalisglykosider	150 (4.8)	146 (4.7)	296 (4.7)
Vasodilatators,	271 (8.7)	286 (9.1)	557 (8.9)
Lipidsänkande läkemedel	2061 (65.8)	2096 (66.9)	4157 (66.4)
Statiner	2004 (64.0)	2035 (65.0)	4039 (64.5)
Antitrombotiska läkemedel	2708 (86.5)	2731 (87.2)	5439 (86.8)

Denna tabell inkluderar medicin med minst en dos som intagits före randomiseringsdatum och utan stoppdatum före randomiseringsdatum.

Antal patienter i behandlingsgruppen (N)

Dapagliflozin hade, jämfört med placebo, signifikant färre händelser av det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt vid behandling av hjärtsviktspatienter med EF>40 procent (hasardkvot=0,82; 95 % CI, 0,73 – 0,92; p<0,001), se Figur 1. Det fanns 512 respektive 610 patienter med kardiovaskulär död eller försämrad hjärtsvikt i dapagliflozin- respektive i placebogrupperna, motsvarande händelsefrekvenser per 100 patient och år på 7,8 och 9,6. Av totalt 1122 patienter med en sammansatt händelse hade 300 patienter kardiovaskulär död som sin första händelse. En Kaplan-Meier-analys av kompositmåttet kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt presenteras i Figur 1. Kurvorna divergerade tidigt och separationen bibehölls under hela studien [7].

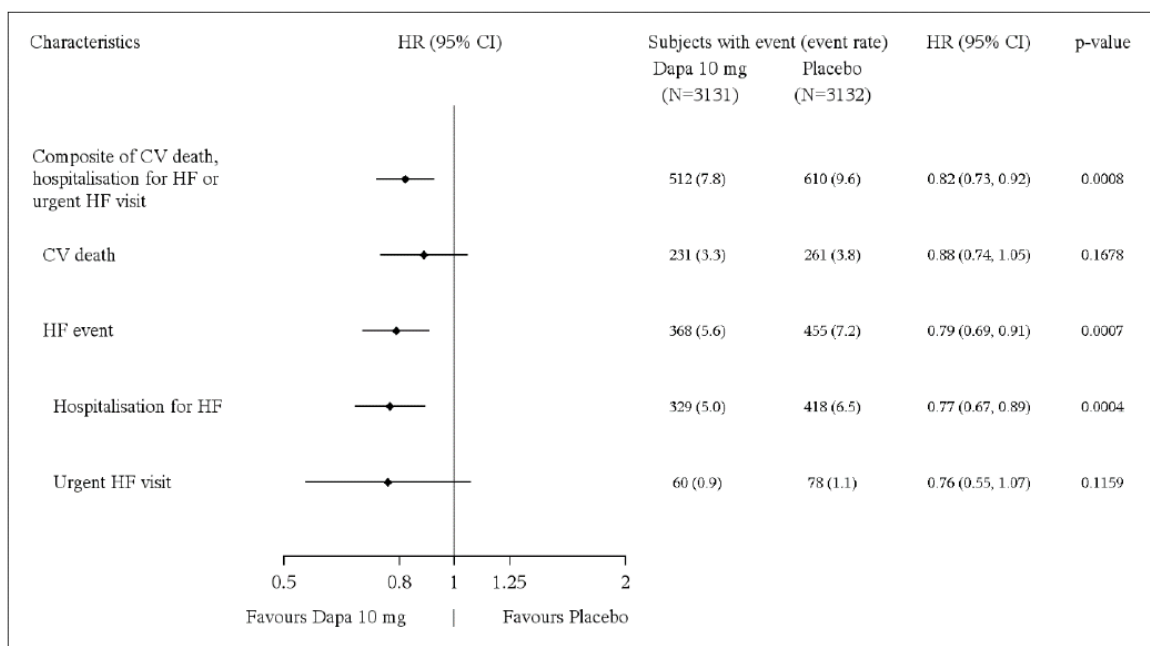


N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. One month corresponds to 30 days. Two-sided p-value is displayed. HR, CI, and p-value are from the Cox proportional hazards model.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; D, dapa 10 mg; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; N, number of subjects; P, placebo.

Figur 1. Primärt kompositmått, kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt (sjukhusinläggning och akut sjukhus-/öppenvårdsbesök på grund av hjärtsvikt).

Resultat från analyser av de enskilda komponenterna i det primära sammansatta utfallsmåttet sammanfattas i Figur 2. Alla komponenter bidrog individuellt till behandlingseffekten [7].



The number of events for the individual components are the actual number of first events for each component and their sum exceeds the number of events for the composite endpoint. Event rates are presented as the number of subjects with event per 100 patient-years of follow-up. Hazard ratio for Dapa 10 mg vs placebo, CIs, and 2-sided p-value are calculated from Cox proportional hazards model (Wald statistic) stratified by T2DM status at randomisation. An HF event includes hospitalisations for HF and urgent HF visits.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; FAS, full analysis set; HF, heart failure; HR, hazard ratio; N, number of subjects in treatment group; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Figur 2. Primärt utfallsmått; kompositmått (kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt, sjukhusinläggning eller akut vårdbesök på grund av hjärtsvikt) för patienter med hjärtsvikt och de individuella komponenterna.

Resultaten för subpopulationen, med en EF < 60 procent, var i överensstämmelse med resultaten i hela studiepopulationen. Dapagliflozin var överlägset placebo när det gäller att minska förekomsten av det primära sammansatta effektmått kardiovaskulär död eller försämrad hjärtsvikt i subpopulationen (HR 0,83 [95% KI 0,73, 0,95], p=0,0085) [7].

### Biverkningar

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med nedsatt EF (DAPA-HF-studien) behandlades 2 368 patienter med dapagliflozin 10 mg och 2 368 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 18 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med EF > 40 procent (DELIVER-studien) behandlades 3 126 patienter med dapagliflozin 10 mg och 3 127 patienter behandlades med placebo med en medianduration för exponering på 27 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin [8].

EMA anger i sin utvärdering av Forxiga för behandling av hjärtsvikt att biverkningsprofilen för dapagliflozin i DAPA-HF-studien. Biverkningsprofilen inte skilde sig på något avsevärt sätt mellan patienter med eller utan diabetes och behandling med dapagliflozin förväntas inte medföra någon särskild risk för hypoglykemier hos patienter utan diabetes. Myndigheten konstaterar vidare att antalet amputationer var numeriskt fler i dapagliflozin-gruppen (n=12; 1,31 händelser per 100 patientår) jämfört med placebogruppen (n=9; 0,77 händelser per patientår)

vilket ihop med en antagen klasseffekt gör att detta har lagts till i produktresumén som en biverkning. Mycket vanliga biverkningar listade för Forxiga är hypoglykemi i samband med användning tillsammans med diabetesläkemedlen insulin eller sulfonylurea. Andra biverkningar av intresse är infektioner där vuvlovaginit, balanit och urinvägsinfektioner är listade som vanliga medan svampinfektioner är mindre vanliga och Fourniers gangrän är mycket sällsynt.

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt med EF>40 procent (DELIVER-studien) mediandurationen för exponering 27 månader. Patientpopulationen inkluderade patienter med och utan diabetes typ 2, samt patienter med eGFR  $\geq$  25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Den övergripande säkerhetsprofilen för dapagliflozin hos patienter med hjärtsvikt överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för dapagliflozin [7].

### TLV:s diskussion

Den pivotala DELIVER-studien visade att dapagliflozin 10 mg, jämfört med placebo, signifikant minskade den kombinerade risken kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt.

Inklusionskriterierna var enligt EMAS:s bedömning adekvata och syftade till att inkludera en population med symtomatisk hjärtsvikt (NYHA-klass II till IV) och bevarad EF (>40%). Karakteristika för hjärtsvikt var tydligt definierade och i enlighet med vetenskaplig praxis [7].

EMA bedömer att utfallet i subgruppen patienter med en EF<60 procent var i linje med den totala populationen och att den sammanslagna analysen, inkluderande data från DELIVER- och DAPA-HF-studierna (den senare inkluderade patienter med hjärtsvikt och EF<40%, men i övrigt lik DELIVER-studien) visade, på patientnivå, en konsekvent nominell effekt av dapagliflozin oavsett EF avseende kardiovaskulär död och dödlighet oavsett orsak.

**TLV:s bedömning:** Den randomiserade placebokontrollerade DELIVER-studien visar att dapagliflozin minskar risken för händelser av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt vid behandling av patienter med symtomatisk hjärtsvikt och en EF över 40 procent (EF>40). Subgruppsanalyser indikerar att behandlingseffekten inte avviker hos gruppen med en EF över 60 procent (EF>60).

### 3.1.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

#### Indirekt jämförelse

Det saknas direkt jämförande studier med dapagliflozin (Forxiga) och empagliflozin (Jardiance) hos patienter med EF>40 procent. Företaget har därför kommit in med en indirekt jämförelse, baserad på de två kliniska studierna DELIVER och EMPEROR-Preserved, där den senare studerar effekten av empagliflozin (Jardiance) hos patienter med EF>40 procent. Studierna liknar i stort varandra och utfördes för att påvisa den relativa effekten när dessa respektive läkemedel användes som tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling [9].

Analysen inkluderade följande utfallsmått:

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

Dessa redovisar enskilda värden från respektive studie och den relativa effekten för EF över 40 procent. Dessutom för de primära effektmåtten, redovisar sammanslagna resultat för studierna med både över och under 40 procent.

Företagets indirekta jämförelse baseras på en så kallad Bucher-analys. Metoden förutsätter att jämförelsearmarna är desamma och har fördelen att de bibehåller randomiseringen. De båda



studierna som ingår i den indirekta jämförelsen inkluderar patienter med NYHA-klass II-IV och en EF>40 procent. Den indirekta jämförelsen baserades på samma metod som TLV använde för att jämföra Jardiance och Forxiga vid en EF≤40 procent (dnr 1786/2021). Tabell 5 sammanfattar de två studierna och resultaten, analysen av de viktigaste effektmåten i DELIVER och EMPEROR-Preserved-studierna, från den indirekta jämförelsen presenteras i Tabell 6.

Tabell 5. Sammanfattning av studierna i den indirekta jämförelsen.

Intervention	DELIVER (n=6 263) Dapagliflozin (10 mg/dag) + standardbehandling	EMPEROR-Preserved (n=5 988) Empagliflozin (10 mg/dag) + standardbehandling
Jämförelsealternativ	Placebo + standardbehandling	Placebo + standardbehandling
Studietid	2018-2022	2017-2021
Fas	III	III
Blindning	Dubbelblind	Dubbelblind
Median uppföljningstid	28 månader	26 månader
NYHA	II-IV	II-IV*
EF	>40%	>40%

\* Totalt 4 patienter hade NYHA I, dessa patienter inkluderades i NYHA II

Tabell 6. Indirekt jämförelse baserad på Bucher-metoden.

<p>Tabellen omfattas av sekretess</p>
---------------------------------------

Källor: Jardiance EF>40% [10], Forxiga EF>40 %, [-----] [11], Forxiga EF>40 %, [-----] [12].

Jämförelsen av Jardiance och Forxiga för patienter med en EF>40 procent resulterade i hasardkvoter i intervallet [-----], se kolumn 4 i Tabell 6. Ingen av hasardkvoterna för Jardiance och Forxiga var statistiskt signifikanta olika från 1.

### Metaanalys

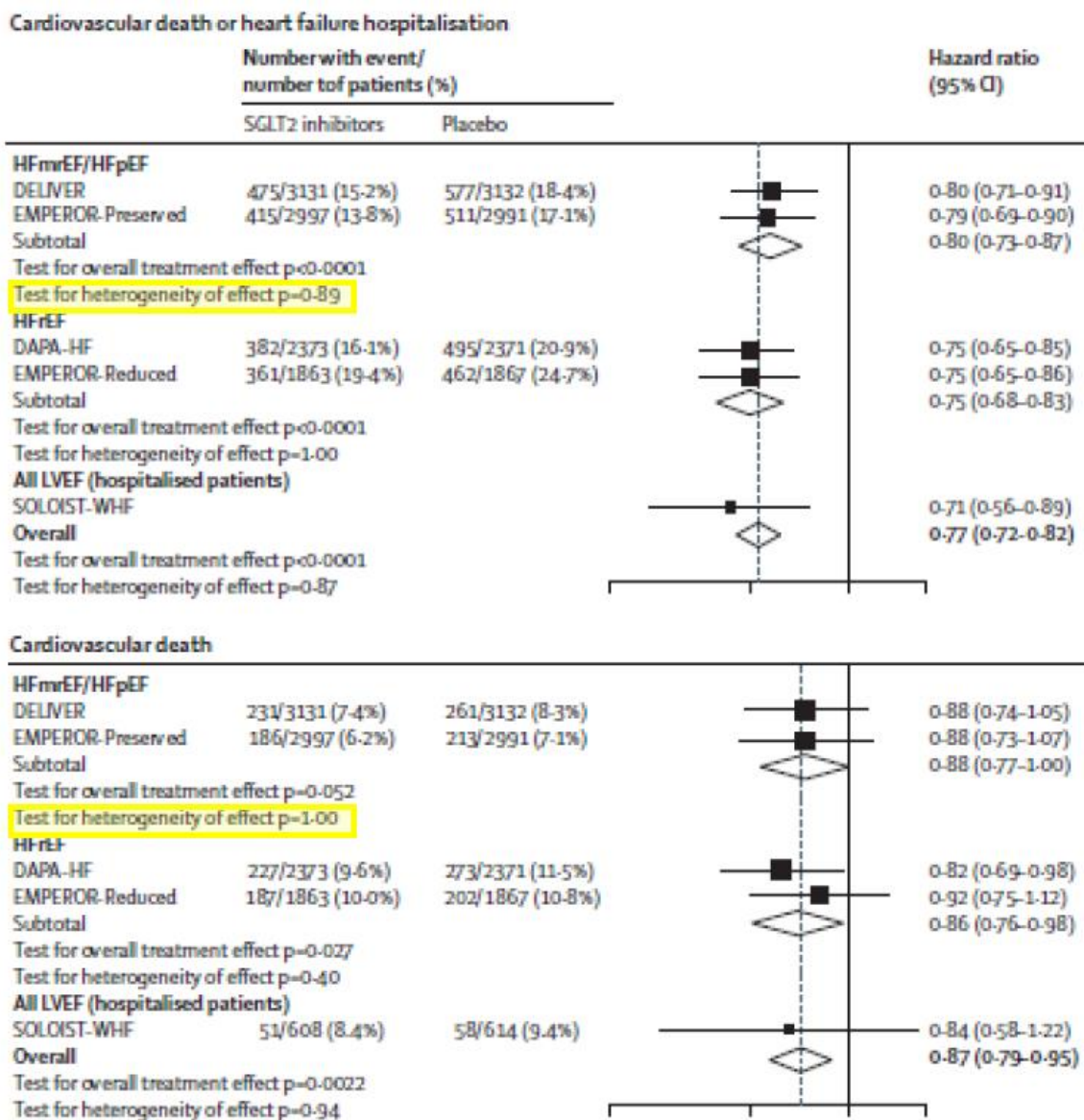
Företaget har även inkommit med en publicerad metaanalys av DELIVER och EMPEROR-Preserved i vilken effekten av SGLT2-hämmare på olika kliniska effektmått vid hjärtsvikt uppskattades [12]. Analysen inkluderar följande utfallsmått:

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

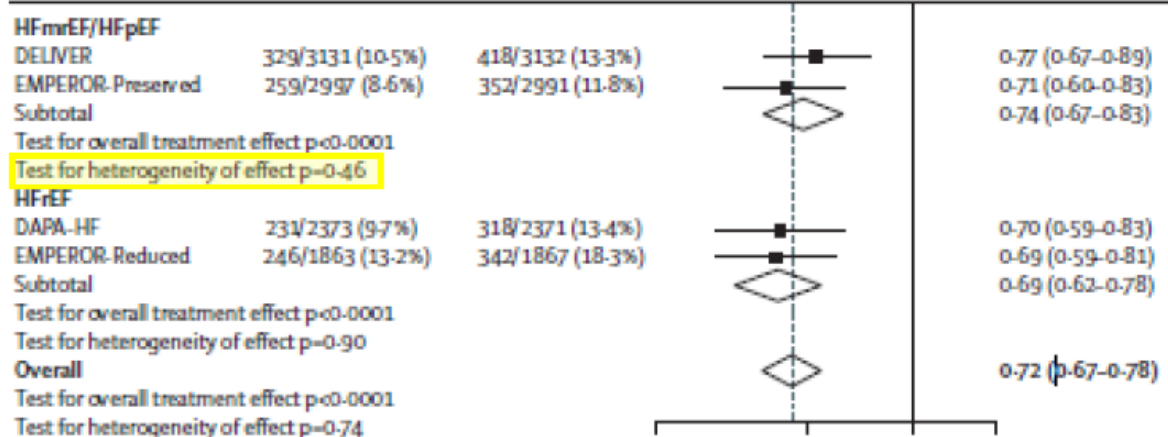
Resultaten av metaanalysen visas i Figur 3. Även, heterogeniteten mellan behandlingseffekten i DELIVER och EMPEROR-Preserved testades och är markerade med gult (Figur 3). Patientpopulationerna i de två studierna är relativt lika [10] [11] och resultaten visade ingen signifikant effektskillnad mellan studierna. Ytterligare utförda analyser presenterades, se Figur 4 och inte heller här identifierades någon signifikant effektskillnad mellan studierna [12].



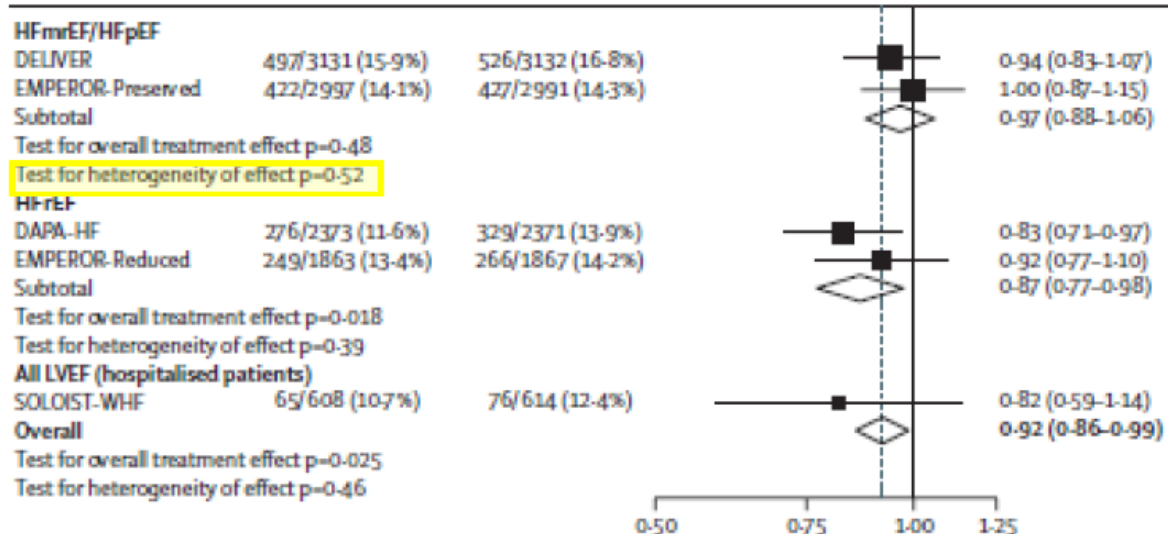
Utöver dessa analyser, av studier inkluderande patienter med EF > 40 procent, inkluderades en motsvarande (post hoc) analys av patienter med EF ≤ 40 procent, det vill säga en analys baserad på DAPA-HF och EMPEROR-Reduced-studierna. Ingen statistiskt signifikant effektskillnad mellan försök hittades heller i den delen av analysen, se Figur 3. Likheter i effektivitet mellan Forxiga och Jardiance, oavsett EF, stöddes således ytterligare av denna studie.



### Heart failure hospitalisation

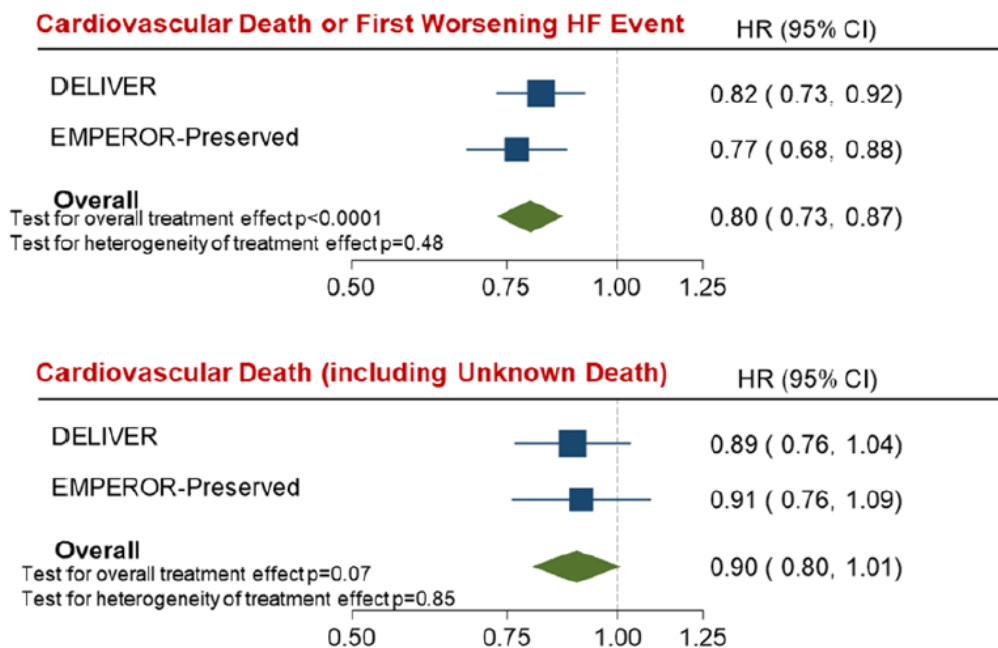


### All-cause death



Notera: Företaget har i sin analys uteslutit dödsfall med okänd eller obestämnd orsak från DELIVER-studien. Detta för att efterlikna definitionen av utfallsmåttet i EMPEROR-Preserved-studien.

Figur 3. Resultat från den sammanslagna analysen av SGLT2-hämmare jämfört med placebo, hos patienter med hjärtsvikt.



Figur 4. Kompletterande analyser utifrån alternativa definitioner i metaanalysen.

### TLV:s diskussion

Företaget har kommit in med en indirekt jämförelse i form av en Bucher-analys vars resultat visar att effekten mellan dapagliflozin och empagliflozin är jämförbar avseende behandling av hjärtsviktpatienter med EF > 40 procent. TLV anser att analysen är tillförlitlig eftersom de analyserade patientpopulationerna var relativt lika, med avseende på NYHA-klassificering, EF samt medicinsk historik vid enrullering [10] [11], och att den indirekta jämförelsen (patienter med EF ≤ 40% respektive EF > 40%) och testet av behandlingseffektens heterogenitet mellan studierna inte visade några statistiskt signifikanta skillnader i klinisk effekt mellan Forxiga och Jardiance [12]. TLV bedömer att resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att den kliniska effekten avseende kompositmättet kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt är jämförbar mellan dapagliflozin (Forxiga) och empagliflozin (Jardiance) vid behandling av hjärtsviktpatienter med EF över 40 procent (EF > 40%). Resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.

## 4 Hälsoekonomi

---

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baserat på en kostnadsjämförelse där Forxiga 10 mg jämförs mot Jardiance 10 mg för hjärtsviktpatienter med EF över 40 procent. Företagets kostnadsjämförelse visar att kostnaden per dag för Forxiga 10 mg är samma som Jardiance 10 mg för patienter med EF över 40 procent.

Ansökt pris för Forxiga är 421,63 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter och 1 375,01 kronor för en förpackning om 98 tabletter både i styrkorna 5 mg respektive 10 mg. Detta motsvarar en läkemedelskostnad för Forxiga på 14,03 kronor respektive 15,06 kronor per patient och dag beroende på förpackningsstorlek givet att patienten tar en tablett per dag. För patienter som tar två tabletter av Forxiga 5 mg i stället för en tablett av Forxiga 10 mg per dag blir läkemedelskostnaden per dag dubbelt så hög

Mot bakgrund av att Forxiga bedöms ha jämförbar effekt jämfört med Jardiance för patienter med EF över 40 procent, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

### 4.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 4.1.1 Dosering

##### *Forxiga*

Rekommenderad dos är 10 mg Forxiga (dapagliflozin) en gång dagligen för patienter med hjärtsvikt. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 5 mg. Om den tolereras väl, kan dosen ökas till 10 mg.

##### *Jardiance*

Den rekommenderade dosen är 10 mg Jardiance (empagliflozin) en gång dagligen.

#### 4.1.2 Kostnader för läkemedlet

##### *Forxiga*

Ansökt pris för Forxiga är 421,63 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter och 1375,01 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter. Båda förpackningar finns i styrkorna 5 mg eller 10 mg. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år på cirka 5 121 kronor för Forxiga 10 mg.

##### *Jardiance*

Fastställt pris för Jardiance är 451,75 kronor (AUP) för en förpackning om 30 tabletter och 1 262,75 kronor (AUP) för en förpackning om 90 tabletter båda i styrkorna 10 mg. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och år på cirka 5 121 kronor för Jardiance

### 4.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att Forxiga bedöms ha jämförbar effekt med Jardiance för patienter med EF över 40 procent, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV utgår från den dagliga dosen om 10 mg enligt rekommenderad dosering för Forxiga och Jardiance för patienter med hjärtsvikt och 5 mg för patienter med hjärtsvikt och gravt nedsatt leverfunktion.

Tabell 7. TLV:s kostnadsjämförelse, AUP.

Produkt	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning (AUP)	Pris per tablett	Rekommenderad dosering	Kostnad per patient och år**
Forxiga 10 mg	28 tabletter	421,63 kr	15,06 kr	En tablett per dag	5 496,90 kr
	98 tabletter	1 375,01 kr	14,03 kr		5 120,95 kr
Forxiga 5 mg	28 tabletter	421,63 kr	15,06 kr	En tablett per dag*	5 496,90 kr
	98 tabletter	1 375,01 kr	14,03 kr		5 120,95 kr
Jardiance 10 mg	30 tabletter	451,75 kr	15,06 kr	En tablett per dag	5 496,90 kr
	90 tabletter	1 262,76 kr	14,03 kr		5 120,95 kr

\*Rekommenderad startdos för patienter med gravt nedsatt leverfunktion

\*\*Ett år motsvarar 365 dagar i TLV:s kostnadsjämförelse

### TLV:s diskussion

Forxiga finns även i styrkan 5 mg vilket medför en hypotetisk risk att patienten tar två 5 mg tabletter i stället för en 10 mg tablett. I sådana fall kommer läkemedelskostnaden för Forxiga vara dubbelt så högt eftersom priset för Forxiga tabletter är samma oavsett styrkan.

**TLV:s bedömning:** TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Forxiga är samma som läkemedelskostnaden för Jardiance.

#### 4.2.1 Osäkerhet i resultaten

Det finns hjärtsviktpatienter med gravt nedsatt leverfunktion som har behov av Forxiga 5 mg. TLV instämmer i företagets bedömning att användning av 5 mg kommer att vara mycket liten i relation till användningen av 10 mg. Vidare bedömer TLV att risken för att ett större antal hjärtsviktpatienter utan gravt nedsatt leverfunktion kommer att ta två tabletter av 5 mg i stället för en tablett av 10 mg dagligen är låg.

### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter är aktuella för behandling med Forxiga eller Jardiance med den utökade indikationen (EF>40%), varav [-----] antas få behandling efter fem år. Förväntad fullskalig försäljning är uppskattad till cirka [-----] kronor år [----].

Tabell 8. Företagets skattning av patienter som är aktuella för behandling med Forxiga eller Jardiance med den utökade indikationen (EF>40%).

	Uppskattning	Berättigad population	Källa
[-----]	[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]		[-----]	

### TLV:s diskussion

Hjärtsviktpatienter utgör en stor patientpopulation och läkemedel avsedda för hjärtsviktpatienter kan ha en betydande budgetpåverkan. Enligt TLV:s inhämtade statistik från Concise uppgick total försäljningen av Forxiga till cirka 199 miljoner kronor 2022. Forxiga omfattar flera indikationer och inte enbart hjärtsvikt. TLV har inhämtat data mellan 2014 och 2022 från Socialstyrelsen för att undersöka hur stor andel och antal patienter som omfattas av hjärtsviktsindikationen. TLV baserar analysen på patienter som förskrivits Forxiga utan annan föregående diabetesbehandling (metformin eller insulin), och som har diagnosen hjärtinsufficiens (ICD10 I.50). Andelen patienter som förskrivs Forxiga för hjärtsvikt utan tidigare diabetesbehandling har ökat kraftigt senaste åren och utgör cirka 55 procent 2022 jämfört med 10 procent 2020, vilket är förväntat givet utökad indikation och subvention.

TLV konstaterar att förskrivning av Forxiga 10 mg och 5 mg i klinisk verklighet ökar, men att Forxiga 5 mg har fluktuerat mellan cirka 4 och 7 procent sedan 2020 av total försäljning av Forxiga. TLV noterar att kostnaden för Forxiga kommer att vara dubbelt så hög om patienten tar två 5 mg tabletter i stället för en 10 mg tablett per dag.

Med dagens begränsade subvention konkurrerar Forxiga med Jardiance, en annan SGLT2-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna. Med en utökad subvention kommer Forxiga att ta andelar från befintlig marknad.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning att cirka [-----] patienter bevarad ejektionsfraktion är aktuella för behandling är rimlig. TLV noterar att det är svårt att uppskatta antalet patienter som kommer behandlas med Forxiga eller Jardiance.

Forxiga förväntas ta andelar från befintlig marknad.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Clinical Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) och Scottish Medicines Consortium (SMC) rekommenderar Forxiga för behandling av patienter med EF under 40 procent, men har ingen pågående eller avslutad utvärdering av Forxiga EF över 40 procent [16, 17].

### 5.2 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 bland annat pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi 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 9. Företagets uppgifter om subvention och priser i andra länder (2022-12-19).*

Tabellen omfattas av sekretess



## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 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.

### 6.2 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.

## 7 Sammanvägning

---

Vid hjärtsvikt, en potentiellt livshotande sjukdom, orkar hjärtat inte pumpa ut tillräckligt med blod i kroppen. Det är ett kliniskt syndrom, ett symtomkomplex med ett antal möjliga orsaker, ofta kopplat till annan hjärtsjukdom såsom kärlkramp eller hjärtinfarkt. De vanligaste symtomen är andfäddhet, andnöd och vätskeansamling/ödem). I många fall håller sig symtomen på en stabil nivå under en ganska lång tid (månader eller år) innan de försämras.

Forxiga fick i mars 2023 utökad indikation för hjärtsviktpatienter, från ”behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt EF” till ”för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt” (oavsett EF). Företaget ansöker nu om utökad subvention så att Forxiga i styrkan 5 mg och 10 mg ska ingå i läkemedelsförmånerna för hela den godkända indikationen avseende hjärtsvikt, det vill säga både vid nedsatt och bevarad EF och inte endast en begränsad del.

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 för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

Forxiga 5 mg och 10 mg ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Genom detta beslut är Forxigas subvention för båda styrkorna förenad med följande sammanlagda begränsning.

Subventioneras endast 1) vid typ 2-diabetes som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt och 2) för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt 3) vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig.

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



Mot bakgrund att Forxiga och Jardiance bedöms ha jämförbar effekt för patienter med EF över 40 procent har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Forxiga och Jardiance är desamma för hjärtsviktpatienter med EF över 40 procent.

Det finns hjärtsviktpatienter med gravt nedsatt leverfunktion som har behov av Forxiga 5 mg. TLV instämmer i företagets bedömning att användning av 5 mg kommer att vara mycket liten i relation till användningen av 10 mg. Vidare bedömer TLV att risken för att ett större antal hjärtsviktpatienter utan gravt nedsatt leverfunktion kommer att ta två tabletter av 5 mg i stället för en tablett av 10 mg dagligen är låg.

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 för behandling av patienter med kronisk symtomatisk hjärtsvikt.

## 8 Referenser

---

- [1] S. Kurmani and I. Squire, "Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology," (in eng), *Curr Heart Fail Rep*, vol. 14, no. 5, pp. 385-392, Oct 2017, doi: 10.1007/s11897-017-0351-y.
- [2] Hjärt-Lungfonden, "Hjärtrapporten," 2019 2019.
- [3] T. A. McDonagh *et al.*, "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 42, no. 36, pp. 3599-3726, Sep 21 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [4] R. n. hjärtsviktsregister, "Årsrapport," 2021 2021.
- [5] A. H. Association. "Classes of Heart Failure." <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure> (accessed 21 October, 2022).
- [6] N. f. S. läkemedelskommittéer. "Läkemedelsbehandling vid kronisk hjärtsvikt." <https://janusinfo.se/lakemedelskommitte/lok/artiklar/lakemedelsbehandlingvidkroniskhjarthjartsvikt.5.6bocec9617a2d3d28f8699b5.html> (accessed 2022).
- [7] E. M. Agency, "European Public Assessment Report (EPAR)," 2022.
- [8] E. M. Agency, "Forxiga Produktresumé (SPC)," 2023.
- [9] 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.
- [10] S. D. Anker *et al.*, "Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 385, no. 16, pp. 1451-1461, Oct 14 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- [11] S. D. Solomon *et al.*, "Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 387, no. 12, pp. 1089-1098, Sep 22 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
- [12] M. Vaduganathan *et al.*, "SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials," (in eng), *Lancet*, vol. 400, no. 10354, pp. 757-767, Sep 3 2022, doi: 10.1016/s0140-6736(22)01429-5.
- [13] B. J. Banerjee A, Mamsa JB, Eriksson JW, Norhammar A, "Heart Failure Prevalence, Patient Characteristics and Outcomes: A Large Observational Study," ed. oral at European Society of Cardiology Heart Failutre, 2020.
- [14] T. Thorvaldsen *et al.*, "Eligibility for Dapagliflozin and Empagliflozin in a Real-world Heart Failure Population," (in eng), *J Card Fail*, vol. 28, no. 7, pp. 1050-1062, Jul 2022, doi: 10.1016/j.cardfail.2022.04.011.
- [15] S. a. b. S. AstraZeneca Data on File (2021). 2021.
- [16] T. N. I. f. H. a. C. E. (NICE), "Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (appraisal)," 2021. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/resources/dapagliflozin-for-treatingchronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-pdf-82609327985605>
- [17] S. M. C. Healthcare Improvement Scotland, "Advise following a full submission," 2021. [Online]. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2322/>

## 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.