

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner
Ansökan inom läkemedelsförmånerna

Jardiance (empagliflozin)

Utvärderad indikation

Jardiance är avsett för 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.

Förslag till beslut

TLV beslutar att subventionsbegränsningen för Jardiance ändras till: Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt.

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Översikt

Produkten	
Varumärke	Jardiance
Aktiv substans	Empagliflozin
ATC-kod	A10BK03
Beredningsform	Filmtabletter
Företag	Boehringer Ingelheim AB
Typ av ansökan	Ansökan om ändrad subventionsbegränsning
Sista beslutsdag	2020-07-29
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Diabetes
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Ozempic (semaglutid)
Antal patienter i Sverige	Typ 2-diabetes: mellan 400 000 och 500 000 personer
Beskrivning av marknaden	
Företagets försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] år [----] (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	SGLT2-hämmare omsätter 235 miljoner kronor per år (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Jardiance	10 mg	30	397,55	451,75
Jardiance	10 mg	90	1 192,66	1 262,76
Jardiance	25 mg	30	467,72	523,32
Jardiance	25 mg	90	1 403,16	1 477,47

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Madeleine Jacobi (hälsoekonom), Daniel Högberg (analytiker) och Elin Borg (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.

Klinisk expert Mats Eliasson, professor och överläkare, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 305/2020

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

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**

Begränsningstext

Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt.

Villkorstext

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

- Jardiance (empagliflozin) är ett oralt läkemedel avsett för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion, antingen som monoterapi när metformin inte anses lämpligt på grund av intolerans eller som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.
- Jardiance ingår sedan år 2014 i läkemedelsförmånerna med begränsningen subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin.
- Företaget har nu ansökt om att ändra subventionsbegränsningen till subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt.
- Företagets huvudsakliga argument för att ändra subventionsbegränsningen är att det jämförelsealternativ (glimepirid) som TLV vid subventionsbeslutet bedömde vara mer kostnadseffektivt än Jardiance i monoterapi, och därför låg till grund för begränsningen, inte längre är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Detta eftersom glimepirid inte längre rekommenderas i monoterapi av Läkemedelsverket. Vidare påtalar företaget att läkemedelsklasserna DPP-4-hämmare och GLP-1-hämmare har givits subventionsbegränsningar som tillåter monoterapi när metformin inte är lämpligt trots att kostnadseffektivitet inte har visats för denna användning.
- TLV bedömer att GLP-1-analogen Ozempic (semaglutid) utgör det relevanta jämförelsealternativet till Jardiance när metformin inte är lämpligt (dvs i monoterapi).
- Företaget har inkommit med flera indirekta jämförelser i form av nätverksmetaanalyser mellan empagliflozin (Jardiance) och olika GLP-1-hämmare som visar att Jardiance har jämförbar eller bättre effekt avseende kardiovaskulära utfallsmått bland patienter med hög risk för hjärt-kärlhändelser. Vidare har företaget gjort en naiv indirekt jämförelse mellan två randomiserade kontrollerade studier där empagliflozin (Jardiance) respektive semaglutid (Ozempic) utvärderats i monoterapi. Resultatet är numeriskt till semaglutids fördel gällande sänkning av HbA1c och kroppsvikt, men eftersom studiernas patientpopulationer skiljer sig i utgångsvärden i dessa parametrar är det svårt att dra slutsatser om skillnad i relativ effekt baserat på detta underlag. Slutligen hänvisar företaget till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer som anger att både SGLT2-hämmare och GLP-1-analoger har positiv effekt på HbA1c och kroppsvikt.
- TLV bedömer att empagliflozin och semaglutid har jämförbar effekt avseende sänkning av HbA1c och viktminskning och att den relativa effekten avseende kardiovaskulära utfallsmått är jämförbar eller bättre för empagliflozin jämfört med semaglutid.
- TLV konstaterar att behandlingskosten för Ozempic är mer än dubbelt så hög som den för Jardiance oavsett vilka styrkor som jämförs.

- Sammantaget finner TLV skäl att ändra subventionsbegränsningen för Jardiance till följande. Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Läkemedlet.....	1
2.2	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	7
3.1	Effektmått	7
3.2	Kostnadsjämförelse.....	7
3.3	Budgetpåverkan.....	8
3.4	Samlad bedömning av resultaten	9
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	9
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	9
5	Regler och praxis.....	12
5.1	Den etiska plattformen	12
5.2	Författningstext m.m.	12
5.3	Praxis.....	12
6	Sammanvägning.....	13
7	Referenser.....	14
Bilagor Fel! Bokmärket är inte definierat.	
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. Fel! Bokmärket är inte definierat.	

1 Bakgrund

Företaget ansökte om subvention för hela Jardiance indikation år 2014 (dnr 3233/2014). TLV beslutade att bifalla företagets ansökan med begränsningen ”Subventioneras endast för patienter som tillägg till behandling med metformin”.

Företaget ansöker nu om en ändrad subventionsbegränsning enligt följande fetmarkerad text: ”Subventioneras endast för patienter som tillägg till behandling med metformin **eller när detta inte är lämpligt.**”

2 Medicinskt underlag

Diabetes innebär en kroniskt förhöjd nivå av blodglukos, så kallad hyperglykemi. Sjukdomen orsakas av att kroppen saknar eller har nedsatt förmåga att bilda insulin, eller att kroppens känslighet för insulin är nedsatt.

Typ 2-diabetes är en progredierande sjukdom och innebär att kroppen av okänd anledning reagerar svagare på insulin. Typ 2-diabetes har starkt ärftlig koppling och är livsstilsberoende där fetma, kost- och motionsvanor har betydelse för sjukdomens uppkomst och utveckling.

Den kortsiktiga och akuta komplikationen av obehandlad diabetes är akut hyperglykemi, vilket kan leda till ketoacidosis (tillstånd med risk för diabeteskoma) och hyperosmolärt syndrom (dehydreringstillstånd vanligast hos äldre patienter), båda potentiellt livshotande tillstånd. De långsiktiga komplikationerna av hyperglykemi innebär en ökad risk för olika mikro- och makrovaskulära komplikationer såsom skador på nerver, njurar, ögon och fötter, samt hjärt-kärlsjukdom.

Det finns ett flertal olika möjligheter att kontrollera och följa blodglukosnivån. De mest använda och välstuderade metoderna är dels egenmätning av blodglukos med teststickor, dels mätning av HbA1c (glykosylerat hemoglobin). HbA1c avspeglar den genomsnittliga glukosnivån under sex till tio veckor och mäts i enheten mmol per mol eller i procent.

Det finns cirka 500 000 patienter med diabetes i Sverige, av vilka cirka 85 till 90 procent har typ 2-diabetes [1].

2.1 Läkemedlet

Jardiance innehåller den aktiva substansen empagliflozin och tillhör läkemedelsklassen SGLT2-hämmare. Jardiance godkändes den 22 maj 2014 via den centrala godkännandeprocessen. Nedanstående text är delvis tagen från produktresumén för Jardiance.

2.1.1 Indikation

Jardiance är avsett för 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.

2.1.2 Verkningsmekanism

SGLT2-hämmare verkar genom att hämma glukotransportören SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2), som är ett protein som återför glukos till blodloppet från urinen när den filtreras i njurarna. SGLT2 uttrycks kraftigt i njurarna. När SGLT2 hämmas så minskar återupptaget av glukos, vilket leder till att överskottet av glukos utsöndras genom urinen och att blodsockernivån därmed sjunker.

2.1.3 Dosering/administrering

Rekommenderad startdos är 10 mg empagliflozin en gång dagligen. Hos patienter som tolererar empagliflozin 10 mg en gång dagligen, har ett eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² och behöver striktare glykemisk kontroll kan dosen höjas till 25 mg en gång dagligen. Den maximala dagsdosen är 25 mg.

2.2 Behandling och svårighetsgrad

2.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes anger metformin som första linjens läkemedelsbehandling vilket i regel bör sättas in i avslutning till diagnos och fortgå så länge kontraindikationer inte föreligger [2]. Om kontraindikation föreligger mot metformin kan alla andra läkemedelsklasser användas som monoterapi och vid val av läkemedelsklass ska hänsyn tas till patientens individuella förutsättningar och eventuell samsjuklighet. Vid höga glukosvärden (över 20 mmol/L) eller symtom kan initial insulinbehandling övervägas. De patientgrupper eller situationer där empagliflozin utgör ett av de i första hand rekommenderade läkemedlen för tillägg eller alternativ till metformin listas i Tabell 1 nedan.

Tabell 1 Läkemedelsverkets rekommendationer för de patientgrupper/situationer där SGLT2-hämmare utgör ett behandlingsalternativ [2].

Patientgrupp/situation	Lämpligt som tillägg eller alternativ till metformin	Kan övervägas som tillägg eller alternativ till metformin	Läkemedelsverkets utvalda kommentar
Manifest kardiovaskulär sjukdom	Empagliflozin Kanagliflozin Liraglutid	Pioglitazon DPP-4-hämmare Insulin	Empagliflozin, kanagliflozin, liraglutid och pioglitazon har i studier visat kardiovaskulär fördel över placebo. DPP-4-hämmare och GLP-1-analogen lixisenatid är kardiovaskulärt neutrala.
Hjärtsvikt	Empagliflozin Kanagliflozin	Samtliga läkemedelsgrupper, med undantag för pioglitazon och saxagliptin.	Diuretisk effekt gemensam för klassen SGLT2-hämmare. Vid behandling med SGLT2-hämmare, försiktighet hos patient med risk för fotgangrän.
Uttalad fetma	GLP-1-analoger SGLT2-hämmare Akarbos	DPP-4-hämmare	
Vid behov av särskild hänsyn för risk för hypoglykemi	Samtliga utom insulin, SU och meglitinider	Meglitinider Pioglitazon	

Vad gäller läkemedlens dokumenterade effekt och egenskaper så har Läkemedelsverket utgivit en sammanfattade tabell (se Figur 1).

Läkemedelsgrupp	HbA1c	Vikt-förändring	Risk för hypoglykemi	Användning vid nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)	Visad riskreduktion för kardiovaskulär sjukdom (CVD) och/eller mortalitet
Metformin	↓↓	→		Nej	CVD, mortalitet
SU	↓↓	↑	↑	Nej	
Meglitinider (repaglinid)	↓↓	↑	↑	Försiktighet	
Akarbos	↓	→		Nej	
Glitazoner (pioglitazon)	↓↓	↑		Försiktighet	CVD* (dock ökad risk för hjärtsvikt)
DPP-4-hämmare	↓(↓)	→		Ja	
GLP-1-RA	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet (liraglutid)
SGLT-2-hämmare	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet** (empagliflozin, kanagliflozin)
Insulin	↓↓↓	↑	↑↑	Ja	

* I PROACTIVE-studien var icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke och totalmortalitet sekundära utfallsmått (HR 0,84; 95 % KI 0,72–0,98; p = 0,027).

** Vid hög kardiovaskulär risk har empagliflozin visats ge lägre risk för kardiovaskulär död och totalmortalitet samt kunna ha njurskyddande effekt. Kanagliflozin har hos patienter med hög kardiovaskulär risk visats minska risken för det sammansatta utfallsmåttet död i kardiovaskulär sjukdom, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt samt kunna ha skyddande effekt på njurarna.

Figur 1 Bild på den tabell Läkemedelsverket publicerat för att summera effekt och egenskaper hos läkemedel för behandling av typ 2-diabetes.

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer anges att SU i monoterapi bör undvikas eftersom läkemedlet har flack responskurva i högre doser vilket medför en ökad risk för hypoglykemier.

Socialstyrelsen utkom med nationella riktlinjer på området 2018 [3]. I dessa ges sulfonureider i monoterapi högre prioritet (prioritet 4) jämfört med SGLT2-hämmare (prioritet 7) (se Tabell 2). Socialstyrelsen motiverar sin prioritering av sulfonureider med att läkemedlet ger en sänkning av HbA1c som är jämförbar med metformin, att det finns en lång erfarenhet av dessa läkemedel, men de medför samtidigt en viss ökad risk för hypoglykemi och viktuppgång jämfört med enbart metformin. Vidare anges att tillägg av insulin och sulfonureider till metformin ger en lägre kostnad, men också mindre patientnytta jämfört med tillägg av dapagliflozin, DPP-4-hämmare eller GLP-1-analog till metformin eller annan peroral terapi.

Tabell 2 Socialstyrelsens rekommendation för läkemedelsbehandling av diabetes typ-2 från [3]

	Rekommendationer
Hälso- och sjukvården bör	<ul style="list-style-type: none"> • erbjuda personer med typ 2-diabetes metformin som monoterapi om det inte finns intolerans eller kontraindikationer (prioritet 1) • erbjuda personer med typ 2-diabetes insulin som tillägg till metformin (prioritet 3)
	<ul style="list-style-type: none"> • erbjuda personer med typ 2-diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom GLP-1-analogen liraglutid eller SGLT2-hämmaren empagliflozin (prioritet 3)
Hälso- och sjukvården kan	<ul style="list-style-type: none"> • erbjuda personer med typ 2-diabetes repaglinid eller sulfonureider som monoterapi eller som tillägg till metformin (prioritet 4) • erbjuda personer med typ 2-diabetes behandling med GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare eller SGLT2-hämmare som tillägg till metformin (prioritet 5) • erbjuda personer med typ 2-diabetes GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare eller SGLT2-hämmare som monoterapi (prioritet 7)
Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall	<ul style="list-style-type: none"> • erbjuda personer med typ 2-diabetes akarbos som tillägg till metformin eller som monoterapi (prioritet 9) • erbjuda personer med typ 2-diabetes pioglitazon som tillägg till metformin eller som monoterapi (prioritet 10)

TLV:s kliniska expert uppger att SGLT2-hämmare i dag i klinisk praxis är det vanligaste läkemedlet efter metformin i behandlingstrappan – antingen som tillägg till metformin när metformin ger otillräcklig effekt, eller som monoterapi när metformin är olämpligt. Experten angav effekten på kardiovaskulär dödlighet och vikt samt det lägre priset jämfört med GLP-1-hämmare som bakomliggande orsaker till detta.

2.2.2 Jämförelsealternativ

Denna utredning gäller endast behandling av typ 2-diabetes när metformin inte är lämpligt.

När Jardiance upptogs i läkemedelsförmånerna 2014 (dnr 3233/2014) bedömdes att glimepirid, som tillhör läkemedelsklassen sulfonureider (SU), var det relevanta jämförelsealternativet i monoterapi. Företaget anger i sin ansökan för detta ärende inte vilket som är det relevanta jämförelsealternativet till Jardiance i monoterapi utan fokuserar istället på varför glimepirid inte längre är det. Företagets har två huvudargument för att SU inte längre är relevant jämförelsealternativ: (1) att SU inte längre anses ha likvärdig effekt med SGLT2-hämmare och (2) att det europeiska kardiologisällskapet (ESC) och den europeiska föreningen för diabetesstudier (EASD) år 2019 gav ut gemensamma behandlingsriktlinjer som rekommenderar att SGLT2-hämmare eller GLP-1-analoger används i monoterapi hos behandlingsnaiva patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Företaget påpekar vidare att SU beskrivs vara olämpliga i monoterapi i Läkemedelsverkets uppdaterade behandlingsrekommendationer.

Övriga SGLT2-hämmare inom förmånerna utgör inte relevant jämförelsealternativ till Jardiance i monoterapi eftersom även de har begränsad subvention till behandling endast som tillägg till metformin.

TLV bedömer med stöd av den kliniska expert som är knuten till ärendet att GLP-1-analoger är kliniskt relevanta alternativ för behandling av typ 2-diabetes när metformin inte är lämpligt. Flera GLP-1-analoger ingår i läkemedelsförmånerna och Ozempic (semaglutid) bedömdes vara kostnadseffektivt i det senaste subventionsbeslutet som fattades 2018 varvid den hälsoekonomiska analysen baserades på effektmåten minskning i HbA1c och kroppsvikt (dnr 1604/2018).

TLV:s bedömning: TLV bedömer sammantaget att Ozempic utgör det relevanta jämförelsealternativet till Jardiance eftersom GLP-1-hämmare är kliniskt relevanta och inom denna läkemedelsklass är Ozempic mest kostnadseffektivt för den aktuella patientgruppen. Glimepirid är inte längre ett relevant jämförelsealternativ eftersom detta inte längre rekommenderas av läkemedelsverket för användning i monoterapi.

2.3 Klinisk effekt

Nedan följer en sammanfattning av företagets underlag för effektjämförelse mellan Jardiance och GLP-1-analoger.

2.3.1 Jardiance i jämförelse med GLP-1-analoger

Företaget hänvisar till Läkemedelsverkets sammanställning av effekt och egenskaper för glukossänkande läkemedel (se Figur 1 i avsnitt 2.2.1 ovan) och menar att det framgår att Läkemedelsverket bedömt att effekten är densamma för läkemedelsklasserna avseende sänkning av HbA1c och vikt. Vidare har kardiovaskulärt skydd visats för båda klasserna medan enbart två läkemedel har visats ge en mortalitetsvinst, nämligen Victoza (liraglutid, GLP-1-analog) och Jardiance. Slutligen, menar företaget att Läkemedelsverket lyfter fram att det enbart är Jardiance som vid hög kardiovaskulär risk bevisats reducera risken för kardiovaskulär död och totalmortalitet samt har njurskyddande effekt.

Företaget hänvisar till tre nyligen publicerade indirekta jämförelser i form av nätverksmetaanalyser för skattning av relativ effekt på kardiovaskulärt utfall. Den första av McKee m.fl. 2020 [4], som analyserade 10 studier med 85 219 patienter, kommer fram till att klasserna är jämförbara avseende större hjärt-kärlhändelser (MACE¹) och kardiovaskulär död medan SGLT2-hämmarna har bättre effekt när det gäller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Vidare drog författarna slutsatsen att SGLT2-hämmarna har en mer gynnsam effekt hos patienter med svårare hjärtsjukdom. Den andra publikationen av Fei m.fl. 2019 [5], som omfattade 14 studier med sammanlagt 121 047 patienter, drar slutsatsen att SGLT2-hämmare är överlägsna (eng. *superior*) avseende minskning av kardiovaskulär död, död oavsett orsak, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt samt njurskyddande effekt. Den tredje publikationen av Zelniker m.fl. 2019 [6], med åtta studier och 77 242 patienter, drar slutsatsen att SGLT2-hämmare och GLP-1-analoger har jämförbar effekt avseende större hjärt-kärlhändelser hos patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom medan SGLT2-hämmare har fördelar avseende sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och njurskyddande effekt.

Slutligen hänvisar företaget till två propensity score-matchade jämförelser baserade på interimdata från observationella kohortstudier där liknande resultat erhålls som i analyserna ovan. Thomsen [7] har redovisat resultat från den danska EMPLACE-studien där behandling med empagliflozin (Jardiance) eller liraglutid (Victoza) under i genomsnitt 1,5 år hos 20 000 patienter visar jämförbara resultat både gällande större hjärt-kärlhändelser, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och ett sammanvägt utfallsmått av sjukhusinläggning eller död oavsett orsak. Patorno presenterade 2019 interimresultat från EMPRISE-studien där empagliflozin (n=55 860) jämförs mot GLP-1-analoger (n=55 860) och skillnad till fördel för empagliflozin visas avseende reduktion av sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

2.3.2 Jardiance i jämförelse med Ozempic då respektive läkemedel ges som monoterapi

Företaget menar att det saknas direkta jämförelser mellan Jardiance och Ozempic i monoterapi och att skillnader mellan studiepopulationer försvårar indirekta jämförelser. Företaget har kommit in en studie vardera för skattning av effekten av monoterapi med Jardiance respektive Ozempic.

Roden m.fl. [8] var en dubbelblind 24-veckorsstudie där patienterna randomiserades till empagliflozin 10 mg/dag, empagliflozin 25 mg/dag, sitagliptin 100 mg/dag eller placebo. De 899 patienter som randomiserades hade vid baslinjen ett genomsnittligt HbA1c på 7,88 procent och en genomsnittlig kroppsvikt på 78,4 kg. Sorli m.fl. [9] var en dubbelblind 30-veckorsstudie där patienterna randomiserades till semaglutid 0,5 mg eller 1,0 mg en gång/vecka eller placebo. Totalt 388 patienter randomiserades med ett genomsnittligt HbA1c på 8,05 procent och en genomsnittlig kroppsvikt på 91,9 kg. Studiernas resultat redovisas i Tabell 3 nedan.

Tabell 3 Utfall i studierna med Jardiance och Ozempic i monoterapi

Utfall	Jardiance 25mg 24 veckor	Jardiance 10mg 24 veckor	Ozempic 1,0mg 30 veckor	Ozempic 0,5mg 30 veckor
Förändring i HbA1c från baslinjen (%)	-0,78	-0,66	-1,55	-1,45
Förändring i kroppsvikt från baslinjen (kg)	-2,48	-2,26	-4,53	-3,73

Företaget menar att skillnaden mellan studiepopulationerna och behandlingens längd kan vara en del i förklaringen till den numeriska skillnaden eftersom det högre utgångsvärdet i studien med Ozempic gör att man kan förvänta sig en större förbättring.

¹ MACE=major adverse cardiovascular events

Slutligen hänvisar företaget till att det bara är Jardiance av de två läkemedlen som visats medföra en överlevnadsvinst och att de gynnsamma effekterna på kardiovaskulära utfallsmått som registrerades i EMPA-REG-studien [10] med empagliflozin var oberoende av om patienterna stod på metformin eller inte.

TLV:s bedömning: TLV bedömer sammantaget att effekten vid behandling med Jardiance i monoterapi är jämförbar med den vid behandling med Ozempic i monoterapi sett till minskning av HbA1c och kroppsvikt och att effekten på kardiovaskulära utfallsmått är jämförbar eller bättre för Jardiance jämfört med Ozempic när båda ges i monoterapi.

Avsaknaden av direkt jämförande studier utgör en osäkerhet i dessa bedömningar.

Vad gäller relativ effekt på HbA1c uppvisar den naiva jämförelse som företaget har kommit in med numeriska skillnader till fördel för Ozempic för båda utfallsmåtten. TLV bedömer dock att skillnaderna i studiernas populationer och behandlingstid inte gör det möjligt att fastslå att skillnad föreligger. I bedömningen vägs även in att Läkemedelsverket i sina rekommendationer framhåller att båda läkemedelsklasserna har effekt på HbA1c och vikt.

Gällande effekt på kardiovaskulära utfallsmått så kan TLV baserat på underlaget inte heller avgöra om det föreligger en faktisk effektskillnad gällande minskning av kardiovaskulär dödlighet eller om det beror på skillnad i studiedesign, men av resultaten att döma finns det åtminstone inget som indikerar att Jardiance skulle vara sämre än Ozempic avseende en hjärtkärlskyddande effekt.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inte inkommit med någon hälsoekonomisk modell som inkluderar kostnader och effekter av Jardiance i förhållande till alternativa behandlingar. Företaget har redovisat kostnaderna för Jardiance i förhållande till GLP-1-analogen Ozempic. Då TLV har bedömt att GLP-1-analoger utgör det relevanta jämförelsealternativet har TLV jämfört läkemedelskostnaderna för Jardiance med Ozempic, vilket är den GLP-1-analog som senast upptogs i förmånerna.

Ozempic har liksom Jardiance även indikation att användas i kombination med andra läkemedel. Vi redovisar dock endast kostnader för Ozempic i monoterapi då detta utgör jämförelsealternativet i den begränsningstext som ansökan avser, vilken är i monoterapi när metformin inte är lämpligt.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer anges att SGLT2-hämmare har en HbA_{1c}-sänkande effekt som är jämförbar med andra orala blodglukossänkande läkemedel och GLP-1-analoger.

Företaget hävdar att det för behandling i monoterapi inte finns tillräckligt underlag för indirekta jämförelser mellan GLP-1-analoger och SGLT2-hämmare som grupper eller för enskilda läkemedel inom grupperna eftersom studerade populationer har varit små. Företaget hänvisar också till bakgrundsmaterialet till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer som anger att effekten kan anses vara densamma för GLP-1-analoger och SGLT2-hämmare, på både HbA_{1c} och vikt. Vidare lyfter Läkemedelsverket fram att det kardiovaskulära skyddet kan anses vara bevisat för båda klasserna, medan det bara är två av de relevanta läkemedlen som även har mortalitetsvinst, det vill säga enbart Victoza (liraglutid) bland GLP-1-analoger, och enbart Jardiance (empagliflozin) bland SGLT2-hämmare.

TLV:s bedömning: I läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer anges att den HbA_{1c}-sänkande effekten för SGLT2-hämmare är jämförbar med övriga orala blodglukossänkande läkemedel och GLP-1-analoger. Det finns inga direkt jämförande studier som jämför effekten mellan Jardiance eller någon annan SGLT2-hämmare å ena sidan och GLP-1-analoger å den andra. TLV utgår därför ifrån att effekten är likvärdig. Jardiance har också visat på minskad risk för kardiovaskulär- och totalmortalitet samt att den kan ha njurskyddande effekter. Sådana fördelar har också visats för vissa GLP-1-analoger, exempelvis Victoza. I avsaknad av direkt jämförande studier, och tillräckligt underlag för indirekta jämförelser utgår TLV från att den kliniska effekten med avseende på sänkning av HbA_{1c} är jämförbar.

3.2 Kostnadsjämförelse

Den totala kostnaden för de olika läkemedelsbehandlingarna baseras på den genomsnittliga kostnaden för läkemedel och använd dos per patient och dag.

Enligt FASS är den rekommenderade startdosen 10 mg Jardiance en gång dagligen som monoterapi. Hos patienter som tolererar empagliflozin 10 mg en gång dagligen och är lämpliga för högre dos kan dosen höjas till 25 mg en gång dagligen.

Kostnaden för Jardiance 10 mg (90 tabletter) är 14,03 kronor för en tablett och för Jardiance 25 mg 16,42 kronor per tablett. Behandlingskostnaden för en patient som står på den högsta dosen blir därmed 16,42 kronor per dag.

Enligt FASS är startdosen för Ozempic 0,25 mg en gång i veckan. Efter 4 veckor ska dosen ökas till 0,5 mg en gång i veckan. Efter minst 4 veckor med en dos på 0,5 mg en gång i veckan, kan dosen ökas till 1 mg en gång i veckan för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen.

Ozempic kostar 260,54 kronor per förfylld injektionspenna. Kostnaden för Ozempic 0,25 mg, Ozempic 0,5 mg och Ozempic 1,0 mg är densamma oavsett vilken dos som används. Behandlingskostnaden blir därmed 37,22 kronor per dag. Det ska även tilläggas att det tillkommer en kostnad för nålar för Ozempic då denna behandling administreras subkutant. Då kostnaderna för Jardiance är lägre än behandlingarna för Ozempic, redovisar TLV inte de ytterligare kostnader som tillkommer med Ozempic i form av nålar.

Tabell 4 Läkemedelskostnader för Jardiance och Ozempic

	Jardiance 10 mg	Jardiance 25 mg	Ozempic 0,25 mg	Ozempic 0,5 mg	Ozempic 1,0 mg
Total kostnad per dag	14,03 kr	16,42 kr	37,22 kr	37,22 kr	37,22 kr
Total kostnad per år	5 121 kr	5 993 kr	13 585 kr	13 585 kr	13 585 kr

TLV:s bedömning: Kostnaderna för användning av Jardiance är lägre än kostnaderna för användning av Ozempic oavsett vilka styrkor som ingår i en jämförelse.

3.2.1 Osäkerhet i resultaten

I avsaknad av direkt jämförande studier och underlag för indirekta jämförelser i monoterapi råder det viss osäkerhet kring jämförbarheten i den kliniska effekten, framför allt vad gäller storleken på det kardiovaskulära skyddet och mortalitetsvinster. Vad gäller kostnadsjämförelsen råder det ingen osäkerhet kring att behandlingarna för Jardiance är betydligt lägre än för Ozempic. Givet den betydande skillnaden i kostnader bedömer TLV att osäkerheterna i den kliniska effektjämförelsen är av mindre betydelse.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget menar att [-----]. De menar att den huvudsakliga nyttan med ändringen av subventionsbegränsningen istället är att undvika förvirring och missuppfattningar hos beslutsfattare då den innebär en harmonisering till andra myndigheters ställningstaganden och därtill den godkända medicinska indikation för produkten.

Företaget förväntar sig en försäljning av Jardiance under [-----]. År [-----].

TLV:s diskussion

I Socialstyrelsens riktlinjer för diabetesvård [3] och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes [2] har sedan 2017 bland annat SGLT2-hämmare lyfts fram. Jardiance är ett av de läkemedel som nämns särskilt för patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom. Till följd av detta har användningen av framför allt Jardiance ökat. Socialstyrelsen har i sin analys och prognos av läkemedelsförsäljningen prognosticerat en fortsatt ökning av användningen av icke-insuliner, däribland Jardiance, vid behandling av diabetes de kommande åren [11]. Denna ökning är framför allt driven av en ökad

kunskap om dessa läkemedel och de uppdaterade riktlinjerna och behandlingsrekommendationerna. TLV bedömer att användningen av Jardiance kommer att fortsätta öka, men har inte gjort någon egen beräkning på kommande användning. TLV gör bedömningen att denna ökning drivs framför allt av riktlinjer och behandlingsrekommendationer.

TLV:s bedömning: TLV gör bedömningen att användningen av Jardiance kommer att öka de kommande åren. Denna ökning antas vara driven mer av riktlinjer och rekommendationer för behandling än den föreslagna förändringen i subventionsbegränsningen.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Kostnaden för behandling med Jardiance är mindre än hälften av kostnaden för behandling med Ozempic oavsett vilken styrka som används. Eftersom effekten bedöms vara jämförbar bedömer TLV att kostnaden för behandling med Jardiance är rimlig i jämförelse med kostnaden för Ozempic för den patientpopulation som berörs av den föreslagna förändringen av subventionsbegränsningen.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 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.

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

I tabell 5 och 6 följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 5 10 mg /30

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell 6 25 mg/30

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

5 Regler och praxis

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.

5.3 Praxis

Xultophy (dnr 3958/2015)

TLV beslutade den 26 maj 2016 att subventionsbegränsningen för Xultophy skulle ändras.

Xultophy antogs i förmånerna i maj 2015 med begränsningen: Subventioneras för patienter som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när metformin eller sulfonureider inte är lämpliga. Subventioneras endast för patienter där annan långverkande insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

Företaget ansökte sedan om att ändra subventionsbegränsningen till: *Subventioneras för patienter med typ 2-diabetes som har otillräcklig effekt trots behandling med basinsulin.* Med hänsyn tagen till aktuella behandlingsrekommendationer samt till att kostnaden för Xultophy var högre än den för långverkande insulin, med eller utan tillägg till metformin, bedömde TLV att Xultophy inte skulle subventioneras för patienter som får tillräcklig behandlingseffekt genom behandling med långverkande insulin utan tillägg av GLP-1 analog. TLV beslutade därför att subventionsbegränsningen för Xultophy skulle ändras till: *Subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som inte nått tillräcklig glykemisk kontroll genom metformin och långverkande insulinbehandling, och när behandling med GLP-1 analog bedöms vara lämplig.*

6 Sammanvägning

Jardiance ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2014 med begränsning till användning endast i kombination med metformin. TLV har efter ansökan från företaget utrett om begränsningen bör ändras så att läkemedlet även subventioneras när metformin inte är lämpligt. Företaget menar att glimepirid, som vid subventionsbeslutet för Jardiance bedömdes vara det relevanta och mer kostnadseffektiva jämförelsealternativet, inte längre är rekommenderat i monoterapi.

Typ 2-diabetes är en progredierande sjukdom som karaktäriseras av kronisk hyperglykemi (för hög blodglukosnivå) till följd av otillräcklig insulinproduktion i kombination med varierande grad av insulinresistens. Kronisk hyperglykemi kan ge upphov till vaskulära och neurologiska skador med långtidskomplikationer såsom nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och förtidig död.

Jardiance (empagliflozin) är en SGLT2-hämmare avsedd för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes typ 2 som ett komplement till diet och motion; antingen som monoterapi när metformin inte anses lämpligt på grund av intolerans eller som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

Det finns flera SGLT2-hämmare inom förmånerna. Dessa läkemedel utgör inte relevant jämförelsealternativ till Jardiance i monoterapi eftersom de inte är subventionerade för användning när metformin inte är lämpligt. Istället bedöms GLP-1-analoger vara kliniskt relevanta jämförelsealternativ. TLV bedömer att Ozempic är den mest kostnadseffektiva GLP-1-analogen inom läkemedelsförmånerna för den aktuella patientgruppen.

TLV bedömer att Jardiance och Ozempic har jämförbar effekt avseende sänkning av HbA_{1c} och kroppsvikt utan metformin. Gällande effekt på kardiovaskulära utfallsmått bedöms Jardiance ha jämförbar eller bättre effekt än Ozempic. TLV gör därför en kostnadsjämförelse mellan Jardiance och Ozempic.

Kostnadsjämförelsen visar att behandlingskosten per dag är mer än dubbelt så hög för Ozempic jämfört med Jardiance oavsett vilka styrkor som jämförs. Det innebär att Jardiance ger en jämförbar effekt till en lägre kostnad jämfört med Ozempic.

Sammantaget finner TLV skäl att ändra subventionsbegränsningen för Jardiance till följande. Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt.

7 Referenser

- [1] Diabetesförbundet. (2020, 2020-05-12). *Diabetes i siffror*. Available: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/diabetes-i-siffror/>
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation.," vol. 28, ed. Information från Läkemedelsverket., 2017, pp. 29-48.
- [3] Socialstyrelsen. (2018, 2019-09-03). *Nationella riktlinjer för diabetesvård*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/diabetes/>
- [4] A. McKee, A. Al-Khazaali, and S. G. Albert, "Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists versus Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for Treatment of T2DM," *J Endocr Soc*, vol. 4, p. bvaa037, May 1 2020.
- [5] Y. Fei, M. F. Tsoi, and B. M. Y. Cheung, "Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis," *Cardiovasc Diabetol*, vol. 18, p. 112, Aug 28 2019.
- [6] T. A. Zelniker, S. D. Wiviott, I. Raz, K. Im, E. L. Goodrich, R. H. M. Furtado, *et al.*, "Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus," *Circulation*, vol. 139, pp. 2022-2031, Apr 23 2019.
- [7] R. Thomsen, "Cardiovascular events, acute hospitalisations and mortality in patients with type 2 diabetes who initiate empagliflozin versus liraglutide: A comparative effectiveness study.," presented at the EASD, Barcelona, 2011.
- [8] M. Roden, J. Weng, J. Eilbracht, B. Delafont, G. Kim, H. J. Woerle, *et al.*, "Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 1, pp. 208-19, Nov 2013.
- [9] C. Sorli, S. I. Harashima, G. M. Tsoukas, J. Unger, J. D. Karsbol, T. Hansen, *et al.*, "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, pp. 251-260, Apr 2017.
- [10] B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, *et al.*, "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2117-28, Nov 26 2015.
- [11] Socialstyrelsen, "Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2020–2023. ," 2020.