

SÖKANDE

AstraZeneca AB
Pricing & Reimbursement B674
151 85 Södertälje

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 25 mars 2022 ska ingå i läkemedelsförmånerna med förändrad subventionsbegränsning i enlighet med vad som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Forxiga	Filmdragerad tablett	10 mg	Blisters, 98 tabletter (kalenderförpackning)	041140	1302,71	1375,01
Forxiga	Filmdragerad tablett	10 mg	Blisters, 28 tabletter (kalenderförpackning)	492107	368,02	421,63
Forxiga	Filmdragerad tablett	5 mg	Blisters, 98 tabletter (kalenderförpackning)	507959	1302,71	1375,01
Forxiga	Filmdragerad tablett	5 mg	Blisters, 28 tabletter (kalenderförpackning)	596876	368,02	421,63

Begränsningar

Subventioneras för patienter med symptomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Villkor

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

ANSÖKAN

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 och kronisk njursjukdom med olika subventionsbegränsningar för respektive indikation.

Nuvarande subventionsbegränsning för hjärtsvikt är: *Subventioneras endast för patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling med RAAS-blockad, betablockad och MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt.*

Företaget har ansökt om utökad subvention så att Forxiga ska ingå i läkemedelsförmånerna för hela den godkända indikationen avseende hjärtsvikt och inte endast för en begränsad del.

UTREDNING I ÄRENDET

Vid hjärtsvikt förmår inte hjärtat pumpa tillräckligt med blod ut i kroppen. Tillståndet kan ha olika bakomliggande orsaker men utvecklas oftast gradvis och kan ha funnits länge innan tydliga symtom uppkommer.

Beroende på patientens grad av symtom vid fysisk ansträngning kan hjärtsvikt delas in i fyra funktionsklasser enligt New York Heart Association (NYHA). Hjärtsvikt utan symtom klassas som NYHA klass I medan symtomatisk hjärtsvikt klassas som NYHA klass II-IV. Man brukar även dela upp hjärtsvikt beroende på i vilken grad hjärtats pumpförmåga är nedsatt. När blodvolymen som pumpas ut (ejektionsfraktion) överstiger 50 procent av vänsterkammarens maximala fyllnadsvolym kallas det *bevarad ejektionsfraktion* (förkortas på engelska HFpEF) medan en ejektionsfraktion under 40 procent kallas nedsatt (förkortas på engelska HFrEF).

Hjärtsvikt drabbar cirka två procent av befolkningen. Hos personer över 80 år är förekomsten cirka tio procent. Prognosen vid hjärtsvikt är allvarlig och årligen dör cirka 3 000 patienter av hjärtsvikt i Sverige.

Avseende hjärtsvikt är Forxiga avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Det verksamma ämnet i Forxiga är dapagliflozin vilket är en så kallad SGLT2-hämmare. Hämmning av proteinet SGLT2 (natrium-glukostransportörer 2) medför bland annat minskat blodglukos, ökad urinutsöndring, minskat tryck i njurarnas kapillärer, minskad volym-överbelastning och minskat blodtryck.

I augusti 2021 gav europeiska kardiologföreningen (European Society of Cardiology) ut uppdaterade behandlingsrekommendationer för behandling av akut och kronisk hjärtsvikt. Behandlingsrekommendationerna anger att första linjens behandling för HFrEF utgörs av ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzymhämmare)/ARNI (angiotensinreceptor-neprilysinhämmare som Entresto), betablockerare, MRA (mineralkortikoidantagonister) och SGLT2-hämmare (dapagliflozin och empagliflozin). Triaden av ACE-hämmare/ARNI, betablockerare och MRA rekommenderas som standardbehandling hos patienter med HFrEF. Om patienten fortfarande har symtom trots optimerad standardbehandling kan ACE-hämmare/ARB (angiotensinreceptorblockerare) bytas till ARNI. SGLT2-hämmare rekommenderas som tillägg för alla patienter med HFrEF som redan behandlats med en ACE-hämmare/ARNI, betablockerare och MRA.

3287/2021

I januari 2022 gav nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer, i samråd med nationellt programområde för hjärt- och kärlsjukdomar, ut behandlingsrekommendationer för behandling av hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF). Vid HFrEF rekommenderas i första hand basbehandling bestående av SGLT2-hämmare, betablockerare, ACE-hämmare och MRA. Basbehandlingen ska påbörjas så snabbt som möjligt med de fyra läkemedelsgrupperna. ACE-hämmare kan bytas ut mot ARB vid besvärlig rethosta. Om patienten fortfarande har symtom trots optimerad basbehandling kan ACE-hämmare/ARB bytas till ARNI. Till skillnad från de europeiska anger således de svenska behandlingsrekommendationerna att behandling med SGLT2-hämmare kan påbörjas direkt och att ARNI ska komma i ett andra steg på behandlingstrappan efter SGLT2-hämmare.

Forxiga ingår idag i läkemedelsförmånerna för hjärtsvikt, men med begränsad subvention som endast omfattar *patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion trots optimerad behandling med RAAS-blockad, betablockad och MRA, eller utan MRA när MRA inte är lämpligt.*

På grund av ändrade behandlingsrekommendationer anser företaget att Forxiga bör omfattas av läkemedelsförmånerna *för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion*, det vill säga hela den godkända indikationen avseende hjärtsvikt.

Företaget anser att inget tillägg till standardbehandling (ACE-hämmare/ARNI och/eller betablockerare och/eller MRA) är relevant jämförelsealternativ till Forxiga som tilläggsbehandling eftersom det är i enlighet med behandlingsrekommendationerna från europeiska kardiologföreningen.

Den kliniska studien DAPA-HF har visat att dapagliflozin, som tilläggsbehandling till övrig hjärtsviktsbehandling, har bättre effekt än inget tillägg avseende förebyggande av kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av förvärrad hjärtsvikt. Dapagliflozin som tilläggsbehandling visades även vara bättre än inget tillägg avseende förbättring av hälsorelaterad livskvalitet och total mortalitet. Riskreduktionen var signifikant större i gruppen med lätt hjärtsvikt (NYHA II) jämfört med gruppen med medelsvår hjärtsvikt (NYHA III). Patienter i NYHA klass IV utgjorde mindre än en procent av studiepopulationen.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Forxiga i tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg. Standardbehandling som ingår i företagets analys består av ACE-hämmare/ARNI och/eller en betablockerare och/eller MRA. I företagets grundscenariouppgård kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 53 000 kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

3287/2021

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion är ett vanligt sjukdomstillstånd med hög dödlighet, vilken kan minskas med rätt behandling. Symtomatisk hjärtsvikt omfattar NYHA funktionsklasserna II-IV.

TLV har i tidigare ärende (Entresto, dnr 3297/2015) bedömt att svårighetsgraden för symtomatisk hjärtsvikt varierar från medelhög till mycket hög; vid en bedömning av svårighetsgrad enligt NYHA-funktionsklassificeringen bedömdes funktionsklass II som medelhög, funktionsklass III som hög och funktionsklass IV som mycket hög. TLV kvarstår vid denna bedömning.

Enligt svenska behandlingsrekommendationer ska patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion i första hand behandlas med SGLT2-hämmare, betablockerare, ACE-hämmare/ARB och MRA. TLV bedömer att inget tillägg till ACE-hämmare/ARB, betablockerare och MRA är relevant jämförelsealternativ eftersom alla fyra läkemedlen ingår i basbehandlingen. Till skillnad från företaget bedömer TLV att ARNI inte ska ingå i basbehandlingen som förstahandsval. Bedömningen görs i enlighet med de svenska behandlingsrekommendationerna som placerar ARNI efter SGLT2-hämmare i behandlingstrappan.

TLV bedömer med stöd av den kliniska studien DAPA-HF och i likhet med den europeiska läkemedelsmyndigheten att dapagliflozin, som tillägg till standardbehandling, har bättre effekt än inget tillägg avseende att minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Dapagliflozin som tilläggsbehandling bedöms även vara

3287/2021

bättre än inget tillägg till standardbehandling avseende förbättring av hälsorelaterad livskvalitet och total mortalitet.

Patienter i NYHA klass IV utgjorde mindre än en procent av studiepopulationen. Av produktresumén framgår att erfarenhet med dapagliflozin i NYHA klass IV är begränsad. Det är därför svårt att dra några slutsatser avseende effekten för denna patientpopulation. Rikssvikt, ett nationellt kvalitetsregister för hjärtsvikt, anger utifrån en grov uppskattning att andelen patienter med NYHA klass IV var cirka en procent av den svenska patientpopulationen med hjärtsvikt år 2019. TLV bedömer därför att antalet patienter i NYHA klass IV som kommer att vara aktuella för behandling med Forxiga avseende av hjärtsvikt är ringa. Det är därmed rimligt att den hälsoekonomiska analysen görs på gruppnivå.

Ansökt pris för Forxiga är 421,63 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter och 1 375,01 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter. Båda förpackningar finns i styrkorna 5 eller 10 mg. Detta motsvarar en kostnad per patient och dag på cirka 14 till 15 kronor (en tablett per dag) eller 5 100 kronor per patient och år.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Forxiga avseende hela hjärtsviktsindikationen till cirka 51 000 kronor. Det som framför allt driver resultatet i modellen är att patienterna som behandlas med Forxiga har en minskad mortalitet och långsammare sjukdomsprogression jämfört med patienterna som endast får standardbehandling. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 40 000 kronor och 105 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden för behandling med Forxiga av patienter med kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion som tillägg till standardbehandling är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset såvitt avser hela den godkända indikationen för hjärtsvikt. Med anledning av att Forxiga redan ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention avseende andra godkända indikationer ska subventionen för hjärtsvikt 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 med nedsatt ejektionsfraktion.

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

Upplysning

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 med nedsatt ejektionsfraktion 3) vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig.

Se nedan hur man överklagar.

3287/2021

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och avdelningschefen Magnus Thyberg.

Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Anh Thu Nguyen Hoang. I den slutliga handläggningen har även analytikern/hälsoekonomen Zara Daghbashyan och seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Anh Thu Nguyen Hoang

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.