

Underlag för beslut om subvention  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Jardiance (empagliflozin)

## Utvärderad indikation

Företaget ansöker om en begränsad subvention för Jardiance vid behandling av vuxna med kronisk njursjukdom.

## FÖRSLAG TILL BESLUT

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

### Förslag till begränsning

Subventioneras endast vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig.

### Förslag till villkor

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

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Jardiance (empagliflozin), filmdragerad tablett och ATC-kod: A10BK03.
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Vuxna patienter med kronisk njursjukdom kan få Jardiance som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig. Enligt Njurförbundet är antal befintliga fall med kronisk njursjukdom i Sverige cirka en miljon.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Vid fullskalig försäljning förväntas [-----] patienter bli behandlade med Jardiance, motsvarande [-----] kronor (AIP).
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej
<b>Sista beslutsdag</b>	2024-01-25

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Jardiance	10 mg	Blister, 30 tabletter	397,55	451,75
Jardiance	10 mg	Blister, 90 tabletter	1 192,66	1 262,76

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Isadora Freberg (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Klinisk expert: Expertutlåtande från Ola Samuelsson överläkare och docent i njurmedicin, från det tidigare ärendet för Forxiga 2479/2021 har tillförts till detta ärende. Den kliniska experten 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.

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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	TLV gör ingen svårighetsgradsbedömning eftersom svårighetsgraden inte har betydelse för beslutet i och med att den hälsoekonomiska bedömningen baseras på en kostnadsjämförelse.
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	TLV bedömer att Forxiga är relevant jämförelsealternativ till Jardiance eftersom Forxiga har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Jardiance samt ingår i läkemedelsförmånerna. Forxiga ingår i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning till behandling av vuxna med kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig. Forxiga utgör därmed endast relevant jämförelsealternativ för detta användningsområde. För behandling av de patienter som inte omfattas av denna förmånsbegränsning, det vill säga användning av Jardiance i monoterapi trots att RAAS-blockad är ett möjligt alternativ, bedömer TLV att RAAS-blockad utgör relevant jämförelsealternativ.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att den kliniska effekten avseende tid till första njursjukdomsprogression eller kardiovaskulär död, för vuxna patienter med kronisk njursjukdom, är jämförbar mellan empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga). Resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	TLV:s hälsoekonomiska analys är baserad på en kostnadsjämförelse. Detta mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och relevant jämförelsealternativ Forxiga.
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	Enbart läkemedelskostnader inkluderas i den hälsoekonomiska analysen eftersom övriga vårdkostnader antas vara samma för Jardiance och Forxiga. Läkemedelskostnaden baseras på rekommenderad dosering i respektive produktresumé.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Jardiance är densamma som läkemedelskostnaden för jämförelsealternativ Forxiga.
<b>Sammanvägd bedömning</b>	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor; Subventioneras endast vid 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.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Kronisk njursjukdom .....</b>	<b>5</b>
2.1	<b>Svårighetsgrad för tillståndet .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>6</b>
3.1	<b>Indikation.....</b>	<b>6</b>
3.2	<b>Verkningsmekanism .....</b>	<b>6</b>
3.3	<b>Dosering/administrering.....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>8</b>
6.1	<b>Kliniska studier .....</b>	<b>8</b>
6.2	<b>Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....</b>	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>14</b>
7.1	<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....</b>	<b>14</b>
7.2	<b>Kostnader .....</b>	<b>14</b>
7.2.1	<b>Dosering .....</b>	<b>14</b>
7.2.2	<b>Kostnader för läkemedlet .....</b>	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>15</b>
8.1	<b>TLV:s kostnadsjämförelse .....</b>	<b>15</b>
8.2	<b>Samlad bedömning av resultaten .....</b>	<b>15</b>
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>16</b>
9.1	<b>Den etiska plattformen .....</b>	<b>16</b>
9.2	<b>Författningstext m.m. ....</b>	<b>16</b>
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>17</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>18</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	18

## 1 Företagets ansökan

Jardiance (empagliflozin) finns i styrkorna 10 och 25 mg och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för patienter med diabetes typ 2 som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämpligt samt för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt (endast 10 mg, dnr 1786/2021, dnr 873/2022).

Företaget ansöker, för styrkan 10 mg, om en begränsad subvention för Jardiance vid behandling av vuxna med kronisk njursjukdom.

## 2 Kronisk njursjukdom

Njursjukdomar är en heterogen grupp av sjukdomar med varierande symtom och prognos. Förloppet är oftast långsamt, men vissa sjukdomar har akut förlopp. Njurens filtrerande förmåga, den glomerulära filtrationshastigheten (GFR<sup>1</sup>), sjunker med stigande ålder, vilket betraktas som normalt. Denna åldersrelaterade minskning i njurfunktion sker oftast långsamt under flera decennier.

Kronisk njursjukdom (CKD) är en diagnos för njursjukdomar med varierande orsaker, symtom och prognoser. Där nedsatt njurfunktion, nedsatt GFR, leder till rubbningar i cellernas funktion. CKD delas in i fem stadier som definieras utifrån hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut. I stadiet 1–2 är njurfunktionen normal till lätt nedsatt och sjukdomen är i princip symtomfri. I stadiet 3–4 (milt nedsatt njurfunktion) är patienten symtomfri eller visar trötthet, minskad aptit, illamående och/eller klåda. I stadium 5 är symtomen svullnad, diarré, sömnrubbing, vätska i lungorna. Njurfunktionen är då så pass nedsatt att njurersättande behandling, dialys eller njurtransplantation, lindrar och kan ge ökad livskvalitet (se Tabell 1) [1].

**Tabell 1.** Olika stadier i kronisk njursjukdom och hur de definieras utifrån njurens filtrationsförmåga.

Stadium	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Kronisk njursjukdom (CKD)
1	≥ 90	Normal njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada, till exempel albuminuri.
2	60–89	Lätt nedsatt njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada.
3	30–59	Njursjukdom med milt - måttligt nedsatt njurfunktion
4	15–29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion
5	< 15	Njursjukdom i slutstadium eller dialys

Förutom filtrationsförmågan är även förekomst av protein i urinen ett tecken på njurskada. Detta mäts genom att mäta förekomsten av det vanligaste proteinet i blodet, albumin, i urinen. En förhöjd albuminkoncentration i urinen kallas för albuminuri. För att diagnosticeras som kronisk njursjukdom i CKD stadiet 1–2 krävs även ytterligare tecken på njurskada utöver sänkt filtrationsförmåga, till exempel albuminuri.

Kronisk njursjukdom kan ha flera bakomliggande orsaker och förekommer ofta tillsammans med andra av de stora folksjukdomarna typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdom och obesitas [1]. Optimal behandling av dessa bakomliggande sjukdomar är centralt för att förebygga att njursjukdomen försämras. Omvänt så medför kronisk njursjukdom en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer och ökad mortalitet.

<sup>1</sup> Oftast anges GFR normerat till kroppsyta vilket benämns relativt GFR med enheten ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och relevant jämförelsealternativ (Forxiga), baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom svårighetsgraden inte har någon betydelse för beslutet gör TLV ingen bedömning av svårighetsgraden.

## 3 Läkemedlet

---

Det verksamma ämnet i Jardiance är empagliflozin. Jardiance finns i styrkorna 10 och 25 mg. Indikationsutvidgningen till behandling av kronisk njursvikt godkändes av EMA den 23 juni 2023.

### 3.1 Indikation

#### Diabetes mellitus typ 2

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.

#### Hjärtsvikt

Jardiance är avsett för behandling av vuxna med symtomatisk kronisk hjärtsvikt.

#### Kronisk njursjukdom

Jardiance är avsett för behandling av vuxna med kronisk njursjukdom.

### 3.2 Verkningsmekanism

Jardiance är en så kallad natrium-glukos-kotransportör 2-hämmare (SGLT2h), det vill säga hämmar signalering genom receptorn SGLT2 som finns på njurens celler. Hämning av SGLT2 har flera njurskyddande funktioner som bland annat minskning av återabsorptionen av glukos och natrium i njuren. Detta minskar det intraglomerulära trycket och påfrestning på njuren på grund av volymöverbelastning. Hämning av SGLT2 minskar även blodtrycket vilket även minskar påfrestningen på njuren. Blockeringen av SGLT2 leder dessutom till en ökad eliminering av salt och vatten i urinen. Detta minskar den totala blodvolymen, vilket underlättar för hjärtat att pumpa runt blod i kroppen. På så vis förbättras hjärtfunktionen hos patienter med hjärtsvikt och njurfunktionen hos patienter med kronisk njursjukdom bevaras, oavsett om de har diabetes eller ej [2].

### 3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen vid behandling av kronisk njursjukdom är 10 mg empagliflozin en gång dagligen.

När empagliflozin används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

---

Ett nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom har tagits fram av Sveriges regioner i samverkan och publicerades i maj 2021 [1]. Målet med behandlingen är att förhindra att njurfunktionen försämras samt förhindra att kardiovaskulära och skelettrelaterade komplikationer utvecklas. Ett annat mål är att behandla metabola komplikationer och undvika undernäring.

I ett första steg utreds orsaken till den nedsatta njurfunktionen och bakomliggande sjukdomar, vilka kan orsaka en försämring av njurfunktionen, behandlas. Detta inkluderar högt eller lågt

blodtryck, diabetes, hjärtsvikt och andra kardiovaskulära sjukdomar. Eventuella läkemedel som kan förvärra problemen med njursvikt sätts ut.

Diagnosen "kronisk njursvikt" förutsätter att patienten haft GFR mindre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i minst tre månader. Albuminuri, det vill säga förhöjda nivåer av protein i blodet, är också en prognostisk markör för försämring av njurfunktion, även vid normalt GFR. Albuminuri mäts som en kvot mellan utsöndrat albumin (i mg) och kreatinin (i mol) i urinen. En albumin/kreatinin-kvot under 3 mg/mmol anses normalt, 3-30 mg/mmol motsvarar måttlig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri), 30-300 mg/mmol motsvarar kraftig ökning (makroalbuminuri) och över 300 mycket kraftig (gräns för nefrotiskt syndrom).

Risken för försämrad njurfunktion utvärderas utifrån graden av albuminuri och nedsatt njurfunktion. Denna riskvärdering ligger till grund för om patienten ska behandlas i primärvården eller hos specialist. Riskbedömningen görs utifrån flera parametrar, där patientens GFR, albumin/kreatinin-kvot, ålder och takt i försämring av njurfunktion är avgörande. Ett målvärde är att hålla albumin/kreatinin-kvoten under 30 mg/mol, det vill säga att undvika makroalbuminuri, och RAAS-blockad rekommenderas vid högt blodtryck eller albuminuri. Förutom behandling av de bakomliggande sjukdomarna består behandlingen av diuretika och RAAS-blockad, ACE-hämmare (ACEh) eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). SGLT2h kan förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes, och bromsa förlusten av njurfunktion och minska risken för hjärt-kärlsjukdom hos patienter med kronisk njursjukdom.

Nationellt kliniskt kunskapsstöd om kronisk njursjukdom (Sveriges regioner, december 2022) anger att RAAS-blockad (ACEh eller ARB) bör sättas in frukostigt, ges i första hand och SGLT2h i andra hand eller som tillägg. Lokala riktlinjer i Region Skåne (2023) och Östergötland (2023) förespråkar RAAS-blockad i första linjens behandling med tillägg av SGLT2h i andra hand [3] [4] [5]. Behandlingen består således vanligtvis av en kombination av RAAS-blockad, vätskedrivande läkemedel (diuretika), och läkemedel för bakomliggande sjukdom, exempelvis blodtryckssänkande och glukossänkande läkemedel efter behov.

## 5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om utökad subvention för Jardiance vid behandling av vuxna med kronisk njursjukdom, i enlighet med godkänd indikation för detta tillstånd. Företaget menar att Forxiga (dapagliflozin) utgör relevant jämförelsealternativ, eftersom Forxiga ingår i samma läkemedelsgrupp som Jardiance och är sedan december 2021 subventionerad för behandling av kronisk njursjukdom i tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig. Företaget framhåller att det nationella vårdprogrammet för kronisk njursjukdom, samt TLV:s kliniska expert i utredningen av Forxiga, rekommenderar att SGLT2h ges i första linjens behandling, vilket motiverar subvention för hela den godkända indikationen avseende kronisk njursjukdom. Företaget påpekar även att dapagliflozin (Forxigas) pivotala CKD-studie (Dapa-CKD) endast inkluderade patienter med albuminuri, det vill säga patienter som behandlades med RAAS-hämmare.

### TLV:s diskussion

Enligt det nationella vårdprogrammet för kronisk njursjukdom består behandling av vuxna med kronisk njursjukdom vanligtvis av en kombination av RAAS-blockad och vätskedrivande läkemedel (diuretika). Till detta tillkommer behandling av de bakomliggande sjukdomarna med exempelvis blodtrycks- och glukossänkande läkemedel. SGLT2h kan enligt vårdprogrammet bidra till förbättrad glykemisk kontroll hos diabetes typ 2-patienter och bromsa förlusten av njurfunktion samt minska risken för hjärt-kärlsjukdom hos patienter med kronisk njursjukdom [1].

Nationellt kliniskt kunskapsstöd (2022) samt Skånes och Östergötlands regionala rekommendationer (båda 2023) anger tydligt att RAAS-blockad bör sättas in frikostigt vid kronisk njursjukdom. SGLT2h rekommenderas i andra hand vid kronisk njursjukdom, till patienter som provat RAAS-blockad eller som tilläggsbehandling till RAAS-blockad i vissa fall.

Den enda SGLT2-hämmaren som ingår i läkemedelsförmånerna är Forxiga. Det finns ett antal RAAS-blockerare som ingår i läkemedelsförmånerna och som dessutom omfattas av periodens-vara systemet.

Med stöd av klinisk expert har TLV tidigare bedömt att ytterst få patienter kommer att behandlas med SGLT2-hämmaren Forxiga utan samtidig behandling med RAAS-blockad (dnr 2479/2021). TLV konstaterar att detta sannolikt även kommer att gälla för Jardiance. Företaget har dock ansökt om utökad subvention *vid behandling av vuxna med kronisk njursjukdom*. Utöver behandling av vuxna med kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig, omfattar ansökan även användning av Jardiance i monoterapi, trots att RAAS-blockad är ett möjligt alternativ.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Forxiga är relevant jämförelsealternativ till Jardiance eftersom Forxiga har samma indikation och tillhör samma läkemedelsklass som Jardiance samt ingår i läkemedelsförmånerna. Forxiga ingår i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning till behandling av vuxna med kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig. Forxiga utgör därmed endast relevant jämförelsealternativ för detta användningsområde. För behandling av de patienter som inte omfattas av denna förmånsbegränsning, det vill säga användning av Jardiance i monoterapi trots att RAAS-blockad är ett möjligt alternativ, bedömer TLV att RAAS-blockad utgör relevant jämförelsealternativ.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

I den randomiserade fas III-studien EMPA-KIDNEY studerades om dagligt administrerad empagliflozin förhindrade förvärring av njursjukdom eller dödsfall i hjärtsjukdom hos personer med kronisk njursjukdom [7], se Tabell 2 för en översikt.

**Tabell 2.** Sammanfattning av EMPA-KIDNEY-studien.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
EMPA-KIDNEY [7]	Multicenter, randomiserad, parallellgrupp, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III-studie.  Empagliflozin 10 mg en gång dagligen.	Placebo	N = 6609 patienter  Vuxna patienter med kronisk njursjukdom.  Inklusionskriterier: progressiv eller risk för progressiv CKD. Behandling med en av RAAS-hämmarna ACEh eller ARB.	Progression av njursjukdom eller dödsfall av kardiovaskulära orsaker inträffade i 13,1 % (432 av 3304) patienter i empagliflozingruppen och i 16,9 % (558 av 3305) i placebogruppen (hazardkvot, 0,72; 95 % konfidensintervall [CI], 0,64 till 0,82; p < 0,001).

#### Metod

Syftet med EMPA-KIDNEY-studien var att utvärdera effekterna av behandling med empagliflozin inom ett brett spektrum av patienter med kronisk njursjukdom och som riskerade sjukdomsprogression.



Primärt utfallsmått var ett kompositmått av progression av njursjukdom eller kardiovaskulär död. Progression av njursjukdom definierades som slutstadiet av njursjukdom (end stage kidney disease, ESKD), initiering av underhållande dialys eller njurtransplantation, en varaktig minskning av eGFR<sup>2</sup> till mindre än 10 ml per minut per 1,73 m<sup>2</sup>, en varaktig minskning från baslinjen i eGFR på minst 40 %, eller njurrelaterad död.

Sekundära utfallsmått var ett kompositmått av sjukhusvistelse för hjärtsvikt eller dödsfall av kardiovaskulära orsaker, sjukhusvistelse oavsett orsak (inklusive den första och eventuella efterföljande sjukhusinläggningar), och dödsfall oavsett orsak. Andra sekundära utfallsmått var progression av njursjukdom, död orsakad av hjärt-kärlsjukdom, och ett kompositmått av end stage kidney disease (ESKD) eller kardiovaskulär död.

Studien inkluderade vuxna patienter med en etnicitetsanpassad eGFR (beräknat med användning av en Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-formel [8] på minst 20, men mindre än 45 ml per minut per 1,73 m<sup>2</sup>, oavsett nivån av albuminuri. De inkluderade också patienter med en eGFR på minst 45, men mindre än 90 ml per minut per 1,73 m<sup>2</sup>, vid screeningsbesöket, om deras urinalbumin-kreatininkvot var minst 200. Vid inklusion förutsattes patienten medicineras med RAAS-blockad (ACEh eller ARB). Patienter som av läkare inte bedömdes lämpade för denna behandling, på grund av intolerans eller annan hälsorelaterad orsak, inkluderades i studien och patienter med eller utan diabetes var berättigade att delta.

Patienter med polycystisk njursjukdom och de som hade fått en njurtransplantation exkluderades.

Patienterna behandlades med 10 mg empagliflozin eller placebo en gång dagligen.

## Resultat

Totalt 6609 patienter randomiserades vid 241 center i åtta länder och följdes upp under en median av 2,0 år. Progression av njursjukdom eller dödsfall av kardiovaskulära orsaker förekom hos 432 av 3304 patienter (13,1 %) i empagliflozingruppen och hos 558 av 3305 patienter (16,9 %) i placebogrupper (hazardkvot, 0,72; 95 % konfidensintervall [CI], 0,64 till 0,82;  $p < 0,001$  [7]).

Resultaten var överensstämmande bland patienter med eller utan diabetes och över undergrupper definierade enligt eGFR-intervall. Antalet sjukhusinläggningar, oavsett orsak, var lägre i empagliflozingruppen än i placebogrupper (hazardkvot, 0,86; 95 % KI, 0,78 till 0,95;  $P = 0,003$ ). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna med avseende på det sammansatta resultatet sjukhusvistelse för hjärtsvikt eller död på grund av kardiovaskulära orsaker (vilket inträffade hos 4,0 % i empagliflozingruppen och 4,6 % i placebogrupper) eller dödsfall av någon orsak (i 4,5 % respektive 5,1 %, hazardkvot, 0,87; 95 % konfidensintervall [CI] 0,70 till 1,08,  $p = 0,21$ ), se Tabell 3. Graden av allvarliga biverkningar var likartade i de två grupperna [7].

**Tabell 3.** Primära och sekundära utfallsmått.

Utfallsmått	Andel patienter som upplevde händelsen empagliflozin/placebo (%)	Hazardkvot (95 % konfidensintervall)	p-värde
Tid till första njursjukdomsprogression eller kardiovaskulär död*	13,1/16,9	0,72 (0,64-0,82)	<0,001
Sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt eller kardiovaskulär död**	4,0/4,6	0,84 (0,67-1,07)	0,15
Sjukhusinläggning oavsett orsak**	-/-	0,86 (0,78-0,95)	0,003
Död oavsett orsak**	4,5/5,1	0,87 (0,70-1,08)	0,21

\* primärt utfallsmått

\*\* sekundärt utfallsmått

<sup>2</sup> eGFR betyder esmace (estimated) GFR, ett värde som mäts i klinisk praxis för att uppskatta GFR.

## Biverkningar

Empagliflozin- och placebo grupper hade liknande frekvenser av deltagare med rapporterade allvarliga biverkningar (SAE:s) och förspecificerade icke-allvarliga biverkningar. Frekvensen av deltagare som rapporterades med biverkningar som ledde till avbrytande av studiemedicinering var också liknande mellan behandlingsgrupperna. Frekvensen av deltagare med utredardefinierade läkemedelsrelaterade biverkningar var låg. Frekvensen av deltagare med allvarliga biverkningartotalt sett var jämförbar mellan grupperna. Frekvensen av deltagare med dödliga biverkningar var liknande i båda grupperna [2].

Frekvensen av allvarliga biverkningar i varje systemorganklass (SOC) var liknande i empagliflozin- och placebo grupperna. De vanligaste rapporterade biverkningarna var i SOC-metabolism och näringsrubbningar, följt av infektioner och angrepp, undersökningar och njur- och urinvägsrubbningar. De vanligaste rapporterade PT:erna<sup>3</sup> var gikt, akut njurskada och coronavirusinfektion. Ytterligare allvarliga och förspecificerade icke-allvarliga biverkningar, med PT rapporterades hos > 2 % av deltagarna i båda behandlingsgrupperna, inkluderade ökat kalium i blodet, uttorkning och hypoglykemi [2].

## 6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

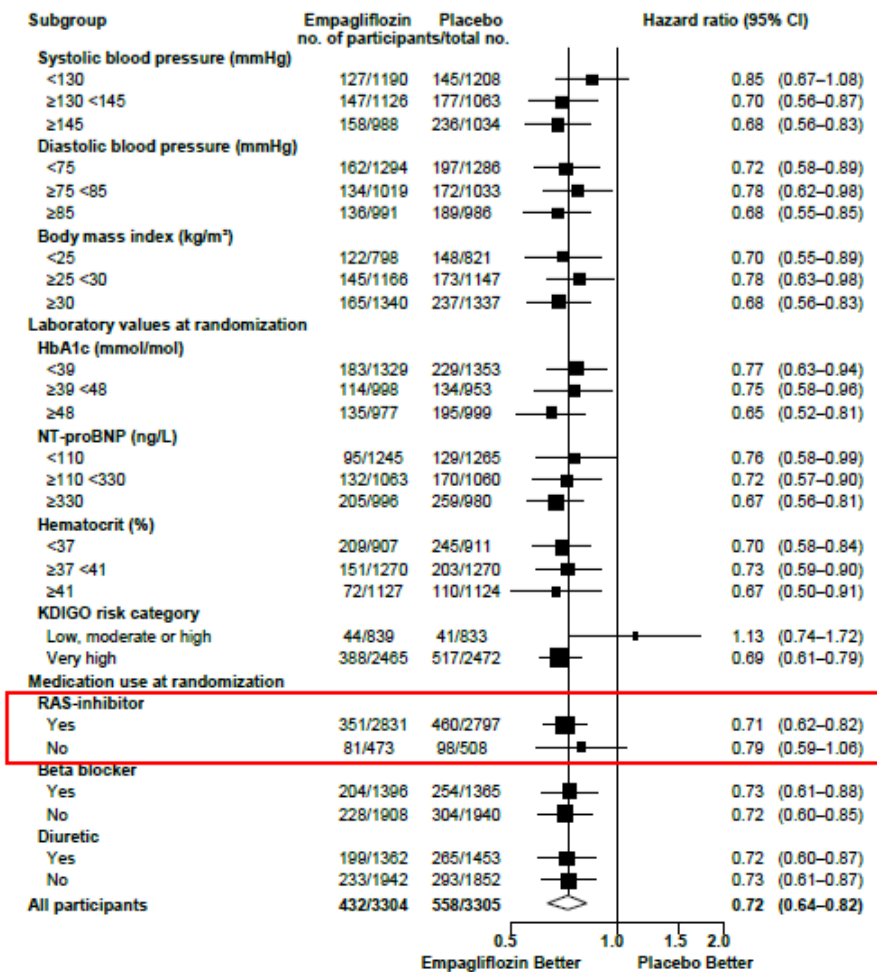
### Subgruppsanalys

För att undersöka effekten av empagliflozin i subpopulationerna med, respektive utan, RAAS-blockad och för att bedöma den potentiella effekten av RAAS-blockad på effekten av empagliflozin, har företaget utfört subgruppsanalyser av primära och sekundära utfall över subpopulationer med, respektive utan, behandling med RAAS-blockad. Stycket nedan utgår från och sammanfattar företagens subgruppsanalys.

I EMPA-KIDNEY använde totalt 14,8 procent av deltagarna inte RAAS-blockad vid baslinjen [7]. Subgruppsanalysen visade att resultaten för det primära effektmåttet "tid till första njursjukdomsprogression eller kardiovaskulär död" var likartade för undergrupperna med, respektive utan, RAAS-blockad; med RAAS-blockad hasardkvot 0,71 [0,62 - 0,82] och utan RAAS-blockad hasardkvot 0,79 [0,59 - 1,06]), se Figur 1 [7]. Interaktionens p-värde för subpopulationerna var inte signifikant (p = 0,5159), vilket visar att effekten av empagliflozin är konsekvent i båda subpopulationerna och att RAAS-blockad inte är en effektmodifierare.

---

<sup>3</sup> A preferred term (PT) is the description that is deemed to be the most clinically appropriate way of expressing a concept in a clinical record. It represents a common word or phrase used by clinicians to name a concept in clinical practice or in the literature (National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH).



**Figur 1.** Primärt utfallsmått för subgruppsanalysen, inkluderande RAS-inhibitor.

Att RAAS-blockad inte är en effektmodifierare stöds av resultaten från subgruppsanalysen av det sekundära effektmåttet ”sjukhusinläggning oavsett orsak”. I denna sågs en signifikant reducering av empagliflozin jämfört med placebo, med en justerad händelsefrekvenskvot 0,78 (95 % konfidensintervall 0,62-0,98,  $p < 0,05$ ), vilket var i linje med resultaten i populationen med RAAS-blockad (justerad händelsefrekvenskvot 0,88 (95 % KI 0,79-0,97),  $p < 0,05$ ). Effekten som ses i båda undergrupperna var konsekvent, påvisad av interaktionens  $p$ -värde  $> 0,05$  ( $p=0,3658$ ), och bekräftar att RAAS-blockad inte var en effektmodifierare [7].

Sammanfattningsvis visar subgruppsanalysen att empagliflozin är överlägsen standardbehandling i populationer med och utan bakgrundsbehandling med RAAS-blockad och att effekten är konsekvent i båda subpopulationerna, inklusive både primära och sekundära utfallsmått.

### Indirekt jämförelse

Då det saknas direkt jämförande studier med empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga) hos patienter med kronisk njursjukdom, har företaget inkommit med en indirekt jämförelse, nätverksmetaanalys (NMA), för att undersöka den relativa effekten av empagliflozin i relation till övriga interventioner för behandling av patienter med kronisk njursjukdom. Stycket nedan utgår från och sammanfattar företags utförliga metaanalys.

En systematisk litteraturgenomgång, inkluderande 13 randomiserade kliniska prövningar, valdes ut och inkluderades. Inkluderade kompositmått var ”renal outcome definition 1” (eGFR-minskning, ESKD, eller njurdöd) och 2 (eGFR-minskning, ESKD, eller kardiovaskulär

eller njurdöd), njursjukdom i slutstadiet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, kardiovaskulär död, hjärtsvikt eller kardiovaskulär död, MACE<sup>4</sup> och sjukhusvistelse oavsett orsak.

Sex kliniska studier inkluderades i analysen kompositmättet renal outcome 1 (minskning av eGFR, 50 % tröskelvärde); DAPA-CKD, DAPA-HF, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced och EMPA-KIDNEY. Oddsratio för samtliga interventioner, visade en statistiskt signifikant fördel jämfört med placebo där dapagliflozin respektive empagliflozin statistiskt sett inte skilde sig åt, se Figur 2.

Figuren omfattas av sekretess

**Figur 2.** Kompositmätt renal outcome 1 (50 % tröskelvärde), samtliga interventioner jämfört med placebo; oddsratio relativt placebo (x) respektive behandling (y).

Fem kliniska studier inkluderades i analysen kompositmättet renal outcome 2 (minskning av eGFR, 50 % tröskelvärde); DAPA-CKD, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced och EMPA-KIDNEY. Oddsratio för samtliga interventioner, visade en statistiskt signifikant fördel jämfört med placebo där dapagliflozin respektive empagliflozin statistiskt sett inte skilde sig åt, se Figur 3.

Figuren omfattas av sekretess

**Figur 3.** Kompositmätt renal outcome 2 (50 % tröskelvärde), samtliga interventioner jämfört med placebo; oddsratio relativt placebo (x) respektive behandling (y).

### TLV:s diskussion

EMPA-KIDNEY-studien visade en signifikant bättre effekt av empagliflozin som tilläggsbehandling till RAAS-blockad jämfört med placebo, med avseende på det primära sammansatta effektmåttet "tid till första njursjukdomsprogression eller kardiovaskulär död", vid behandling av patienter med kronisk njursjukdom. Resultaten från de sekundära effektmåtten var i linje med detta. TLV noterar att den bättre effekten av empagliflozin jämfört med placebo inte påverkas av bakgrundsbehandling med RAAS-blockad, vilket inkluderade både primära och sekundära utfallsmått.

Det saknas direkt jämförande studier mellan SGLT2-hämmarna empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga) och företaget har därför inkommit med en indirekt jämförelse. Med stöd av denna nätverksmetaanalys visar företaget att den kliniska effekten avseende tid

<sup>4</sup> MACE, major adverse cardiovascular events, är ett kompositmätt för att bedöma säkerheten och verkliga effektiviteten av terapier

till första njursjukdomsprogression eller kardiovaskulär död, för vuxna patienter med kronisk njursjukdom, är jämförbar mellan empagliflozin och dapagliflozin.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att empagliflozin som tilläggsbehandling till RAAS-blockad visar en signifikant bättre effekt än placebo med avseende på det primära och sekundära effektmåttet. Vidare bedömer TLV att resultatet från företagets subgruppsanalys visar att empagliflozin har en signifikant bättre effekt med avseende på det primära och sekundära effektmåttet än standardbehandling hos patienter som inte behandlas med RAAS-blockad.

TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att den kliniska effekten avseende tid till första njursjukdomsprogression eller kardiovaskulär död, för vuxna patienter med kronisk njursjukdom, är jämförbar mellan empagliflozin (Jardiance) och dapagliflozin (Forxiga). Resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.

## 7 Hälsöekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Jardiance jämförs mot läkemedelskostnaden för Forxiga. Detta mot bakgrund av att företaget antar att Jardiance och Forxiga har jämförbar effekt.

Ansökt pris för Jardiance är 451,75 kronor (AUP) för en förpackning om 30 tabletter i styrkan 10 mg respektive 1 262,76 kronor (AUP) för en förpackning om 90 tabletter i styrkan 10 mg. Enligt företaget är läkemedelskostnaden per patient och dag densamma för Jardiance 10 mg som för Forxiga 10 mg.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och relevant jämförelsealternativ Forxiga, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

### 7.2 Kostnader

#### 7.2.1 Dosering

##### *Jardiance*

För patienter med kronisk njursjukdom är den rekommenderade dosen 10 mg Jardiance (empagliflozin) en gång dagligen.

##### *Jämförelsealternativ (Forxiga)*

För patienter med kronisk njursjukdom är den rekommenderade dosen 10 mg Forxiga (dapagliflozin) en gång dagligen.

#### 7.2.2 Kostnader för läkemedlet

##### *Jardiance*

Ansökt pris för Jardiance är 451,75 kronor (AUP) för en förpackning om 30 tabletter i styrkan 10 mg respektive 1 262,76 kronor (AUP) för en förpackning om 90 tabletter i styrkan 10 mg. Vid användning av förpackningen om 30 tabletter uppgår läkemedelskostnaden till cirka 5 496,90 kronor (AUP) per patient och år. Vid användning av förpackningen om 90 tabletter uppgår läkemedelskostnaden till cirka 5 120,95 kronor (AUP) per patient och år.

##### *Jämförelsealternativ (Forxiga)*

Fastställt pris för Forxiga är 421,63 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter i styrkan 10 mg respektive 1 375,01 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter i styrkan 10 mg. Vid användning av förpackningen om 28 tabletter uppgår läkemedelskostnaden till cirka 5 496,90 kronor (AUP) per patient och år. Vid användning av förpackningen om 98 tabletter uppgår läkemedelskostnaden till cirka 5 120,95 kronor (AUP) per patient och år.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

### 8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och Forxiga, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. TLV antar att övriga vårdkostnader, utöver läkemedelskostnader, är samma för Jardiance och Forxiga och redovisar därför inte dessa i analysen.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 4.

Tabell 4. TLV:s kostnadsjämförelse, AUP.

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

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

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

### 8.2 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Jardiance och jämförelsealternativ Forxiga baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Jardiance är densamma som läkemedelskostnaden för Forxiga.

## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 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.



## 10 Referenser

---

- [1] S. R. i. samverkan, "Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom," 2021-05-10 2021. [Online]. Available: <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/vardprogramochvardforlopp>.
- [2] E. M. Agency, "CHMP extension of indication variation assessment report," 22 juni 2023 2023.
- [3] S. regioner, "Nationellt kliniskt kunskapsstöd," 221213 2022. [Online]. Available: [https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/Stockholm/kunskapsstod/kliniskakunskapsstod/?uuid=684e694d-5ad6-49bf-a95c-b6bae3126553&selectionCode=profession\\_primarvard](https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/Stockholm/kunskapsstod/kliniskakunskapsstod/?uuid=684e694d-5ad6-49bf-a95c-b6bae3126553&selectionCode=profession_primarvard)
- [4] R. Skåne, "Region Skånes regionala vårdriktlinjer vid kronisk njursjukdom," 230125 2023. [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/njur-och-urinvagssjukdomar/ako/njursjukdom-kronisk/>
- [5] R. Östergötland, "Region Östergötlands regionala vårdriktlinjer vid kronisk njursjukdom," 230504 2023. [Online]. Available: <https://vardgivare.regionostergotland.se/vgw/kunskapsstod/publikationer-kunskapsstod/njursjukdom-kronisk>.
- [6] H. J. L. Heerspink *et al.*, "Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 15, pp. 1436-1446, Oct 8 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [7] W. G. Herrington *et al.*, "Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 388, no. 2, pp. 117-127, Jan 12 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
- [8] A. S. Levey *et al.*, "A new equation to estimate glomerular filtration rate," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 150, no. 9, pp. 604-12, May 5 2009, doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

# 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.