



AstraZeneca A/S
World Trade Center,
Borupvang 3, 2750 Ballerup

Att.: Mikkel Mægler Rostholm, Government Affairs Manager

19. februar 2021
Sagsnr. 2020103184

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Forxiga 10 mg bevarer generelt tilskud

Afgørelse

Forxiga, filmovertrukne tabletter med indhold af dapagliflozin i styrken 10 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen "*til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion*".

Vi har i denne afgørelse alene forholdt os til indikationsudvidelsen.

Sagsfremstilling

I har den 16. oktober 2020 på baggrund af ovennævnte indikationsudvidelse ansøgt om fortsat generelt tilskud til Forxiga, filmovertrukne tabletter med indhold af dapagliflozin i styrken 10 (herefter Forxiga 10 mg).

Godkendt indikation

Forxiga 10 mg er ifølge produktresumeeet¹ indiceret til voksne til behandling af utilstrækkelig kontrolleret type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion

- som monoterapi når metformin ikke anses for velegnet på grund af intolerance.
- som tillægsbehandling til andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes.

Forxiga 10 mg er endvidere indiceret til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion.¹

Dosis og anvendelse

Den anbefalede daglige dosis er ifølge produktresumeeet¹ 10 mg én gang dagligt.

Det fremgår af produktresumeeet¹, at dapagliflozin i DAPA-HF studiet blev administreret sammen med andre behandlinger mod hjertesvigt.

Ifølge produktresumeeet¹ anbefales Forxiga 10 mg ikke til behandling af hjertesvigt hos patienter med type 1-diabetes. Anbefalingen sker på baggrund af studier, hvor patienter med type 1-diabetes i behandling med dapagliflozin havde en højere forekomst af diabetisk ketoacidose sammenlignet med placebogruppen.¹

Behandlingsvejledninger

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*² fra juni 2020 er ACE-hæmmere basisbehandling for patienter med symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion (HFrEF) og forbedrer overlevelsen uden at ændre nævneværdigt på symptomerne. Angiotensin II receptor blokkere (ARB) gives til patienter, som under ACE-hæmmer behandling udvikler persisterende tør hoste uden anden forklaring (inkompensation) eller anden uacceptabel bivirkning. Betablokkere gives til alle, som har eller har haft symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, og forbedrer overlevelsen. Diuretika gives til alle med tegn til væskeretention. Behandling med mineralocorticoid-receptor-antagonister (MRA) anbefales rutinemæssigt ved kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) og ejektionsfraktion (EF) $\leq 35\%$ for at øge overlevelsen. Angiotensin Receptor og Nephilysin Inhibitor (ARNi) lægemidlet Entresto overvejes ved HFrEF til de patienter, der er i de for patienten maksimalt tolerable doser af den basale hjertesvigt-behandling.² DCS angiver, at en SGLT-2 hæmmer, som for eksempel dapagliflozin, bør overvejes til alle patienter med hjertesvigt og type 2-diabetes. Endelig an-

giver selskabet, at behandling med ARNi og SGLT-2 ikke bør opstartes samtidig, men at rækkefølgen er valgfri.²

Studier af Forxiga til behandling af hjertesvigt

Studierne DAPA-HF³, DECLARE-TIMI⁴ og DEFINE-HF⁵ udgør den kliniske dokumentation af Forxiga 10 mg til behandling af kronisk hjertesvigt. Derudover henviser I i jeres ansøgning til et indirekte sammenligningsstudie.⁶

DAPA-HF

DAPA-HF studiet³ er et randomiseret, dobbelt-blindet, fase III studie. Studiet var designet til at undersøge effekt og sikkerhed af dapagliflozin 10 mg i tillæg til standard hjertesvigtbehandling *versus* placebo i tillæg til standard hjertesvigtbehandling hos patienter med HFrEF med eller uden type 2-diabetes. Der indgik 4.744 patienter med HFrEF i studiet, hvoraf 1.983 (41,8%) også var diagnosticeret med type 2-diabetes.

Inklusionskriterierne var: ≥ 18 år med en hjertesvigt diagnose i minimum 2 måneder, NYHA-klasse II-IV, EF $\leq 40\%$ i de sidste 12 måneder, optimalt behandlet for hjertesvigt med standard farmakologisk behandling eller device terapi, NT-proBNP ≥ 600 pg/ml eller ≥ 400 pg/ml, hvis indlagt for hjertesvigt indenfor de sidste 12 måneder eller ≥ 900 pg/ml ved atrieflimren uanset indlæggelse for hjertesvigt.

I alt blev 2.373 patienter randomiseret til behandling med dapagliflozin og 2.371 patienter til placebo. Den gennemsnitlige alder var 66 år og cirka 23% af patienterne var kvinder i de to grupper. Flest patienter var i NYHA-klasse II (cirka 66% i begge grupper) og cirka 31% i NYHA-klasse III. Den gennemsnitlige værdi for proBNP var henholdsvis 1.428 pg/ml og 1.446 pg/ml i de to grupper. Den medicinske behandling forud for randomiseringen var sammenlignelig mellem de to grupper. Over 90% af patienterne var i behandling med diuretika og/eller betablokker. Andelen af patienter behandlet med ACE-hæmmer og/eller ARB var henholdsvis cirka 56% og cirka 27%. Cirka 10% var i behandling med sacubitril + valsartan og cirka 70% med MRA.

Det primære endepunkt var en kombination af død af kardiovaskulære årsager eller hospitalisering for hjertesvigt inklusiv akut hospitalsbesøg med IV terapi. Eventraten for det primære endepunkt var henholdsvis 386 for dapagliflozin mod 502 i placebo-gruppen (hazard ratio (HR) 0.74, 95% CI (0.65 – 0.85)). Antallet af patienter, der skulle behandles med dapagliflozin for at undgå et primært event (NNT) var således 21 (95% CI 15-38). Tabel 1 viser eventrate og hazard ratio for udvalgte endepunkter.

Tabel 1. Eventrate og hazard ratio for udvalgte endepunkter i DAPA-HF studiet³

	Dapagliflozin (n=2.373)	Placebo (n=2.371)	Hazard Ratio (95% CI)
Sammensatte primære endepunkt	386 (16,3%)	502 (21,2%)	HR 0.74, 95% CI (0.65–0.85)
Indlæggelse for hjertesvigt	231 (9,7%)	318 (13,4%)	HR 0.70, 95% CI (0.59–0.83)
Kardiovaskulær død	227 (9,6%)	273 (11,5%)	HR 0.82, 95% CI (0.69–0.98)
Død af alle årsager	276 (11,6%)	329 (13,9%)	HR 0.83, 95% CI (0.71–0.97)

Eventraten var ens, uanset om patienterne havde type 2-diabetes, ved baseline (og lavere eventrate til fordel for dapagliflozin hos patienter med BMI ≥ 30). Eventraten var lavest for patienter med NYHA II (HR 0,63, 95% CI (0,52 – 0,75)), hvor en ikke statistisk signifikant og højere eventrate blev observeret hos patienter i NYHA III-IV (HR 0,90, 95% CI (0,74 – 1,09)).³

DECLARE-TIMI

I DECLARE-TIMI studiet⁴ blev effekten af dapagliflozin undersøgt hos patienter med type 2-diabetes. I studiet indgik 17.160 patienter med type 2-diabetes, hvoraf 10.186 patienter havde kardiovaskulære risikofaktorer og 6.974 patienter havde manifest kardiovaskulær sygdom. Ud af disse, havde 10% af patienterne en historik for hjertesvigt ved studiestart. Det ene primære endepunkt, reduktion af kardiovaskulær død eller indlæggelse som følge af hjertesvigt, viste en signifikant forskel til fordel for dapagliflozin *versus* placebo: 4.9% *versus* 5.8% (HR 0.83, 95% CI 0.73-0.95; P=0.005).

En præspecificeret subgruppe analyse fra DECLARE-TIMI inddelte patienterne i hjertesvigt (samlet population = 1.987) mod ingen historik for hjertesvigt (samlet population = 15.173). Resultatet viste en effekt til fordel for dapagliflozin på indlæggelse og kardiovaskulær død hos patienter med type 2-diabetes og HFrEF (HR 0.62, 95% CI 0.45-0.86). Dette resultat var primært drevet af en lavere indlæggelsesrate som følge af hjertesvigt i dapagliflozin-gruppen: HR 0.73, 95% CI 0.61-0.88. Effekten på indlæggelse som følge af hjertesvigt, var ens for patienter med manifest kardiovaskulær sygdom og for patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, og uafhængigt af historik for hjertesvigt. Effekten for dette endepunkt blev dog vist uden kendt niveau af NT-proBNP, da det ikke var et kriterium for inkludering i studiet.⁴

DEFINE-HF

DEFINE-HF-studiets⁵ formål var at undersøge effekten af dapagliflozin på hjertesvigt sygdomsspecifikke bio-markører (NT-proBNP) og patienters sundhedsstatus. I alt blev 263 patienter med EF \leq 40%, NYHA-klasse II-III, eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² og forhøjede natriuretiske peptider randomiseret til at modtage enten 10 mg dapagliflozin eller placebo i 12 uger oven på optimal medicinsk HF behandling. Medianniveauet af NT-proBNP var 1.136 pg/ml.

Studiets primære endepunkter var den gennemsnitskorrigerede NT-proBNP efter 6 og 12 uger og et kombineret endepunkt bestående af andelen af patienter, som opnåede en betydningsfuld forbedring af deres sundhedsstatus (\geq 5-point øgning i hjertesvigt sygdomsspecifik sundhedsstatus målt ved hjælp af Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)) eller en \geq 20% reduktion af den gennemsnitskorrigerede NT-proBNP efter 6 og 12 uger.

Resultaterne fra DEFINE-HF-studiet viste ingen signifikant forskel i gennemsnitskorrigerede NT-proBNP efter 6 og 12 uger. En statistisk signifikant andel af patienter i dapagliflozin-gruppen (61,5%) nåede det primære kombinerede endepunkt sammenlignet med placebo-gruppen (50,4%) (justeret odds ratio (OR) 1,8, 95% CI 1,03-3,06). Resultaterne var konsistente hos patienter med og uden type 2-diabetes. Forbedring af patienternes sundhedsstatus, målt ved hjælp af KCCQ, var dog ikke signifikant, når den blev vurderet individuelt.⁵

Indirekte sammenligningsstudie

I jeres ansøgning henviser I endvidere til et studie, som indirekte sammenligner effekten af dapagliflozin og valsartan + sacubitril (Entresto) ved at anvende Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) metoden på data fra behandlingsgrupperne i DAPA-HF og PARADIGM-HF-studiet.⁶ I ansøgningen omtales udelukkende resultatet af den indirekte sammenligning for dapagliflozin + angiotensin receptor blokker (ARB) *versus* valsartan + sacubitril i kombination med standard hjertesvigtsbehandling. Studiet inkluderede følgende endepunkter: 1) Tid til første dødsfald grundet kardiovaskulære årsager eller for hospitalisering for forværring af hjertesvigt, 2) Tid til død grundet kardiovaskulære årsager, 3) Tid til første hospitalisering grundet forværring af hjertesvigt og 4) Tid til død af alle årsager.

Dapagliflozin viste en numerisk positiv, men ikke statistisk signifikant, forskel i forhold til de nævnte effektmål *versus* valsartan + sacubitril.⁶

Priser og andre lægemidler

Prisen for Forxiga 10 mg er 15,93 - 18,21 kr. per daglig dosis (10 mg).

I Tabel 2 ses oplysninger for udvalgte ACE-hæmmere, ARB og betablokkere med flest antal solgte pakninger i 2019^a og ARNi.

Tabel 2. Udvalgte lægemidler til behandling af hjertesvigt.

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)**
Dapagliflozin Filmovertrukne tabletter 10 mg (Forxiga ¹)	Behandling af voksne med symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejectionfraktion	Generelt tilskud***	15,93-18,21 [10 mg]
Angiotensin receptor og neprilysin inhibitor (ARNi)			
Valsartan + sacubitril Filmovertrukne tabletter 97+103 mg (Entresto ⁷)	Behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat udrykningsfraktion	Klausuleret tilskud til patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel udrykningsfraktion < eller =35%, som er i maksimalt tolerable doser af rekommanderet antikongestiv behandling. Patienten skal have et systolisk blodtryk < eller = 95 mmHg og NT-pro-BNP > 600 pg/ml (71 pmol/l) eller have været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have en NT-pro-BNP > 400 pg/ml (47 pmol/l). Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi	44,27 – 45,93 [97/103 mg x 2]
ACE-hæmmere			
Enalapril Tabletter 10 mg (fx Corodi ⁸)	- Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens - Forebyggelse af symptomatisk hjerteinsufficiens hos patienter med asymptomatisk nedsat funktion af venstre ventrikel (udrykningsfraktion fra venstre ventrikel ≤ 35 %)	Generelt tilskud	0,57 [10 mg x 2]
Ramipril Tabletter 5 mg (fx Ramipril "Hexal" ⁹)	Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.	Generelt tilskud	0,61 [5 mg x 2]

^a Antal solgte pakninger i primærsektoren i 2019. Data er tilgængelig fra Medstat.dk.

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per daglig do- sis (kr.)**
Angiotensin II receptor blokkere (ARB)			
Losartan Filmovertrukne tabletter 50 mg og 100 mg (fx <i>Ancozan</i> ¹⁰)	Behandling af kronisk hjer- teinsufficiens hos voksne patienter, når behandling med angiotensin konverter- ende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) ikke an- ses for at være velegnet på grund af uforligelighed, især hoste, eller kontraindi- kation. Patienter med hjer- teinsufficiens, som er stabi- le i behandling med en ACE-hæmmer, behøver ikke skiftes til losartan. Pa- tienterne bør have en ejet- tionsfraktion på ≤40 % i venstre ventrikel, være kli- nisk stabiliseret og følge et fastlagt behandlingsregime for kronisk hjerteinsufficiens	Generelt tilskud	1,02 – 0,80 [150 mg x 1]
Betablokker			
Metoprolol Depottabletter 200 mg (fx <i>Selo-Zok</i> ¹¹)	Mild til svær symptomgi- vende kronisk hjerteinsuffi- ciens, som supplement til anden hjerteinsufficiensbe- handling	Generelt tilskud	0,90 [200 mg x 1]

* Kun lægemidlers indikationer for hjertesvigt er inkluderet i oversigten.

** Tilskudspris i takstperioden 8. februar 2021 til 21. februar 2021. Den daglige dosis er måldosis ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning *Kronisk Hjertesvigt*².

*** Forxiga 10 mg er tildelt generelt tilskud i forhold til lægemidlets indikation til behandling af type 2-diabetes.

Sagsforløb

I ansøgte den 16. oktober 2020 om fortsat generelt tilskud til Forxiga 10 mg på baggrund af indikationsudvidelsen "*til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion*".

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 17. november 2020, hvor I havde foretræde for nævnet.

I sin indstilling af 27. november 2020 anbefalede nævnet, at Forxiga 10 mg ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med type 2-diabetes. Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion ≤ 40%, som er i maksimalt tolerable doser af standard hjertesvigtbehandling (ACE-hæmmere/ARB/beta-blokkere/MRA)".

Medicintilskudsnævnet vurderede, at Forxiga 10 mg udelukkende er en rationel behandling, når lægemidlet anvendes i tillæg til standard hjertesvigtbehandling hos patienter, som i forvejen er i maksimalt tolerable doser af den basale hjertesvigtbehandling. Nævnet vurderede endvidere, at der ved tildeling af generelt tilskud til Forxiga 10 mg ville være risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg ved behandling af kronisk hjertesvigt, hvor der i stedet bør anvendes standard hjertesvigtbehandling i form af ACE-hæmmere/ARB, betablokkere og eventuelt MRA. I sin indstilling skrev nævnet:

"Vi begrundede denne vurdering med, at Forxiga 10 mg ved igangsættelse af behandling ikke skal optitreres til måldosis i modsætning til ACE-hæmmere, ARB, betablokkere og MRA, hvilket gør doseringen enklere. Vi vurderer, at lægerne desu-

den er fortrolige med Forxiga 10 mg til behandling af patienter med type 2-diabetes, hvilket kan øge risikoen for, at Forxiga 10 mg opstartes hos patienter, der ikke er i maksimalt tolerable doser af standard hjertesvigtbehandling.”

Vi har den 27. november 2020 partshørt jer over Medicintilskudsrådets indstilling. Vi modtog jeres høringssvar den 11. december 2020.

I jeres høringssvar skriver I, at Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt* fra juni 2020 blev offentliggjort før indikationsudvidelsen for Forxiga blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) den 5. november 2020. I angiver, at dette er årsagen til, at behandlingsvejledningen ikke tager højde for indikationsudvidelsen for Forxiga 10 mg og dokumentationen fra DAPA-HF studiet. I angiver endvidere, at DCS' behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt* er under revision og at den opdaterede behandlingsvejledning vil tage højde for indikationsudvidelsen for Forxiga 10 mg til behandling af voksne med symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion.

I forhold til Medicintilskudsrådets vurdering af risikoen for anvendelse af Forxiga 10 mg som førstevalg, er I ikke enige med rådet i, at Forxiga 10 mg vil opstartes som førstevalg. I henviser til Dansk Selskab for Almen Medicin's behandlingsvejledning *Kronisk systolisk hjerteinsufficiens*, som angiver, at det udelukkende er hjertesvigtsspecialister, der diagnosticerer og iværksætter hjertesvigtbehandling, og at det kan dokumenteres, at behandlingen af hjertesvigt, som beskrevet i behandlingsvejledningen *Kronisk hjertesvigt*, efterleves. I refererer til data fra Dansk Hjertesvigt-database udgivet i årsrapporten for 2018, som ifølge jer viser, at 92% af alle incidente hjertesvigtspatienter med reduceret ejektionsfraktion $\leq 40\%$ senest 8 uger efter indlæggelse eller første ambulante kontakt er opstartet eller forsøgt igangsat i ACE-hæmmer/ARB.¹² I angiver desuden, at 87% af patienter i 2018 er opstartet eller forsøgt igangsat behandling med betablokker senest 12 uger efter indlæggelse eller første ambulante kontrakt.

Medicintilskudsrådet drøftede jeres høringssvar på deres møde den 15. december 2020.

På baggrund af jeres høringssvar anmodede Medicintilskudsrådet den 17. december 2020 DCS om en udtalelse angående selskabets kommende anbefalinger for anvendelse af SGLT 2-hæmmere, herunder dapagliflozin 10 mg, til behandling af patienter med kronisk hjertesvigt.

DCS svarede, at anbefalingerne i deres kommende opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt* er, at SGLT 2-hæmmere skal overvejes ved kronisk symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, hvis patienten opfylder følgende kriterier:

- Kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion $\leq 40\%$.
- Symptomer der skyldes kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion.
- Systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg.
- eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m².

DCS angav i udtalelsen, at ved kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion og behandling med SGLT 2-hæmmere iagttages følgende:

- Ved opstart til patienter med hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion uden type 2-diabetes, bør behandlingen være konfereret med speciallæge i kardiologi ved usikkerhed om kriterier er opfyldt.
- Brug en SGLT 2-hæmmer, der er godkendt til behandling af hjertesvigt.
- Behandling med SGLT 2-hæmmer gives til patienter med hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, der i øvrigt er i behandling med ACE-hæmmer/ARB/Entresto og betablokker. Om nødvendigt kan behandling med SGLT 2-hæmmer starte før patienten er i maksimale doser af basisbehandling.

- Ved opstart på SGLT 2-hæmmer behandling kan man forvente et fald i eGFR hos ca. 30% ("Dippers"). Faldet er reversibelt og medfører ikke reduktion/seponering af SGLT 2-hæmmer eller anden medicin.
- Diuretikadosis kan overvejes reduceret og kontrol af hydreringsgrad kan overvejes efter 1-2 ugers behandling.
- Gives ikke til patienter med type 1-diabetes.
- Ved mere kompliceret diabetesbehandling konfereres med endokrinolog, særligt hvis patienten er i insulinbehandling pga. risiko for betydende hypoglykæmi.
- Vær opmærksom på at ketoacidose kan forekomme i relation til SGLT 2-hæmmer behandling ved anden svær akut sygdom.

Udtalelsen fra DCS blev drøftet ved Medicintilskudsrådet den 19. januar 2021.

I sin 2. indstilling af den 3. februar 2021 anbefalede Medicintilskudsrådet, at Forxiga 10 mg bevarer generelt tilskud. Medicintilskudsrådet udtaler blandt andet:

"Vi begrundet vores indstilling med, at Forxiga 10 mg i relation til behandling af kronisk hjertesvigt har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at der er påvist effekt af dapagliflozin 10 mg i tillæg til anden hjertesvigtbehandling (ACE-hæmmer/ARB/sacubitril + valsartan og betablokker) hos patienter med symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion $\leq 40\%$ NYHA-klasse II-IV, med eller uden type 2-diabetes.³ Vi har endvidere lagt vægt på, at effekten af dapagliflozin 10 mg understøttes af dokumentationen fra DECLARE-TIMI⁴ studiet hos patienter med hjertesvigt og type 2-diabetes, samt DEFINE-HF⁵ studiet ved forbedring af symptomer eller NT-proBNP hos patienter med hjertesvigt.

Derudover lægger vi vægt på udtalelsen fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) angående anvendelse af SGLT-2 hæmmere til behandling af kronisk hjertesvigt, hvor de skriver, at SGLT 2-hæmmere skal overvejes hos patienter med kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion $\leq 40\%$, symptomer, der skyldes kronisk hjertesvigt, systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m². Vi lægger særligt vægt på, at DCS i sin udtalelse angiver, at behandling med en SGLT 2-hæmmer gives til patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, der i øvrigt er i behandling med ACE-hæmmer/ARB/sacubitril + valsartan og betablokker og at behandling med SGLT 2-hæmmer om nødvendigt kan starte før patienten er i maksimale doser af basisbehandling. DCS har oplyst, at den nuværende behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt² bliver opdateret med de anbefalinger for anvendelse af SGLT 2-hæmmere, som fremgår af udtalelsen. Vi har derfor lagt vægt på DCS' udtalelse angående DCS' anbefalinger for SGLT-2 frem for de nuværende anbefalinger i DCS' behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt². På baggrund af DCS' udtalelse vurderer vi, at behandling med SGLT 2-hæmmere, herunder Forxiga 10 mg, vil have en veldefineret plads i behandlingen af kronisk hjertesvigt.

Vi lægger endvidere vægt på DCS' anbefalinger for ACE-hæmmere, ARB og betablokkere, som de fremgår af DCS' behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt². DCS angiver i vejledningen, at ACE-hæmmere er basisbehandling for patienter med kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, hvor ARB gives til patienter, som under behandling med ACE-hæmmer udvikler persisterende tør hoste uden forklaring eller anden uacceptabel bivirkning. Det fremgår af DCS' behandlingsvejledning, at betablokkere gives til alle, som har eller har haft symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion.² Vi vurderer, at ACE-hæmmere/ARB og betablokkere er veletablerede førstevalg ved behandling af patienter med kronisk hjertesvigt. Vi vurderer samtidig, at DCS' anbefaling for SGLT 2-hæmmere, herunder dapagliflozin 10 mg, er velbeskrevet, og at behandling med Forxiga 10

mg vil ske i overensstemmelse hermed i tillæg til de billigere ACE-hæmmere/ARB og betablokkere.

Vi vurderer, at behandlingsprisen for Forxiga 10 mg på 15,93 – 18,21 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier, når Forxiga anvendes i overensstemmelse med udtalelsen fra DCS. I DAPA-HF³ og DECLARE-TIMI⁴ studierne er vist, at Forxiga 10 mg medfører nedsat risiko for kardiovaskulær død og indlæggelse som følge af hjertesvigt hos patienter med hjertesvigt, samt med eller uden type 2-diabetes”.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^b § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Vi finder, at Forxiga 10 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1. I vores vurdering lægger vi vægt på, at Forxiga 10 mg ifølge produktresumee¹ er indiceret til voksne til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. Effektdokumentationen stammer fra kliniske studier^{3,4,5}, hvor DAPA-HF³ og DECLARE-TIMI⁴ studierne har vist, at Forxiga 10 mg reducerer risikoen for kardiovaskulær død og indlæggelse som følge af hjertesvigt, hos patienter med hjertesvigt, samt med eller uden type 2-diabetes.

Vi lægger i lighed med Medicintilskudsnet endvidere vægt på Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) udtalelse, hvori DCS angiver, at de i deres reviderede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt* vil anbefale, at SGLT 2-hæmmere, herunder dapagliflozin 10 mg, skal overvejes hos patienter med kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion $\leq 40\%$, symptomer, der skyldes kronisk hjertesvigt, systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg og eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m².

Vi finder, at prisen for Forxiga 10 mg står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Forxiga 10 mg opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi vurderer ligesom Medicintilskudsnet, at behandlingsprisen for Forxiga 10 mg på 15,93 – 18,21 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier, når Forxiga anvendes i overensstemmelse med ud-

^b Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

talelsen fra DCS. De kliniske studier^{3,4} viser, at Forxiga 10 mg medfører nedsat risiko for kardiovaskulær død og indlæggelse som følge af hjertesvigt hos patienter med hjertesvigt, samt med eller uden type 2-diabetes.

Vi har vurderet, om der ved tildeling af generelt tilskud til Forxiga 10 mg, er risiko for, at det anvendes som førstevalg, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5. Vi finder ikke, at der foreligger en sådan risiko. I lighed med Medicintilskudsnævnet, vurderer vi, at ACE-hæmmere/ARB og betablokkere er veletablerede førstevalg ved behandling af patienter med kronisk hjertesvigt. Vi lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på anbefalingerne i DCS' nuværende behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*². DCS skriver heri, at ACE-hæmmere er basisbehandling for patienter med kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, hvor ARB gives til patienter, som under behandling med ACE-hæmmer udvikler persisterende tør hoste uden forklaring eller anden uacceptabel bivirkning, samt at betablokkere gives til alle, som har eller har haft symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion.²

Vi lægger endvidere i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at DCS angiver, at det vil fremgå af deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*, at SGLT 2-hæmmer gives til patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion, der i øvrigt er i behandling med ACE-hæmmer/ARB/sacubitril + valsartan og betablokker og at behandling med SGLT 2-hæmmer om nødvendigt kan starte før patienten er i maksimale doser af basisbehandling. Vi vurderer på den baggrund, at behandling med SGLT 2-hæmmere, herunder Forxiga 10 mg, vil have en veldefineret plads i behandlingen af kronisk hjertesvigt.

Vi finder, at der ikke foreligger andre omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til Forxiga 10 mg.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 i medicintilskudsbekendtgørelsen^c.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

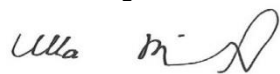
Vi medsender et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Forxiga 10 mg bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus. Herunder vil anvendelsen af Forxiga 10 mg til patienter med type 2-diabetes blive revurderet i forbindelse med den igangværende revurdering af tilskudsstatus for antidiabetika,

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ¹ Produktresumé for Forxiga. Offentliggjort 7. december 2012. Opdateret 26. november 2020. Besøgt 21. januar 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_da.pdf
- ² Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt. Behandlingsvejledning. Opdateret 4. juni 2020. Besøgt 22. januar 2021. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/chf>
- ³ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- ⁴ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 24; 380:347-357.
- ⁵ Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF trial. Circulation. 2019 Oct 29;140(18):1463-1476.
- ⁶ Young R, Darlington O, Lewis R et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) for DAPA-HF vs. PARADIGM-HF; comparative efficacy of dapagliflozin as adjunctive therapy versus sacubitril/valsartan as adjunctive therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction for use in health economic evaluation. Final MAIC report. Health Economics & Outcomes Research Ltd (HEOR). 2020.
- ⁷ Produktresumé for Entresto. Offentliggjort 1. december 2015. Opdateret 21. september 2020. Besøgt 22. januar 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_da.pdf
- ⁸ Produktresumé for Corodil. 26. februar 2020. Offentliggjort 3. marts 2020. Besøgt 22. januar 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FC%252FCorodil%252C%252520tabletter%2525202%252C5%252520mg%252C%2525205%252520mg%252C%25252010%252520mg%252520og%25252020%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=6372482b0bc3c84f0c4528c9dc5ce592&entity_type=productresum&q=Corodil&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93
- ⁹ Produktresumé for Ramipril "Hexal". 16. maj 2019. Offentliggjort 20. maj 2019. Besøgt 22. januar 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FR%252FRamipril%252520HEXAL%252C%252520tabletter%2525201%252C25%252520mg%252C%2525202%252C5%252520mg%252C%2525205%252520mg%252520og%25252010%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=9b2b40633ac3c8f5958c8ce5c15fc8ff&entity_type=productresum&q=Ramipril+%E2%80%9DHexal%E2%80%9D&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ¹⁰ Produktresumé for Ancozan. 16. april 2019. Offentliggjort 17. april 2019. Besøgt 22. januar 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FA%252FAncozan%252C%252520filmovertrukne%252520tabletter%25252012%252C5%252520mg%252C%25252050%252520mg%252520og%252520100%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=755d1a2b6c0b24240868aa0329bd3a11&entity_type=productresum&q=Ancozan&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93
- ¹¹ Produktresumé for Selo-Zok. 11. februar 2019. Offentliggjort 11. februar 2019. Besøgt 22. januar 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FS%252FSelo-

[Zok%252C%252520depottabletter%25252025%252520mg%252C%252520%25252050%252520mg%252C%252520100%252520mg%252520og%252520200%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=d69e46a2a7973daa9bb9289ce4dea745&entity_type=productresume&q=Selo-Zok&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93](https://www.sundhed.dk/content/cms/71/4671_dhd-national-aarsrapport-2018.pdf)

¹² Dansk Hjertesvigtsdatabase. Årsrapport 2018. Version 7.0. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Besøgt 3. februar 2021. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/71/4671_dhd-national-aarsrapport-2018.pdf