



Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Strødamvej 52  
2100 København Ø

Att.: Susanne Sandgård, Head of Market Access & Public Affairs

2. juli 2021  
Sagsnr. 2021053467

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

## Jardiance bevarer generelt tilskud

### Afgørelse

Jardiance, filmovertrukne tabletter med indhold af empagliflozin i styrkerne 10 mg og 25 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen "*til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne*".

Vi har i denne afgørelse alene forholdt os til indikationsudvidelsen.

### Sagsfremstilling

I har den 21. maj 2021 på baggrund af ovennævnte indikationsudvidelse ansøgt om fortsat generelt tilskud til Jardiance, filmovertrukne tabletter med indhold af empagliflozin i styrkerne 10 mg og 25 mg (herefter Jardiance).

### Godkendt indikation

Jardiance er ifølge produktresumeeet<sup>a</sup> indiceret til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne.

Jardiance er endvidere indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

- som monoterapi, når metformin betragtes som uhensigtsmæssig på grund af intolerans.
- som supplement til andre antidiabetika.<sup>1,a</sup>

### Udleveringsgruppe

Jardiance kan udskrives af alle læger.<sup>a</sup>

### Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er ifølge produktresumeeet<sup>a</sup> 10 mg én gang dagligt.

### Behandlingsvejledning

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> fra maj 2021 er angiotensin converting enzyme (ACE)-hæmmer eller angiotensin II receptor-blokker (ARB), betablokker og mineralocorticoid-receptor-antagonister (MRA) basisbehandling for patienter med symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. 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. Behandling med MRA anbefales rutinemæssigt ved kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  for at øge overlevelsen.

<sup>a</sup> Det opdaterede produktresumé for Jardiance er vedlagt ansøgningen.

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab skal en sodium-glucose co-transporter (SGLT)-2 hæmmer overvejes, hvis patienten opfylder følgende kriterier:

- Kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ .
- Symptomer der skyldes kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion (NYHA II-IV).
- Systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg.
- eGFR  $\geq 30$  ml/min.

Ved kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion og behandling med SGLT-2 hæmmer iagttages blandt andet 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 ellers er i behandling med ACE-hæmmer/ARB/Entresto og betablokker. Om nødvendigt kan behandling med SGLT-2 hæmmer startes 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 insulin eller sulfonylurinstof behandling på grund af risiko for betydende hypoglykæmi.
- Vær opmærksom på at ketoacidose kan forekomme i relation til SGLT2 inhibitor behandling ved anden svær akut sygdom.<sup>2</sup>

#### Studier af empagliflozin til behandling af hjertesvigt

Studierne EMPEROR-Reduced<sup>3</sup> og EMPA-REG OUTCOME CVOT<sup>4</sup> udgør den kliniske dokumentation af Jardiance til behandling af hjertesvigt. Derudover henviser I i jeres ansøgning til et indirekte sammenligningsstudie<sup>b</sup> af empagliflozin og dapagliflozin, samt en meta-analyse<sup>5</sup> over kombinerede data fra EMPEROR-Reduced<sup>3</sup> og DAPA-HF<sup>6</sup> studierne.

#### *EMPEROR-Reduced studiet<sup>3</sup>*

Et randomiseret, dobbelt-blindet studie, som for det primære endepunkt, død af kardiovaskulære årsager eller hospitalisering for hjertesvigt, påviser en signifikant effekt af empagliflozin 10 mg dagligt som tillægsbehandling til rekommanderet behandling af hjertesvigt, herunder ACE-hæmmer, ARB, valsartan + sacubitril, diuretika, betablokker og MRA, samt devices, hos patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  sammenlignet med placebo.

<sup>b</sup> Det indirekte sammenligningsstudie er beskrevet i ansøgningen.

#### *EMPA-REG OUTCOME CVOT studiet<sup>4</sup>*

En subgruppe analyse over effekten af empagliflozin (puljede doser af 10 mg eller 25 mg dagligt) sammenlignet med placebo hos patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom i høj risiko for kardiovaskulære events, samt med eller uden hjertesvigt fra EMPA-REG OUTCOME studiet<sup>7</sup>.

Studiet påviser for det primære endepunkt, død af kardiovaskulære årsager eller hospitalisering for hjertesvigt, en signifikant lavere forekomst blandt patienter i empagliflozin-gruppen på tværs af alle subgrupper.

#### *Indirekte sammenligningsstudie af empagliflozin og dapagliflozin<sup>c</sup>*

Et indirekte sammenligningsstudie, der ved at anvende Bucher- og MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison)-metoderne for data fra EMPEROR-Reduced<sup>3</sup> og DAPA-HF<sup>6</sup> studierne, finder, at de to SGLT-2 hæmmere empagliflozin og dapagliflozin har en ligeværdig effekt for endepunkterne tid til første dødsfald af kardiovaskulære årsager eller hospitalisering for forværring af hjertesvigt, tid til første hospitalisering for hjertesvigt, tid til død af kardiovaskulære årsager, tid til død af alle årsager og tid til forværring af nyrefunktion.

#### *Meta-analyse over data fra EMPEROR-Reduced og DAPA-HF studierne<sup>5</sup>*

Meta-analysen<sup>5</sup> indgår ikke i vores vurderingsgrundlag, da analysen undersøger den samlede effekt af SGLT-2 hæmmerne empagliflozin og dapagliflozin til behandling af kronisk hjertesvigt og ikke effekten af empagliflozin alene.

#### Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Jardiance er 13,49 – 16,25 kr. per daglig dosis (10 mg).

Forxiga, filmovertrukne tabletter med indhold af dapagliflozin i styrken 10 mg er ifølge produktresumeeet<sup>8</sup> godkendt til behandling af voksne med symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. Forxiga 10 mg har generelt tilskud.

Prisen for Forxiga 10 mg er 15,31 – 15,93 per daglig dosis (10 mg).<sup>d</sup>

#### Sagsforløb

I ansøgte den 21. maj 2021 om fortsat generelt tilskud til Jardiance på baggrund af indikationsudvidelsen ”til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne”.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 22. juni 2021. Nævnet anbefaler, at Jardiance bevarer generelt tilskud.

I sin indstilling af den 2. juli 2021 udtaler nævnet:

*”Vi indstiller, at Jardiance bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen ”til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne”.*

*Vi begrundet vores indstilling med, at Jardiance i relation til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.*

<sup>c</sup> Det indirekte sammenligningsstudie er beskrevet i ansøgningen.

<sup>d</sup> Tilskudspris i takstperioden 28. juni 2021 til 11. juli 2021.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at Jardiance er godkendt til ovennævnte indikation.<sup>d</sup> Vi lægger desuden vægt på, at der er påvist effekt af empagliflozin i tillæg til anden hjertesvigtbehandling (ACE-hæmmer, ARB, valsartan + sacubitril, diuretika, betablokker eller MRA) hos patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ . Effektdokumentationen stammer fra EMPEROR-Reduced studiet.<sup>3</sup> Vi har endvidere lagt vægt på, at effekten af empagliflozin understøttes af dokumentationen fra EMPA-REG OUTCOME CVOT studiet<sup>4</sup> hos patienter med hjertesvigt og type 2-diabetes.

Derudover lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt<sup>2</sup> fra 2021 skriver, at SGLT-2 hæmmere skal overvejes hos patienter med kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ , symptomer, der skyldes kronisk hjertesvigt, systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg og eGFR  $\geq 30$  ml/min. Vi lægger særligt vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab skriver, 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/Entresto og betablokker og at behandling med SGLT-2 hæmmer om nødvendigt kan starte før patienten er i maksimale doser af basisbehandling.<sup>2</sup>

Vi lægger endvidere vægt på Dansk Cardiologisk Selskabs anbefalinger for ACE-hæmmere, ARB, betablokkere og MRA, som ifølge selskabets behandlingsvejledningen Kronisk hjertesvigt<sup>2</sup> er basisbehandling for patienter med symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. Vi vurderer, at ACE-hæmmere/ARB, betablokkere og MRA er veletablerede førstevalg ved behandling af patienter med kronisk hjertesvigt. Vi vurderer samtidig, at Dansk Cardiologisk Selskabs anbefaling for SGLT-2 hæmmere, herunder empagliflozin, er velbeskrevet, og at behandling med Jardiance vil ske i overensstemmelse hermed i tillæg til ACE-hæmmere/ARB, betablokkere og MRA.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på 13,49 – 16,25 kr. per dag for Jardiance står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Jardiance overfor Forxiga 10 mg.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Jardiance er på niveau med behandlingsprisen for Forxiga 10 mg. Vi lægger endvidere vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab<sup>2</sup> har ligeværdige rekommandationer for SGLT-2 hæmmere, herunder empagliflozin og dapagliflozin, som er godkendt til behandling af hjertesvigt<sup>6</sup>, samt på at det indirekte sammenligningsstudie<sup>d</sup> af empagliflozin og dapagliflozin påviste en sammenlignelig effekt af de to SGLT-2 hæmmere for patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ .

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, som betyder, at Jardiance ikke kan oppebære generelt tilskud efter indikationsudvidelsen<sup>7</sup>.

## Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>e</sup> § 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 Jardiance 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 i lighed med Medicintilskuds-nævnet vægt på, at Jardiance ifølge produktresumeeet<sup>f</sup> er indiceret til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne, hvor EMPEROR-Reduced<sup>3</sup> og EMPA-REG OUTCOME CVOT<sup>4</sup> studierne har vist, at Jardiance reducerer risikoen for kardiovaskulær død og indlæggelse som følge af hjertesvigt, hos patienter med hjertesvigt.

Derudover lægger vi, ligesom Medicintilskuds-nævnet, vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> fra maj 2021 skriver, at SGLT-2 hæmmere skal overvejes hos patienter med kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ , symptomer, der skyldes kronisk hjertesvigt, systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg og eGFR  $\geq 30$  ml/min. Vi lægger særligt vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab skriver, 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/Entresto og betablokkere og at behandling med SGLT-2 hæmmer om nødvendigt kan starte før patienten er i maksimale doser af basisbehandling.<sup>2</sup>

Vi lægger i lighed med Medicintilskuds-nævnet endvidere vægt på Dansk Cardiologisk Selskabs anbefalinger for ACE-hæmmere, ARB, betablokkere og MRA, som ifølge selskabets behandlingsvejledningen *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> er basisbehandling for patienter med symptomatisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. Vi vurderer, at ACE-hæmmere/ARB, betablokkere og MRA er veletablerede førstevalg ved behandling af patienter med kronisk hjertesvigt. Vi vurderer samtidig, at Dansk

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

<sup>f</sup> Det opdaterede produktresumé for Jardiance er vedlagt ansøgningen.

Cardiologisk Selskabs anbefaling for SGLT-2 hæmmere, herunder empagliflozin, er velbeskrevet, og at behandling med Jardiance vil ske i overensstemmelse hermed i tillæg til ACE-hæmmere/ARB, betablokkere og MRA.

Vi finder, at prisen på 13,49 – 16,25 kr. for Jardiance står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for indikationsudvidelsen. Jardiance opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi lægger i lighed med Medicintilskudsnet vægt på, at behandlingsprisen for Jardiance er på niveau med behandlingsprisen for Forxiga 10 mg. Vi lægger endvidere vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab<sup>2</sup> har ligeværdige rekommandationer for SGLT-2 hæmmere, herunder empagliflozin og dapagliflozin, som er godkendt til behandling af hjertesvigt<sup>8</sup>, samt på, at det indirekte sammenligningsstudie<sup>9</sup> af empagliflozin og dapagliflozin påviste en sammenlignelig effekt af de to SGLT-2 hæmmere for patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret ejectionfraktion  $\leq 40\%$ .

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at Jardiance ikke kan bevare generelt tilskud.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der får eller bevarer generelt tilskud.

### **Retsregler**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>h</sup>.

\* \* \*

### **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 Jardiance bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus. Herunder vil anvendelsen af Jardiance 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

<sup>9</sup> Det indirekte sammenligningsstudie er beskrevet i ansøgningen.

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

## Referencer

---

- <sup>1</sup> Produktresumé for Jardiance. European Medicines Agency. Offentliggjort 16. juni 2014. Opdateret 21. oktober 2020. Besøgt 2. juli 2021 Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>2</sup> Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt. Opdateret 10. maj 2021. Besøgt 2. juli 2021. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/chf>
- <sup>3</sup> Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- <sup>4</sup> Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016 May 14; 37(19):1526-34.
- <sup>5</sup> Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254): 819-829.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- <sup>8</sup> Produktresumé for Forxiga. European Medicines Agency. Offentliggjort 7. december 2012. Opdateret 19. maj 2021. Besøgt 2. juli 2021 Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_da.pdf)