



AstraZeneca A/S
World Trade Center
Borupvang 3
2750 Ballerup

16. november 2021
Sagsnr. 2021083608
Reference USK
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Att.: Mikkel Mægler Rostholm, Government Affairs Manager

Forxiga 10 mg bevarer generelt tilskud

Afgørelse

Forxiga, filmovertrukne tabletter med indhold af dapagliflozin i styrken 10 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen "*behandling af kronisk nyresygdom hos voksne*".

Vi har i denne afgørelse alene forholdt os til indikationsudvidelsen.

Sagsfremstilling

I har den 27. august 2021 på baggrund af ovenstående indikationsudvidelse ansøgt om fortsat generelt tilskud til Forxiga, filmovertrukne tabletter med indhold af dapagliflozin i styrken 10 mg (herefter Forxiga 10 mg).

Godkendt indikation

Forxiga 10 mg er ifølge produktresumeeetⁱ godkendt til:

Type 2-diabetes mellitus

Behandling af utilstrækkelig kontrolleret type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion

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

Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion hos voksne.

Kronisk nyresygdom

Behandling af kronisk nyresygdom hos voksne.

Dosering og anbefalet anvendelse

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

Det fremgår af produktresumeeet, at dapagliflozin i DAPA-CKD-studiet blev administreret sammen med andre behandlinger mod kronisk nyresygdom.

Ifølge produktresumeeet er dapagliflozin ikke undersøgt til behandling af kronisk nyresygdom hos patienter med type 1-diabetes mellitus. Behandling af disse patienter med dapagliflozin 10 mg frarådes. I studier med dapagliflozin hos patienter med type 1-diabetes havde patienterne en højere forekomst af diabetisk ketoacidose-hændelser sammenlignet med placebogruppen.

Behandlingsvejledninger

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS)

DNS anbefaler i sin vejledning *SGLT2-hæmning til behandling af kronisk nyresygdom uden diabetes*ⁱⁱ, at de personer, der bør tilbydes behandling med SGLT-2-hæmmere nøje opfylder in- og eksklusionskriterierne i de afgørende kliniske studier. DNS skriver, at SGLT-2 hæmmere kan tilbydes voksne personer (≥ 18 år) med kronisk nyresygdom samt albuminuri i maksimal tolereret RAS blokade. Specifikt drejer det sig om patienter med kronisk nyresygdom¹ med estimeret glomerulære filtrationsrate (eGFR) 25-75 ml/min/1.73 m² og urin-albumin/kreatinin ratio (UACR) 200-5000 mg/g. Desuden kan SGLT-2-hæmmere tilbydes personer med kronisk nyresygdom og hjertesvigt, specifikt patienter med kronisk nyresygdom¹ med eGFR 20-90 ml/min/1.73 m² og hjertesvigt (ejektionsfraktion <40%).

DNS skriver i sin vejledning, at konventionel progressionshæmmende behandling med RAS-blokade bør være opstartet/optitreret minimum 4 uger før tillæg af SGLT-2-hæmmere. Allerede opstartet og stabil RAS-blokade er en forudsætning for anbefalingen, da effekten af SGLT-2-hæmmere uden RAS-blokade ikke er undersøgt og derfor ikke kan vurderes. Hvis patienten ikke tåler RAS-blokade, vurderes dette ikke at være en hindring for at forsøge opstart af SGLT-2-hæmmere.

Det fremgår af behandlingsvejledningen, at DNS anbefaler dapagliflozin primært til behandling af non-diabetisk kronisk nyresygdom, samt at dapagliflozin og empagliflozin anbefales ligeværdigt til personer med hjertesvigt og nedsat nyrefunktion.

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

Ifølge DES' behandlingsvejledning *Type 2 Diabetes*ⁱⁱⁱ fra 2019 bør en SGLT-2-hæmmer gives til patienter med diabetisk nefropati² med eGFR > 45 ml/min/1,73 m² og overvejes ved nefropati med eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² (dog er der ved denne lave eGFR begrænset/ingen glukosesænkende effekt). Behandling med en SGLT-2-hæmmer er ifølge selskabet ledsaget af en reduceret risiko for både udvikling af makroalbuminuri og forværring af nefropati, inklusiv nedsat risiko for nyresvigt.

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

Ifølge DSAMs behandlingsvejledning *Type 2-diabetes – opfølgning og behandling*^{iv} fra 2019 skal patienter med type 2-diabetes og hypertension, samt enten hjertekarsygdom eller nyrepåvirkning (mikro- eller makroalbuminuri) tilbydes behandling med ACE-hæmmere eller ARB.

Sundhedsstyrelsen (SST)

Af SSTs udgivelse *Håndtering og farmakologisk behandling af patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri*^v fra juni 2021 fremgår, at man ved vedvarende mikroalbuminuri (urin-albumin/kreatinin ratio 30-300 mg/g) og type 2-diabetes gerne starter behandling med ARB eller ACE-hæmmer i maksimal tolereret dosis også til personer med blodtryk $\leq 130/80$ mmHg. Behandling med ARB og ACE-hæmmer må ikke kombineres.

¹ Kronisk nyresygdom defineres af DNS som nyresygdom der har bestået i mere end 3 måneder (nedsat eGFR eller albuminuri eller erkendt strukturel nyresygdom) og reversible årsager er udelukket.

² DES definerer diabetisk nefropati som makroalbuminuri med/uden påvirket eGFR.

Ved optimering af den blodsukkersænkende behandling er 1. valg metformin ved eGFR >30 ml/min/1,73 m². Ifølge SST bør man overveje at tillægge en SGLT-2-hæmmer ved vedvarende mikroalbuminuri og ved behov for intensivning af den glukosesænkende behandling. Ved makroalbuminuri tillægges en SGLT-2-hæmmer, også selvom behandlingsmålet for HbA_{1c} er nået, alternativt en GLP-1-RA. SST skriver endvidere, i tråd med DES, at SGLT-2-hæmmere kan anvendes til patienter med eGFR ned til 45 ml/min/1,73 m² og kan overvejes ved GFR 30-45 ml/min/1,73 m², selvom den glukosesænkende effekt her er minimal. Det kan være nødvendigt at justere eller anvende lav dosis ved nedsat nyrefunktion. Dokumentation og dosisvejledning ved nedsat nyrefunktion er bedst beskrevet for SGLT-2-hæmmeren canagliflozin. Ved GFR under 30 ml/min/1,73 m² kan en GLP-1-RA anvendes, alternativt kan man overveje en DPP-4-hæmmer eller basalinsulin.

Studier af Forxiga til behandling af kronisk nyresygdom

Studierne DAPA-CKD^{vi}, DAPA-HF^{vii}, DECLARE-TIMI^{viii} og CVD-REAL 3^{ix} udgør den kliniske dokumentation af Forxiga 10 mg til behandling af kronisk nyresygdom.

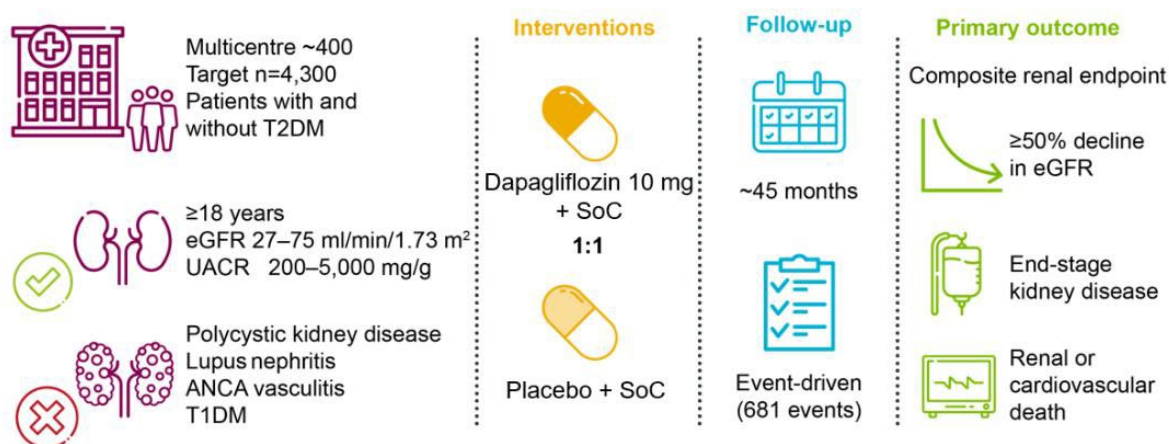
DAPA-CKD studiet

Det primære studie for effekten af Forxiga 10 mg til behandling af kronisk nyresygdom, der undersøgte effekt og sikkerhed af dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo som tillægsbehandling til standardbehandling af kronisk nyresygdom.

Inklusionskriterierne var voksne patienter med eller uden type 2-diabetes med eGFR 25-75 ml/min/1.73m² og urin-albumin-kreatinin ratio 200-5000 mg/g. De skulle være i behandling med en stabil dosis af ACE-hæmmer eller ARB mindst fire uger før inklusion, medmindre der forelå dokumentation for, at patienten ikke kunne tåle behandlingen. Patienter med blandt andet type 1-diabetes, polycystisk nyresygdom, lupus nefrit, antineutrofil cytoplasmisk antistof (ANCA)-associerede vaskulitis eller svær hjertesvigt (NYHA IV) blev ekskluderet.

I studiet indgik 4.303 patienter. 67,5% af deltagerne havde type 2-diabetes, 33,1% var kvinder, gennemsnitsalderen var 61,8 år, den gennemsnitlige eGFR var 43,1 ml/min/1.73m² og median UACR var 949. Median follow-up tid var 2,4 år.

Figur 1. Oversigt over DAPA-CKD studiets design³



³ Figur over studiedesign er fra ansøgningen.

For det primære effektmål, der var et kombineret endepunkt med $\geq 50\%$ fald i eGFR, nyresvigt (dialysebehov, nyretransplantation eller eGFR <15 ml/min/1.73m²) eller død af nyre- eller hjertekarsygdom sås en signifikant mindre eventrate i dapagliflozin-gruppen versus placebo-gruppen (197 (9,2%) versus 312 (14,4%)). For det kombinerede sekundære nyre-relaterede effektmål bestående af $\geq 50\%$ fald i eGFR, nyresvigt eller død af nyresygdom sås en hazard ratio på 0,56 og for det kardiovaskulære kombinerede endepunkt bestående af død af kardiovaskulære årsager og indlæggelser med hjertesvigt sås en hazard ratio på 0,71. Der sås 101 dødsfald i dapagliflozin-gruppen versus 146 i placebo-gruppen (4,7% versus 6,8%). Effekten var sammenlignelig uafhængigt af, om patienterne havde type 2-diabetes eller ej.

DAPA-HF studiet

Det primære effektstudie for dapagliflozin 10 mg hos patienter med hjertesvigt. Et af de sekundære endepunkter var kombineret forværret nyrefunktion (defineret som vedvarende fald i eGFR på $>50\%$), terminalt nyresvigt og død relateret til nyresygdom. Her sås 28 (1,2%) hændelser i dapagliflozin-gruppen versus 39 (1,6%) hændelser i placebo-gruppen svarende til en hazard ratio på 0,71. Alvorlige nyrerelaterede bivirkninger forekom i 38 (1,6%) patienter i dapagliflozin gruppen og i 65 (2,7%) i placebo-gruppen (p=0,009).

DECLARE-TIMI studiet

Sikkerhedsstudie, der undersøgte den kardiovaskulære sikkerhed ved dapagliflozin hos patienter med risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom. Et af de sekundære endepunkter var kombineret $\geq 40\%$ fald i eGFR til <60 ml/min/1,73m², terminalt nyresvigt eller død relateret til nyresygdom eller kardiovaskulære årsager. Her sås en hændelse hos 4,3% i dapagliflozin-gruppen versus 5,6% i placebo-gruppen (hazard ratio 0,76).

CVD-REAL 3 studiet

Et multinationalt observationelt kohortestudie, der undersøgte om den hæmning af udviklingen af kronisk nyresygdom hos type 2-diabetikere, der er set i de kliniske studier med SGLT-2-hæmmere også ses i type 2-diabetikere behandlet i klinisk praksis.

Inklusionskriterierne var patienter, der blev opstartet i enten en SGLT-2-hæmmer (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin eller lusegliflozin) eller et andet glukosesænkende lægemiddel og som havde eGFR målinger før og efter. Patienterne i de to grupper blev matchet 1:1 ved hjælp af en propensity score.

65.231 patienter blev inkluderet i studiet med opstart af 35.561 behandlinger i hver gruppe. Gennemsnitlig follow-up tid var 14,9 måneder. De hyppigst brugte SGLT-2-hæmmere var dapagliflozin (57,9%) og empagliflozin (34,1%). Gennemsnitlig eGFR ved behandlingsstart var 90,7ml/min/1,73m². SGLT-2-hæmmere var associeret med et langsommere fald i eGFR end de andre glukosesænkende lægemidler. For det sammensatte endepunkt af 50% fald i eGFR og terminal nyresygdom forekom en hændelse hos 114 i SGLT-2-gruppen og 237 i gruppen, der fik andre glukose-sænkende lægemidler (3,0 hændelser/10.000 patient år versus 6,3 hændelser/10.000 patient år, hazard ratio 0,49,).

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Forxiga 10 mg er 15,88 kr. eller 18,16 kr. pr. daglig dosis (10 mg) afhængig af pakningsstørrelse.

Prisen per daglig dosis for tabletformer af lægemidlet Jardiance med indhold af empagliflozin, der har generelt tilskud, er 13,52 kr. eller 13,83 kr. afhængig af pakningsstørrelsen.

Prisen per daglig dosis på udvalgte ACE-hæmmere og ARB med flest antal solgte pakninger i 2020^x, som indgår i behandlingen af kronisk nyresygdom, er under 1 kr.

Detaljeret prisoversigt findes i bilag A til Medicintilskudsnevnets indstilling af 26. oktober 2021.

Sagsforløb

I ansøgte den 27. august 2021 om fortsat generelt tilskud til Forxiga 10 mg på baggrund af indikationsudvidelsen "*behandling af kronisk nyresygdom hos voksne*".

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnevnet den 20. september 2021, hvor I havde foretræde for nævnet.

I sin indstilling af 26. oktober 2021 anbefalede Medicintilskudsnevnet, at Forxiga 10 mg bevarer generelt tilskud. Medicintilskudsnevnet skriver:

"Vi indstiller, at lægemidlet Forxiga 10 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen "til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne".

Vi begrundet vores indstilling med, at Forxiga 10 mg i relation til behandling af kronisk nyresygdom har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen på Forxiga står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at studierne bag godkendelsen af Forxiga viser effekt på relevante endepunkter hos voksne personer over 18 år med kronisk nyresygdom. Vi lægger endvidere vægt på, at flere behandlingsvejledninger^{2,3,4,5} beskriver den farmakologiske behandling af patienter med nyresvigt, hvor behandling med ACE-hæmmer eller ARB er førstevalg. Vi vurderer på denne baggrund, at ACE-hæmmere og ARB er veletablerede førstevalg ved behandling af patienter med kronisk nyresvigt. Vi vurderer samtidig, at der i den seneste behandlingsvejledning fra DNS, er velbeskrevne anbefalinger for SGLT-2-hæmmere, herunder dapagliflozin 10 mg, og at behandling med Forxiga 10 mg vil ske i overensstemmelse hermed i tillæg til de billigere ACE-hæmmere og ARB. Vi vurderer derfor, at behandling med Forxiga 10 mg vil have en veldefineret plads i behandlingen af kronisk nyresygdom.

Vi vurderer, at behandlingsprisen for Forxiga 10 mg på 15,88/18,16 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier, når Forxiga anvendes i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra DNS.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Forxiga 10 mg, og som kunne betyde, at lægemidlet ikke kan bevare generelt tilskud."

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens⁴ § 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 produktresuméetⁱ er indiceret til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne samt, at studierne bag godkendelsen af Forxiga viser effekt på relevante endepunkter hos voksne personer over 18 år med kronisk nyresygdom.

Vi lægger i lighed med Medicintilskudsnet endvidere vægt på, at flere behandlingsvejledninger^{ii,iii,iv,v} beskriver den farmakologiske behandling af patienter med nyresvigt, hvor behandling med ACE-hæmmere eller ARB er førstevalg. Vi vurderer på den baggrund, at ACE-hæmmere og ARB er veletablerede førstevalg ved behandling af patienter med kronisk nyresvigt. Vi vurderer samtidig, at der i den seneste vejledning fra DNS, er velbeskrevne anbefalinger for SGLT-2-hæmmere, herunder dapagliflozin 10 mg, og at behandling med Forxiga 10 mg vil ske i overensstemmelse hermed i tillæg til ACE-hæmmere og ARB. Vi vurderer derfor, at behandling med Forxiga 10 mg vil have en veldefineret plads i behandlingen af kronisk nyresygdom.

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.

⁴ Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

Vi vurderer ligesom Medicintilskudsnet, at behandlingsprisen for Forxiga 10 mg på 15,88 kr./18.16 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, der er vist i de kliniske studier, når Forxiga anvendes i overensstemmelse med vejledningen fra DNS.

Vi finder, at der ikke foreligger 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 bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud.

* * *

Tilskudsnotat

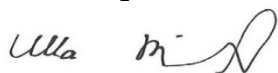
Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

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 vil blive revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ⁱ Produktresumé for Forxiga. Offentliggjort 7. december 2012. Opdateret 2. september 2021. Besøgt 9. september 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_da.pdf
- ⁱⁱ Dansk Nefrologisk selskab. SGLT2-hæmning til behandling af kronisk nyresygdom uden diabetes. Tilgængelig fra https://nephrology.dk/vejledninger/ckd/kronisk-nyresygdom/sglt2i_ckd_uden_dm/
- ⁱⁱⁱ Dansk Endokrinologisk Selskab. Type 2 Diabetes. 2011. Opdateret 2019. Besøgt 7. september 2021. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
- ^{iv} Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes – opfølgning og behandling. 2019. 3. udgave, 1. oplag. Besøgt 7. september 2021. Tilgængelig fra: https://vejledninger.dsam.dk/media/files/19/vejledning-type-2-diabetes_5korr.pdf
- ^v Sundhedsstyrelsen. Håndtering og farmakologisk behandling af patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri. Rationel farmakoterapi. Juni 2021. Besøgt 7. september 2021. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Rationel-farmakoterapi/3/Rationel-Farmakoterapi-03-2021.ashx?la=da&hash=D69DA151531CF8E6FBF7F4EA4CCBCFD89E0C2756>
- ^{vi} Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- ^{vii} 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.
- ^{viii} 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.
- ^{ix} Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020;8(1):27-35.
- ^x www.medstat.dk