

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021053467 (LMST)
Sagsnr. 2021061016 (MTN)
Den 2. juli 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Jardiance

Boehringer Ingelheim Danmark A/S har den 21. maj 2021 ansøgt om fortsat generelt tilskud til Jardiance, filmovertrukne tabletter med indhold af empagliflozin i styrkerne 10 mg og 25 mg (herefter Jardiance) på baggrund af indikationsudvidelsen:

“til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion hos voksne”.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen er blevet behandlet på vores møde den 22. juni 2021.

Vi tager med denne indstilling alene stilling til, hvorvidt den nye indikation for Jardiance opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Jardiance,
filmovertrukne tabletter med indhold af empagliflozin i styrkerne 10 mg og 25 mg

bevarer generelt tilskud.

Godkendt indikation

Jardiance er ifølge produktresumee^a 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.^{1,a}

Dosering og anbefalet anvendelse

Den anbefalede dosis er ifølge produktresumee^a 10 mg én gang dagligt.

^a Det opdaterede produktresumé for Jardiance er vedlagt ansøgningen.

Jardiance kan udskrives af alle læger.^b

Behandlingsvejledning

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*² 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.

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 ≥ 95 mmHg.
- eGFR ≥ 30 ml/min.

Ved kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion og behandling med SGLT-2 hæmmer 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 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.²

Studier af empagliflozin til behandling af hjertesvigt

For dokumentation af effekten af empagliflozin henviser ansøger til de to kliniske studier EMPEROR-Reduced³ og EMPA-REG OUTCOME CVOT studiet⁴, en meta-analyse⁵ af kombinerede data fra EMPEROR-Reduced og DAPA-HF studierne, samt et upubliceret indirekte sammenligningsstudie^c. Meta-analysen⁵ 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.

^b Det opdaterede produktresumé for Jardiance er vedlagt ansøgningen.

^c Det indirekte sammenligningsstudie er beskrevet i ansøgningen.

EMPEROR-Reduced studiet³

Et randomiseret, dobbelt-blindet studie, som sammenligner effekten og sikkerheden af empagliflozin 10 mg dagligt sammenlignet med placebo som tillægsbehandling til rekommanderet behandling af hjertesvigt, herunder ACE-hæmmer, ARB, valsartan + sacubitril, diuretika, betablokker og MRA, samt devices, hos 3.730 patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret ejektionsfraktion $\leq 40\%$.

For det primære kombinerede endepunkt, død af kardiovaskulære årsager eller hospitalisering for hjertesvigt, påviste studiet en statistisk signifikant effekt. Det primære endepunkt forekom således hos 19,4% i empagliflozin-gruppen og 24,7% i placebo-gruppen.³

EMPA-REG OUTCOME CVOT studiet⁴

Studiet undersøger effekten af empagliflozin på hjertesvigtseendepunkter hos patienter fra EMPA-REG OUTCOME studiet⁶, herunder patienter med eller uden hjertesvigt ved baseline (uden kriterier for NYHA-klasse eller ejektionsfraktion).⁴

EMPA-REG OUTCOME studiet er et randomiseret, dobbelt-blindet, fase III studie, som undersøger effekten af empagliflozin (puljede doser af 10 mg eller 25 mg dagligt) sammenlignet med placebo i tillæg til standardbehandling hos 7.020 patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom i høj risiko for kardiovaskulære events. 10,1% af patienterne i EMPA-REG OUTCOME studiet havde hjertesvigt ved baseline.⁶

I EMPA-REG OUTCOME CVOT studiet fandtes det primære kombinerede endepunkt, hospitalisering for hjertesvigt eller død af kardiovaskulære årsager, hos signifikant færre patienter i empagliflozin-gruppen (5,7%) end hos patienter i placebo-gruppen (8,5%). Effekten af empagliflozin for det primære endepunkt var konsistent på tværs af alle subgrupper, herunder patienter med eller uden hjertesvigt ved baseline. Patienter med hjertesvigt ved baseline havde en 2-3 gange øget incidens for endepunkterne kardiovaskulær død og samlet mortalitet.⁴

Indirekte sammenligningsstudie af empagliflozin og dapagliflozin^d

Ansøger henviser til et indirekte sammenligningsstudie, der anvender Bucher- og MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison)-metoderne til at vurdere effekten af blandt andet empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin baseret på data fra EMPEROR-Reduced³ og DAPA-HF⁷ studierne.

For endepunkterne, tid til første dødsfald af kardiovaskulære årsager eller hospitalisering for forværring af hjertesvigt, samt relevante hjertesvigtrelaterede endepunkter, herunder tid til første hospitalisering for hjertesvigt, tid til død af kardiovaskulære årsager, tid til død af alle årsager og tid til forværring af nyrefunktion, fandt studiet, ved begge metoder, en ligeværdig effekt af de to SGLT-2 hæmmere.

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 produktresumeeet⁸ godkendt til behandling af voksne med symptomatisk kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. Forxiga 10 mg har generelt tilskud.

Prisen for Forxiga 10 mg er 14,68 – 15,79 per daglig dosis (10 mg).^e

^d Det indirekte sammenligningsstudie er beskrevet i ansøgningen.

^e Tilskudspris i takstperioden 31. maj 2021 til 13. juni 2021.

Begrundelse

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

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

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at Jardiance er godkendt til ovennævnte indikation.^f 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.³ Vi har endvidere lagt vægt på, at effekten af empagliflozin understøttes af dokumentationen fra EMPA-REG OUTCOME CVOT studiet⁴ hos patienter med hjertesvigt og type 2-diabetes.

Derudover lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*² 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 ≥ 95 mmHg og eGFR ≥ 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.²

Vi lægger endvidere vægt på Dansk Cardiologisk Selskabs anbefalinger for ACE-hæmmere, ARB, betablokkere og MRA, som ifølge selskabets behandlingsvejledningen *Kronisk hjertesvigt*² 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 Selskab² har ligeværdige rekommandationer for SGLT-2 hæmmere, herunder empagliflozin og dapagliflozin, som er godkendt til behandling af hjertesvigt⁸, samt på at det indirekte sammenligningsstudie⁹ 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.

^f Det opdaterede produktresumé for Jardiance er vedlagt ansøgningen.

⁹ Det indirekte sammenligningsstudie er beskrevet i ansøgningen.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Jardiance. European Medicines Agency. Offentliggjort 16. juni 2014. Opdateret 21. oktober 2020. Besøgt 25. juni 2021 Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_da.pdf
- ² Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt. Opdateret 10. maj 2021. Besøgt 21. juni 2021. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/chf>
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ Produktresumé for Forxiga. European Medicines Agency. Offentliggjort 7. december 2012. Opdateret 19. maj 2021. Besøgt 25. juni 2021 Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_da.pdf