

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Empagliflozin (Jardiance) til behandling av voksne pasienter med kronisk hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), med eller uten type 2 diabetes mellitus

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [10] og US Food and Drug Administration (FDA).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A10BK03
Virkestoffnavn:
empagliflozin
Handelsnavn: Jardiance
Legemiddelform: tablett,
filmdrasjert
MT-søker/innehaver:
Boehringer Ingelheim [9]

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknaed)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Hjerte- og karsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
Kommentar:

Juridiske konsekvenser
 Ethiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjertesvikt er en tilstand der hjertets pumpefunksjon er svekket slik at evnen til å pumpe tilstrekkelig mengde blod rundt i kroppen er dårligere enn normalt. Det betyr at enkelte organ får redusert blodtilførsel. De mest typiske plagene som oppstår er tung pust og nedsatt fysisk yteevne [1].

Ejeksjonsfraksjon er et mål på hjertets pumpeevne og kan deles inn i tre kategorier:

- Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF): ejeksjonsfraksjon < 40 %. Denne klassifiseringen kalles også systolisk hjertesvikt og innebærer nedsatt funksjon av venstre ventrikkel.
- Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF): ejeksjonsfraksjon \geq 50 %. Denne klassifiseringen kalles også diastolisk hjertesvikt og er karakterisert av normal eller bare lett nedsatt funksjon av venstre ventrikkel og strukturell hjertesykdom.
- Hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon 40–49 % (HFmrEF) [2].

Symptombildet for disse tre typene hjertesvikt er de samme [2]. Den vanligste årsaken til hjertesvikt er et gjennomgått hjerteinfarkt (iskemisk hjertesykdom) eller langvarig høyt blodtrykk (hypertensjon). Andre årsaker kan være klaffefeil, primær eller sekundær myokardsykdom, takykardi, pulmonal hypertensjon eller medfødt hjertefeil. Diabetes, infeksjoner og høyt alkoholforbruk kan også svekke hjertets funksjon [1, 11].

Indikasjonsutvidelsen omfatter kun pasienter med HFrEF. Ifølge det norske hjertesviktregisteret er det om lag 100 000 pasienter med hjertesvikt i Norge, og omtrent halvparten av disse pasientene har HFrEF. Den eldre befolkningen blir hardest rammet [11].

Dagens behandling

Retningslinjene fra den europeiske hjerteforeningen (ESC: European Society of Cardiology) anbefaler gradvis opptrapping til måldose av følgende medikamentklasser: ACE-hemmer, betablokker, mineralkortikoid-reseptor-antagonist, og ARNI. Retningslinjene er sist oppdatert i 2016, og det anbefales bruk på en sekvensert måte. Dvs. først oppstart av ACE-hemmer og betablokker, dersom vedvarende symptomer etter opptrapping til tolerert måldose, oppstart av en mineralreseptorantagonist i tillegg. Dersom vedvarende symptomer trass oppnådd tolerert måldose, anbefales det at man erstatter ACE-hemmer med ARNI. I hele behandlingsforløpet anbefales diuretika brukt ved behov [2]. Det forventes at SGLT2-hemmere inkluderes i retningslinjene, som blir oppdatert i 2021.

Pasientene oppfordres i tillegg til å gjennomføre individuelle livstiltak som fysisk aktivitet, salt- og væskerestriksjon, samt røykestopp og vektreduksjon hvis aktuelt.

Virkningsmekanisme	Empagliflozin er en reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). Ved å hemme SGLT2 vil mengden glukose som skilles ut via urinen øke, og nivået av glukose som sirkulerer i blodet reduseres. Empagliflozin øker i tillegg utskillelse av natrium hvilket gir en osmotisk diurese som fører til redusert intravaskulært volum [3]. De nøyaktige mekanismene som fører til de gunstige effektene hos pasienter med hjertesvikt er ennå ikke fullstendig klarlagt.
Tidligere godkjent indikasjon	Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes [4].
Mulig indikasjon	Til behandling av voksne med kronisk hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), med eller uten type 2 diabetes mellitus [9].
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (3 dobbelblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studier).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥18 år) med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) og redusert ejeleksjonsfraksjon (HFrEF) (N = 3730)	10 mg empagliflozin daglig	Placebo	Primært: tid til første hendelse av enten kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt Sekundære: forekomst av sykehusinnleggelse for hjertesvikt, eGFR (estimert glomerulær filtrasjon), ++	NCT03057977 EMPEROR-Reduced-studie Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.
Voksne (≥18 år) med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) og redusert ejeleksjonsfraksjon (HFrEF) (N = 312)	10 mg empagliflozin daglig i 12 uker	Placebo	Primært: endring i treningskapasitet (avstand) målt med 6-minutters gange-test (6MWT) i forhold til baseline Sekundære: endring i KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score) i forhold til baseline, endring i CHQ-SAS dyspné score i forhold til baseline, ++	NCT03448419 EMPERIAL-reduced-studie Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.
Voksne (≥18 år) med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV). Kohort A inkluderte pasienter med redusert ejeleksjonsfraksjon (HFrEF) (N = 72; kohort A + B)	10 mg empagliflozin daglig i 12 uker	Placebo	Primært: endring i PCr/ATP ratio i forhold til baseline	NCT03332212 EMPA-VISION-studie. Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie.	Avsluttet.

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (Entresto). Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (Jardiance).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [5-7].
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel [8-9, 12-13].

4. Referanser

- [1] Kronisk hjertesvikt. Norsk Helseinformatikk. [oppdatert 27 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/ulike-sykdommer/hjertesvikt-kronisk/>
- [2] Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016;37(27):2129-2200.
- [3] Preparatomtale Jardiance. European Medicines Agency. [oppdatert 30 Mars 2017]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_no.pdf
- [4] Jardiance. Felleskatalogen. [oppdatert 16 oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/jardiance-boehringer-ingenheim-590471>
- [5] Zannad F, et al. 2020 SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396(10254):819-829.
- [6] Aimo A, et al. 2020 Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cardiovasc Drugs Ther. 2020;1-10.
- [7] Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction [ID3826]. National Institute for Health and Care Excellence. [hentet 4 november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10719>
- [8] Empagliflozin for treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert juni 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/empagliflozin-for-treatment-of-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction/>
- [9] Empagliflozin. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 27 oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/empagliflozin/>
- [10] Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 09-12 November 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
- [11] Kronisk hjertesvikt: Norsk elektronisk legehåndbok. [Oppdatert 25. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/hjertesvikt/hjertesvikt-kronisk/>
- [12] Dapagliflozin (Forxiga) til behandling av symptomatisk hjertesvikt med redusert ejectivesjonsfraksjon hos voksne (2020)
- [13] Sacubitril/valsartan (Entresto - LCZ696) til behandling av kronisk hjertesvikt (2015)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden