

# Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Jardiance (empagliflozin) til  
behandling av type 2 diabetes  
mellitus

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18-10-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemidelforskriften.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål:

Å vurdere om etablert prisbinding mellom empagliflozin (Jardiance) og referansealternativet dapagliflozin (Forxiga) kan oppheves.

### Bakgrunn

Jardiance er et legemiddel til behandling av type 2 diabetes mellitus (T2DM). Jardiance fikk innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §2 i 2015. I henhold til godkjent refusjonsberettiget bruk, ytes refusjon av Jardiance til pasienter med T2DM, i kombinasjon med metformin, til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. Ettersom det på daværende tidspunkt ikke kunne dokumenteres noen nyttegevinst ved behandling med Jardiance sammenlignet med dapagliflozin, ble det etablert en prisbinding mellom disse to. Dette medfører at døgnkostnaden av Jardiance ikke kan overstige maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet dapagliflozin. Boehringer Ingelheim ønsker å oppheve den etablerte prisbindingen, slik at Jardiance kan markedsføres til en høyere døgnkostnad enn dapagliflozin.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

De fleste pasienter med T2DM vil starte behandling med metformin. Hvis metformin i høyeste tolererte dose ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll, kan det være aktuelt å legge til ytterligere blodsukkersenkende legemidler, eksempelvis SGLT2-hemmer (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin).

For å dokumentere relativ effektforskjell mellom Jardiance og dapagliflozin har Boehringer Ingelheim levert en indirekte sammenligning mellom disse basert på studiene EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58.

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener den innsendte indirekte sammenligningen er altfor usikker til å fastslå at det foreligger en dokumenterbar mereffekt mht. reduksjon av kardiovaskulære hendelser ved behandling med Jardiance sammenlignet med dapagliflozin. Dette skyldes blant annet manglende systematisk litteratursøk, og store forskjeller mellom studiene, spesielt med hensyn til de inkluderte pasientpopulasjonene. Legemiddelverket mener at den indirekte sammenlikningen av empagliflozin med dapagliflozin basert på EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 ikke er egnet som grunnlag for en kostnad-per-QALY- analyse for å beregne kostnadseffektiviteten ved behandling med empagliflozin sammenliknet med dapagliflozin.

Legemiddelverket har på dette grunnlag ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

**Vedtak:**

*Ressursbruken ved behandling med Jardiance står kun i et rimelig forhold til nytten dersom det markedsføres til lik eller lavere døgnekostnad enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet dapagliflozin. Innvilget refusjonsberettiget bruk av Jardiance til behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale opprettholdes kun dersom det markedsføres til lik eller lavere døgnekostnad enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet dapagliflozin. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.*

## INNHOLDSFORTEGNELSE

---

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>5</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	8
1.2 TYPE 2 DIABETES MELLITUS .....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	9
1.4 BEHANDLING AV TYPE 2 DIABETES MELLITUS .....	10
1.4.1 <i>Behandling med empagliflozin</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	10
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	11
1.4.4 <i>Behandling med dapagliflozin</i> .....	11
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER .....	12
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	14
<b>3 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON</b> .....	<b>24</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>26</b>

## LOGG

---

<b>Legemidlets rettighetshaver</b>	Boehringer Ingelheim
<b>Preparat:</b>	Jardiance
<b>Virkestoff:</b>	Empagliflozin
<b>Indikasjon:</b>	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.
<b>ATC-nr:</b>	A10B K03
<b>Saksbehandlingstid</b>	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-02-2019
Saksbehandling startet	21-02-2019
Opphold i saksbehandlingen	05-04-2019–13-04-2019 05-09-2019–17-09-2019 Totalt 20 dager
Vedtak fattet	18-10-2019
Saksbehandlingstid:	219 dager
Saksutredere:	Morten Søndena Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Ikke kontaktet.

## ORDLISTE

---

APT	Absolutt prognosetap
ASCVD	Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom
BI	Boehringer Ingelheim
BMI	Kroppsmasseindeks
CVD	Kardiovaskulær sykdom
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
HbA1c	Glykert hemoglobin
HF	Hjertesvikt
HR	Hasard ratio
IS	Iskemisk hjerneslag
KI	Konfidensintervall
MI	Hjerteinfarkt
MRF	Multiple risikofaktorer
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SGLT2	Natriumglukose-kotransportør 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen omfatter empagliflozin til behandling av type 2 diabetes mellitus (T2DM). Empagliflozin fikk opprinnelig innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §2 i 2015, basert på en indirekte sammenligning mot dapagliflozin. Refusjonsvedtaket omfatter kun bruk av empagliflozin i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Etttersom det på daværende tidspunkt ikke kunne dokumenteres noen nyttegevinst ved behandling med empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin, ble det etablert en prisbinding mellom empagliflozin og dapagliflozin. Dette innebar at døgnekostnaden for empagliflozin ikke skulle være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet dapagliflozin (1).

Basert på nye data fra kliniske studier av empagliflozin og dapagliflozin, hevder Boehringer Ingelheim (BI) at det foreligger en dokumenterbar nyttegevinst ved behandling med empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin med hensyn på å forebygge kardiovaskulær død. BI ønsker derfor å oppheve prisbindingen mot dapagliflozin, slik at empagliflozin kan markedsføres til en pris som medfører høyere døgnekostnad enn referansealternativet.

Den innsendte helseøkonomiske analysen sammenligner behandling med empagliflozin med dapagliflozin i en kostnad-per-QALY-analyse.

## 1.2 TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T2DM er en kronisk stoffskiftesykdom der insulinresistens og/eller manglende insulinproduksjon i pankreas' betaceller fører til forhøyet blodglukose og forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen. Ved blant annet abdominal fedme, fysisk inaktivitet og stressituasjoner er kroppens behov for insulin økt, og T2DM sees ofte som en del av et større insulinresistenssyndrom med abdominal fedme, høyt blodtrykk, forhøyede triglyserider, lavt HDL-kolesterol og økt aterosklerotisk tendens (2, 3).

Tidlig i sykdomsforløpet merkes ofte lite symptomer, og diagnose stilles ved  $HbA1c \geq 6,5\%$ , eventuelt ved plasmaglukose  $\geq 7,0$  mmol/L fastende eller  $> 11,1$  mmol/L to timer etter glukosetoleransetest. Forhøyet blodglukose over lengre tid er skadelig for blodårene i kroppen og kan føre til både mikrovaskulære komplikasjoner som retinopati, nevropati og nefropati, samt makrovaskulære komplikasjoner som hjerte og karsykdom (2).

T2DM er en av de største folkesykdommene i den vestlige verden, og Folkehelseinstituttet anslo i 2017 at om lag 216 000 nordmenn hadde kjent T2DM, hvorav 156 000 ble behandlet med blodsukkersenkende legemidler. Det antas at antallet nordmenn med udiagnostisert diabetes kan være opp mot like høyt (4). T2DM forekommer noe hyppigere blant menn (om lag 8 kvinner per 10 menn med diabetes), og øker kraftig med alderen til en topp rundt 80 år (5, 6).



I følge tall fra Reseptregisteret var det i alt 25 600 pasienter som fikk behandling med SGLT2-hemmere i Norge i 2018. Om lag 14 600 av disse fikk behandling med empagliflozin.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (7).

Legemiddelverket har ikke beregnet absolutt prognosetap (APT) i denne saken, ettersom vi ikke har gått videre med den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger av legemidler til andrelinjebehandling av pasienter med T2DM estimert at APT for denne pasientpopulasjonen sannsynligvis befinner seg i intervallet 4–7 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) (8).

## 1.4 BEHANDLING AV TYPE 2 DIABETES MELLITUS

### 1.4.1 Behandling med empagliflozin

- *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.
- *Virkningsmekanisme*  
Empagliflozin utøver effekt ved å hemme et protein i nyrene som kalles natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 har som oppgave å hindre glukose i blodet fra å skilles ut i urinen. Ved å hemme SGLT2 vil mengden glukose som skilles ut via urinen øke, og nivået av glukose som sirkulerer i blodet reduseres.
- *Dosering*  
Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt.
- *Bivirkninger*  
De vanligste bivirkningene ved behandling med empagliflozin inkluderer hypoglykemi, kløe, utslett, genitale infeksjoner, urinveisinfeksjoner, økt urinering og tørste.

For utfyllende informasjon om behandling med empagliflozin henvises det til preparatomtalen (9).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av type 2 diabetes omfatter både råd om livsstilsendringer og medikamentell behandling. Målet med behandlingen er god blodsukkerkontroll for å redusere plager og ubehag knyttet til høyt blodsukker, hindre alvorlig hyperglykemi og diabeteskoma, samt redusere risiko for mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner. Effekt av behandling og eventuelt behov for behandlingsintensivering vurderes utfra HbA1c. For de fleste pasienter er det et mål å nå en HbA1c-verdi rundt 7 %, mens det i visse pasientgrupper (pasienter med særlige vansker for å oppnå god blodsukkerkontroll, tendenser til svingende blodsukker og hypoglykemier, lang sykdomsvarighet, komorbiditet) tillates et litt høyere nivå av HbA1c (7-8 %) (10).

Ved behov for behandling med blodsukkensenkende legemidler er metformin førstevalget. Når metformin i maksimalt tolererte dose alene ikke er tilstrekkelig for å nå behandlingsmål, eller i tilfeller der metformin ikke kan brukes, anbefales individuelt tilpasset behandling med andre blodsukkensenkende legemidler, inkludert sulfonylurea, DPP-4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog eller basalinsulin. Det er ikke vitenskapelig belegg for å kunne gi en generell anbefaling når det kommer til andrelinjebehandling, og valg av legemiddel kan tilpasses den enkelte pasients situasjon og behov. SGLT2-hemmere og GLP-1-analoger er særlig egnet hos overvektige pasienter, da bruk av disse er forbundet med vektreduksjon. For 40-60 % av pasientene vil det etter hvert være nødvendig med tillegg av ytterligere ett blodsukkensenkende legemiddel, for eksempel insulin, for å nå behandlingsmål for HbA1c (10).

### 1.4.3 Komparator

Ettersom formålet med denne metodevurderingen er å vurdere om det foreligger en dokumenterbar nyttegevinst ved behandling med empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin, følger det at dapagliflozin er den aktuelle komparatoren i denne saken.

### 1.4.4 Behandling med dapagliflozin

- *Indikasjon*  
Behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 hos voksne, som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll; som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse, og som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2.
- *Virkningsmekanisme*  
Empagliflozin utøver effekt ved å hemme et protein i nyrene som kalles natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 har som oppgave å hindre glukose i blodet fra å skilles ut i urinen. Ved å hemme SGLT2 vil mengden glukose som skilles ut via urinen øke, og nivået av glukose som sirkulerer i blodet reduseres.
- *Dosering*  
Anbefalt dose er dapagliflozin 10 mg daglig for monoterapi og kombinert tilleggsbehandling med andre glukosereduserende legemidler, inkl. insulin. Når dapagliflozin brukes i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylureaderivat, kan en lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi
- *Bivirkninger*  
De vanligste bivirkningene ved behandling med dapagliflozin inkluderer hypoglykemi, utslett, genitale infeksjoner, urinveisinfeksjoner, ryggsmarter, svimmelhet, økt urinering og diabetisk ketoacidose.

For utfyllende informasjon om behandling med dapagliflozin henvises det til preparatomtalen (11).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Dokumentasjonsgrunnlaget for de relative effektestimatene ved behandling med empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin i den innsendte helseøkonomiske analysen utgjøres av en indirekte sammenligning via de to dobbelblindete, randomiserte, multinasjonale, placebokontrollerte fase III-studiene EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58. Begge er studier som undersøkte kardiovaskulære utfall hos pasienter med T2DM.

BI har gjennomført et systematiske litteratursøk for å bekrefte at det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellom empagliflozin og dapagliflozin, et separat systematisk litteratursøk for å identifisere studier som undersøker effekten av empagliflozin og dapagliflozin mht. reduksjon av HbA1C sammenlignet med placebo, samt et systematisk litteratursøk for å identifisere studier av helserelatert livskvalitet hos pasienter med T2DM. BI har ikke gjennomført et eget systematisk litteratursøk for å identifisere studier som var egnet for å inngå i den indirekte sammenligningen mellom empagliflozin og dapagliflozin i denne metodevurderingen.

### **2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER**

Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på følgende kliniske studier:

Tabell 1: Oversikt over innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>EMPA-REG OUTCOME (12)</b>	Pasienter $\geq 18$ år med T2DM, BMI $\leq 45$ , eGFR $\leq 30$ ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> BSA, HbA1C 7,0 %–9,0 % (ingen antidiabetika siste 12 uker) eller HbA1c 7,0 %–10,0 % (med antidiabetika siste 12 uker) og etablert kardiovaskulær sykdom (n=7028).	To grupper: <u>Gruppe 1:</u> Empagliflozin 10 mg én gang daglig. <u>Gruppe 2:</u> Empagliflozin 25 mg én gang daglig.	Placebo.	Kompositt av død av kardiovaskulære årsaker, ikke-dødelig hjerteinfarkt eller ikke-fatalt hjerneslag.	Kompositt av det primære utfallsmålet pluss sykehusinnleggelse pga ustabil angina.
<b>DECLARE-TIMI 58 (13)</b>	Pasienter $\geq 40$ år med T2DM, kreatinin clearance $\geq 60$ ml/minutt, HbA1c 6,5 %– 12,0 %, med flere risikofaktorer for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (n=17160).	Dapagliflozin 10 mg én gang daglig.	Placebo.	-Kompositt av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag -Kompositt av kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga hjertesvikt.	-Kompositt av vedvarende reduksjon på $\geq 40$ % i eGFR, ny endestadium renal sykdom eller død fra renal eller kardiovaskulær årsak. -Død (uansett årsak)

## 2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING

BI har gjort en indirekte sammenlikning av studiene EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 ved hjelp av Bucher metoden. Metoden krever at de inkluderte studiene har felles komparator, i dette tilfellet placebo. Metoden hviler også på en grunnleggende antagelse om at studiene ikke har ulikheter som vil påvirke utfallet av behandlingene. Hvis studiene har ulikheter i studie- og pasientkarakteristika som påvirker den relative behandlingseffekten vil estimatene fra den indirekte sammenligningen være *biased*. BI beskriver at pasientpopulasjonene ikke skal være vesentlig forskjellig med hensyn på karakteristika som kan være effektmodifiserende. BI har gjort vurderinger rundt dette med hensyn på studiedesign, intervensjon og komparator, populasjon og utfallsmål.

### Studiedesign

Tabellen over viser oversikt over studiedesignet, og det går fram av dokumentasjonen at BI mener de to studienes design var like nok siden begge var dobbeltblindete, randomiserte og undersøker noe BI mener er liknende kompositt primært endepunkt.

### Intervensjon og komparator

Pasientene i EMPA-REG OUTCOME fikk 10 mg eller 25 mg empagliflozin eller placebo daglig. Dataene ble analysert sammenslått for de to doseringene av empagliflozin. Pasientene i DECLARE-TIMI 58 fikk 10 mg dapagliflozin eller placebo daglig. I begge studiene fikk pasientene SGLT2-hemmer i tillegg til vanlig behandling for glykemi og kardiovaskulær risiko i henhold til internasjonale retningslinjer eller klinisk praksis etter lokale retningslinjer.

### Populasjon

På forespørsel fra Legemiddelverket leverte BI mer utfyllende dokumentasjon og beskrivelse av pasientpopulasjonene. Både EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 inkluderte voksne pasienter med T2DM og BI hevder at med hensyn på kardiovaskulære risikofaktorer som alder, BMI, HbA1c, systolisk blodtrykk og LDL kolesterol er de to studiene rimelig balansert. Tabellen under viser pasientkarakteristika for totalpopulasjonen i EMPA-REG OUTCOME, og for subgruppene med etablert kardiovaskulær sykdom (CVD) og multiple risikofaktorer for CVD (MRF) samt totalpopulasjonen i DECLARE-TIMI 58.

Tabell 2 Baseline pasientkarakteristika i EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58.

Baseline characteristics	EMPA-REG OUTCOME	DECLARE-TIMI CVD	DECLARE-TIMI MRF	DECLARE TIMI all
	Total	Total	Total	Total
	Empagliflozin Placebo	Dapagliflozin Placebo	Dapagliflozin Placebo	Dapagliflozin Placebo
Trial participants with baseline CVD	7,020 4,687 2,333	6,971 3,474 3,500	10,189 0 0	17,160 3,474 3,500
Age (years)	63.2 (8.7) 63.1 (8.6) 63.2 (8.8)	62.5 (8.1) - -	64.7 (5.6) - -	63.8 (6.8) - -
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.6 (5.3) 30.6 (5.3) 30.7 (5.2)	32.1 (6.0) - -	32.0 (6.0) - -	32.1 (6.0) - -
Female sex (%)	28.5 28.8 28.0	27.9 - -	43.9 - -	37.4 - -
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.1 (0.85) 8.1 (0.85) 8.1 (0.84)	8.4 (3.0) - -	8.4 (3.0) - -	8.3 (3.0) - -
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	74.1 (21.4) 74.2 (21.6) 73.8 (21.1)	84.9 (22.3) / 84 (69-98) - -	87.0 (21.4) / 85 (72-100) - -	86.1 (21.8) / 84 (71-99) - -
Myocardial infarction (%)	46.6 46.7 46.4	51.4 - -	- - -	20.9 - -
Congestive heart failure (%)	10.1 9.9 10.5	16.6 - -	- - -	6.6 - -
Stroke (%)	23.3 23.1 23.7	15.9 - -	- - -	6.5 - -
History of PAD (%)	20.8 21.0 20.5	14.7 - -	- - -	6.0 - -
Smoking (%)	13.2	14.8	14.3	14.5
Systolic Blood Pressure	135.5 (17.0) 135.2 (16.9) 135.8 (17.2)	134.0 (15.9)	135.6 (15.1) - -	135.0 (15.5) - -
Antiplatelet or Anticoagulant Therapy (%)	89.9 88.8 89.6	91.1 - -	40.6 - -	61.1 - -
Diuretics (%)	43.2 43.7 42.3	40.7 - -	40.5 - -	40.6 - -
Beta-Blockers (%)	64.9 65.2 64.2	72.7 - -	37.8 - -	52.6 - -
ACE-inhibitors or ARBs (%)	80.7 81.0	82.2 -	80.7 -	81.3 -

	80.1	-	-	-
Lipid-Lowering Therapy (%)	81.0	86.9	66.9	75.0
	81.5	-	-	-
	79.9	-	-	-

Pasienter som ble inkludert i EMPA-REG OUTCOME skulle ha etablert kardiovaskulær (CV) sykdom uavhengig av lokasjon og er dermed en heterogen gruppe med et bredt spektrum av CV-risiko. I DECLARE-TIMI 58 kunne pasientene ha multiple risikofaktorer for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (59,4 %) og/eller etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (40,6 %).

BI beskriver at populasjonen i EMPA-REG OUTCOME er i en høyere risikogruppe med hensyn på kardiovaskulær sykdom som gjenspeiles i de høyere kardiovaskulære event-ratene i begge armer i denne studien. BI beskriver videre at subgruppeanalyser viser at 52 % av pasientene i EMPA-REG OUTCOME har lav til intermediær risiko for kardiovaskulære hendelser og har liknende event-rate som populasjonen i DECLARE-TIMI 58. I tillegg viste subgruppeanalysene fra DECLARE-TIMI 58 at dapagliflozin hadde samme relativ effekt uavhengig av kardiovaskulær risiko.

BI beskriver at en post-hoc stratifisering for CV risiko basert på en 10-punkts TIMI risiko skår ble gjort i EMPA-REG OUTCOME. Det hevdes at analysen viser at hasard ratioer (HR) for CV død var omtrent lik uavhengig av CV risiko, inkludert hos de pasientene som hadde liknende baseline risiko som i DECLARE-TIMI 58 og i området HR= 0,56-0,72 og statistisk signifikant. Basert på disse beskrivelsene, mener BI at populasjonene er like nok med hensyn på CV-status til å gjennomføre en indirekte sammenlikning.

Det var også noe ulikheter mellom de to studiene i andel pasienter som brukte metformin og acetylsalisylsyre, men BI hevder at dette ikke er effektmodifiserende da det ikke er vist interaksjon mellom disse to legemidlene og SGLT2-hemmere.

### Utfallsmål

BI valgte utfallsmål som de hevdet var nødvendige for input i den helseøkonomiske modellen:

Effekt:

- Ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI)
- Ikke-fatalt hjerneslag
- Hjertesvikt (HF)
- Kompositt renalt utfall
- Kardiovaskulær (CV) død

Sikkerhet

- Genitale infeksjoner
- Akutt nyreskade
- Hypoglykemisk hendelse



På forespørsel leverte BI mer utfyllende beskrivelse av endepunkter og hendelser for å rettferdiggjøre at studiene er sammenliknbare. BI hevder at for det meste ble utfall definert på lik måte i de to studiene. De få unntakene mener BI at ikke forhindrer bruk i en indirekte sammenlikning. Tabellen under summerer opp de ulike definisjonene av utfallsmålene.

Tabell 3 Definisjoner av utfallsmål i EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58

CV Events	EMPA-REG OUTCOME	DECLARE TIMI 58
CV Death	<p>Principle condition causing death:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudden cardiac death</li> <li>• Sudden death due to acute MI</li> <li>• Death due to heart failure or cardiogenic shock</li> <li>• Death due to stroke, cerebrovascular event</li> <li>• Death due to other CV causes</li> </ul> <p>Death not suggesting CV death or non-CV death, was recorded as CV death</p>	<p>Principle condition causing death:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudden Cardiac Death</li> <li>• Death due to Heart Failure</li> <li>• Death due to Stroke</li> <li>• Death due to Cardiovascular Procedures</li> <li>• Death due to Cardiovascular Hemorrhage</li> <li>• Death due to Other Cardiovascular Causes</li> </ul> <p>Death not suggesting CV death or non-CV death, was recorded as CV death</p>
Myocardial Infarction	<p>The term MI should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with myocardial ischemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontaneous MI</li> <li>• "Demand" related MI</li> <li>• PCI-related MI</li> <li>• CABG-related MI</li> </ul>	<p>The term myocardial infarction should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with myocardial ischemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontaneous MI</li> <li>• MI secondary to an ischemic imbalance</li> <li>• MI resulting in death when biomarker values are unavailable</li> <li>• MI related to PCI</li> <li>• MI related to stent thrombosis</li> <li>• MI related to restenosis</li> <li>• MI related to CABG</li> </ul>
Stroke	<p>The rapid onset of a new persistent neurologic deficit attributed to an obstruction in cerebral blood flow and/or cerebral hemorrhage with no apparent non-vascular cause</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemic</li> <li>• Hemorrhagic</li> <li>• Not assessable</li> </ul>	<p>An acute episode of focal or global neurological dysfunction caused by brain, spinal cord, or retinal vascular injury as a result of hemorrhage or infarction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemic Stroke</li> <li>• Hemorrhagic Stroke</li> <li>• Undetermined Stroke</li> </ul>
Composite Renal Outcome	<p>Defined as progression to macroalbuminuria, doubling of creatinine level, with eGFR of <math>\leq 45</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, the initiation of dialysis, or death from renal disease</p> <p>*Post hoc definition: a 40% reduction in eGFR, renal replacement therapy, or renal death</p>	<p>40% decrease in eGFR to <math>&lt; 60</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, end-stage renal disease, or renal death</p> <p>Renal death</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• defined as death occurring after a patient refuses or a physician withholds renal replacement therapy or in cases where dialysis is unavailable</li> </ul>

Hospitalization for HF	Defined as an event that meets ALL of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requires hospitalization defined as an admission to an inpatient unit or a visit to an emergency department that results in at least a 12-hour stay</li> <li>• Clinical manifestations of heart failure</li> <li>• Additional/increased therapy</li> </ul>	Defined as an event that meets ALL of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• The patient is admitted to the hospital with a primary diagnosis of HF</li> <li>• The patient's length-of-stay in hospital extends for at least 24 hours (or a change in calendar date if the hospital admission and discharge times are unavailable)</li> <li>• The patient exhibits documented new or worsening symptoms due to HF on presentation,</li> <li>• The patient has objective evidence of new or worsening HF</li> <li>• The patient receives initiation or intensification of treatment specifically for HF</li> </ul>
------------------------	---	---

CV utfall ble klassifisert og vurdert etter internasjonale standarder. Kompositt renalt utfall inkluderte nyrerelatert død i tillegg til biokjemiske endringer, men nyrerelatert død ble utelatt i modellen til BI og inngår kun som nyrerelatert hendelse.

### Resultater fra studiene og de indirekte sammenlikningene

Opprinnelig leverte BI kun resultatene fra Bucher ITC for de ovenfor beskrevne endepunktene. På forespørsel leverte BI mer utfyllende dokumentasjon på inputdata. Tabellen under viser resultater fra studiene med event-rater per behandlingsarm og subgruppe i DECLARE-TIMI 58.

Tabell 4 Event-rater og resultater fra EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 total populasjon og subgrupper

Outcome	Trial	Patients baseline	Treatment arm (%)	Events Treatment (%) / Placebo (%)	Treatment Events per 1000 pt-yrs	Placebo Events per 1000 pt-yrs	HR (95% CI)
<b>MI</b>	ERO	7020	4687 (68)	223 (4.8) / 126 (5.4)	16.8	19.3	0.87 [0.70-1.09]
	DT58 eCVD	6974	3474 (50)	279 (8.0) / 321 (9.2)	21.0	24.1	0.87 [0.74-1.02]
	DT58 MRF	10189	5108 (50)	114 (2.2) / 120 (2.4)	-	-	0.94 [0.73-1.21]
	DT58 all	17160	8582 (50)	393 (4.6) / 441 (5.1)	11.7	13.2	0.89 [0.77-1.01]
<b>CV Death</b>	ERO	7020	4687 (68)	172 (3.7) / 137 (5.9)	12.4	20.2	0.62 [0.49-0.77]
	DT58 eCVD	6974	3474 (50)	245 (7.1) / 249 (7.1)	10.9	11.6	0.94 [0.76-1.18]
	DT58 MRF	10189	5108 (50)	92 (1.8) / 86 (1.7)	-	-	1.06 [0.79-1.42]
	DT58 all	17160	8582 (50)	245 (2.9) / 249 (2.9)	7.0	7.1	0.98 [0.82-1.17]
<b>Stroke</b>	ERO	7020	4687 (68)	164 (3.5) / 69 (3.0)	12.3	10.5	1.18 [0.89-1.56]
	DT58 eCVD	6974	3474 (50)	137 (3.9) / 142 (4.1)	10.9	11.7	0.93 [0.74-1.17]
	DT58 MRF	10189	5108 (50)	98 (1.9) / 89 (1.8)	-	-	1.09 [0.82-1.45]
	DT58 all	17160	8582 (50)	235 (2.7) / 231 (2.7)	6.9	6.8	0.96 [0.81-1.14]

HHF	ERO	7020	4687 (68)	126 (2.7) / 95 (4.1)	9.4	14.5	0.65 [0.50-0.85]
	DT58 eCVD	6974	3474 (50)	151 (4.3) / 192 (5.5)	11.1	14.1	0.78 [0.63-0.97]
	DT58 MRF	10189	5108 (50)	61 (1.2) / 94 (1.9)	-	-	0.64 [0.46-0.88]
	DT58 all	17160	8582 (50)	212 (2.5) / 286 (3.3)	6.2	8.5	0.73 [0.61-0.88]
Composite renal	ERO	7020	4687 (68)	81 (1.7) / 71 (3.1)			
	DT58 eCVD	6974	3474 (50)	65 (1.9) / 118 (3.4)			0.55 [0.41-0.75]
	DT58 MRF	10189	5108 (50)	62 (1.2) / 120 (2.4)			0.51 [0.37-0.69]
	DT58 all	17160	8582 (50)	127 (1.5) / 238 (2.8)			0.53 [0.43-0.66]

ERO = EMPA REG OUTCOME, DT58 eCVD = DECLARE TIMI 58 with ASCVD, DT58 MRF = DECLARE TIMI 58 with multiple risk factors, DT58 all = DECLARE TIMI 58 pooled

\* post-hoc definition of composite renal outcome to match definition used in DECLARE-TIMI 58

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene er vist i tabellene under.

Tabell 5 Resultater fra DECLARE TIMI 58 og EMPA-REG OUTCOME, og fra Bucher indirekte sammenlikning av kardiovaskulære utfall i disse to studiene.

Outcome	Baseline eCVD DECLARE Population			Overall DECLARE Population		

ERO = EMPA REG OUTCOME, DT58 eCVD = DECLARE TIMI 58 with ASCVD, DT58 MRF = DECLARE TIMI 58 with multiple risk factors, DT58 all = DECLARE TIMI 58 pooled

Tabell 6 Resultater fra Bucher indirekte sammenlikning av utvalgte bivirkninger fra DECLARE TIMI 58 og EMPA-REG OUTCOME.

Outcome	Overall DECLARE Population		

ERO = EMPA REG OUTCOME, DT58 eCVD = DECLARE TIMI 58 with ASCVD, DT58 MRF = DECLARE TIMI 58 with multiple risk factors, DT58 all = DECLARE TIMI 58 pooled

BI mener det basert på disse analysene, er sannsynliggjort at empagliflozin er signifikant bedre enn dapagliflozin for utfallet CV død og anvender dette i en kostnad-per-QALY analyse for å beregne kostnadseffektiviteten til empagliflozin versus dapagliflozin. For de andre utfallsmålene hevder BI av empagliflozin er funnet likeverdig med dapagliflozin.

Diskusjon av mulig heterogenitet og usikkerhet i resultatene er ikke gjort. Legemiddelverket etterspurte forestplots med random og fixed effekt analyser samt grundig vurdering av kvaliteten og mulighet for bias i studiene. Dette ble ikke levert, ettersom det ifølge BI ikke er aktuelt for denne saken.

### Legemiddelverkets vurdering

Forutsetningen for å gjøre en indirekte sammenlikning av to eller flere intervensjoner er at studiene som inngår er sammenliknbare med hensyn på studiedesign, intervensjon og komparator, populasjon og utfallsmål. I dette tilfellet har Legemiddelverket avdekket flere kritiske punkter der EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 er ulike.

De primære effektendepunktene i de to studiene er kompositt endepunkter med delvis ulike komponenter.

- I DECLARE-TIMI 58 to primære effekt-endepunkter
  - Kompositt av CV død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt
  - MACE (major adverse cardiovascular events – kompositt av CV-død, MI og IS)
- I EMPA-REG OUTCOME et primært effektendepunkt
  - Kompositt av CV død, ikke-fatalt MI eller ikke-fatalt hjerneslag

Studiens primære effektutfall er dermed ikke sammenliknbare da de består av ulike komponenter. BI anvender ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI), ikke-fatalt hjerneslag (IS), hjertesvikt (HF), kompositt renalt utfall og kardiovaskulær (CV) død i de indirekte sammenlikningene.

Årsakspesifikk død er vesentlig mer subjektivt endepunkt enn totaloverlevelse. CV død er definert ulikt i de to studiene slik det framgår av beskrivelsen i supplement til de to studiene og oppsummert i tabell 5 over og gjengitt under.

EMPA-REG OUTCOME	DECLARE-TIME 58
Principle condition causing death: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudden cardiac death</li> <li>• Sudden death due to acute MI</li> <li>• Death due to heart failure or cardiogenic shock</li> <li>• Death due to stroke, cerebrovascular event</li> <li>• Death due to other CV causes</li> </ul>	Principle condition causing death: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudden Cardiac Death</li> <li>• Death due to Heart Failure</li> <li>• Death due to Stroke</li> <li>• Death due to Cardiovascular Procedures</li> <li>• Death due to Cardiovascular Hemorrhage</li> <li>• Death due to Other Cardiovascular Causes</li> </ul>
Death not suggesting CV death or non-CV death, was recorded as CV death	Death not suggesting CV death or non-CV death, was recorded as CV death

Det som ligger til grunn ved klassifisering av årsak til død avhenger av den eller de personene som vurderer det aktuelle tilfellet. I EMPA-REG OUTCOME angis det at:

«The cause of death was determined by the principal condition that caused the death, not the immediate mode of death. Clinical Events Committee (CEC) members reviewed all available information and used their clinical expertise to adjudicate the cause of death. All deaths not attributed to the categories of CV death and not attributed to a non-CV cause were presumed CV deaths.»

I DECLARE-TIMI 58 står det:

«CARDIOVASCULAR DEATH

Cardiovascular death includes death resulting from an acute myocardial infarction (MI), sudden cardiac death, death due to heart failure (HF), death due to stroke, death due to cardiovascular (CV) procedures, death due to CV hemorrhage, and death due to other CV causes.»

Legemiddelverket mener spesielt at død av andre CV årsaker gir rom for subjektivitet og individskjønn som gjør at det er usikkert hva som ble klassifisert som CV død av andre årsaker eller klassifisert som ikke-CV død. Dermed er det ikke sikkert at en person med en gitt dødsårsak ville blitt klassifisert død av samme årsak i de to studiene og resultatene med hensyn på dette endepunktet kan ikke sammenliknes via en indirekte sammenlikningsanalyse.

CV død er også det eneste endepunktet hvor resultatene fra studiene avviker fra hverandre vesentlig når man ser på punktestimatene. Hvis de to SGLT2-hemmerne har ulike egenskaper som virker inn på hjerte- og kartilstanden hos disse pasientene ville det være sannsynlig at også endepunkter som MI, hjerneslag og hjertesvikt indikerte det samme.

De andre endepunktene som inngår i BI sin indirekte sammenlikning er også ulikt definert og spesielt for kompositt renalt utfall, hvor BI har laget en ny definisjon post-hoc. I endepunktet inngår også årsakspesifikk død relatert til nyrer som introduserer subjektivitet og usikkerhet som beskrevet for CV død. Årsaker til hospitalisering for hjertesvikt er åpenbart forskjellige i de to studiene, blant annet tidsaspektet.

Populasjonen inkludert i EMPA-REG OUTCOME var utelukkende pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom og utgjør en heterogen gruppe pasienter med ulik risiko for å dø av kardiovaskulære årsaker. I DECLARE-TIMI 58 besto majoriteten av populasjonen av pasienter med multiple risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (60 %), mens den resterende andelen av populasjonen bestod av pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (definert som klinisk iskemisk hjertesykdom, iskemisk cerebrovaskulær sykdom eller perifer arteriesykdom) (40 %). Denne populasjonen er minst like heterogen og har trolig svært ulik baseline risiko for å dø av CV årsaker. BI gjorde en analyse av subgruppen med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom fra

DECLARE-TIMI 58 mot EMPA-REG OUTCOME. BI hevder resultatet er konsistent med hovedanalysen, men punkttestimatet går ned og nedre grense i konfidensintervallet nærmer seg 1 hvilket betyr at mereffekten av empagliflozin versus dapagliflozin reduseres. Definisjonen av etablert kardiovaskulær sykdom i EMPA-REG OUTCOME og etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom i DECLARE-TIMI 58 er heller ikke helt sammenfallende, som også kan bidra til ulik baselinerisiko mellom totalpopulasjonen i EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58. Basert på ulikhetene i pasientpopulasjonene mener Legemiddelverket at de to gruppene pasienter har ulik baseline risiko og ikke kan sammenliknes. Legemiddelverket mener disse ulikhetene virker inn på utfallet CV død. Ved å sammenlikne event-ratene i placeboarmene for CV død fra studiene er dette åpenbart. Subgruppen med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom fra DECLARE-TIMI 58 har event-rate i placeboarmen på om lag 11 per 1000 pasientår, mens tilsvarende i EMPA-REG OUTCOME er om lag 20 per 1000 pasientår. Selv om det er teoretisk mulig at legemiddelspesifikke forskjeller i effekt kan tenkes innen SGLT2-hemmere, er det åpenbart forskjeller i populasjonene og definisjoner av utfallsmål som kan forklare de observerte forskjellene i CV død. Subgruppeanalyse vil ikke kunne fange opp andre viktige forskjeller som ulik klassifisering av årsakspesifikk død.

I de to studiene som inngår i den innsendte indirekte sammenligningen var det ulikheter i baseline eGFR, hvor gjennomsnittlig eGFR i EMPA-REG OUTCOME og DECLARE TIMI 58 var henholdsvis 74,1 og 86,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. I en publisert metaanalyse av EMPA-REG OUTCOME, DELCARE TIMI 58 og CANVAS-programmet ble kardiovaskulære utfall ved behandling med henholdsvis empagliflozin, dapagliflozin og kanagliflozin undersøkt. I denne metaanalysen ble det observert en tendens mot økt klinisk nytte av behandling med alle SGLT2-hemmere hos pasienter med bedre nyrefunksjon ved baseline, målt ved eGFR (14). Legemiddelverket mener det ikke kan utelukkes at disse forskjellene er av betydning for utfallene av den indirekte analysen.

Bakgrunnsbehandling for både diabetes og ulike kardiovaskulære tilstander kan variere både mellom og innen studie. Slik sett kan både placeboarmene og intervensjonsarmene inneha ulikheter som innvirker på baseline risiko hos de inkluderte pasientene. I EMPA-REG ble pasientene randomisert 1:1:1 til henholdsvis 10 mg eller 25 mg empagliflozin eller placebo. Doseringen av empagliflozin er i henhold til SPC for behandling av T2DM, men hvorvidt det er en doserelatert effekt med hensyn på kardiovaskulære hendelser er usikkert og kan ikke utelukkes. I analysene er de to doseringene analysert sammenslått.

Legemiddelverket vil for øvrig også påpeke at utvelgelsen av studiene EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 ikke er basert på et systematisk litteratursøk. BI hevder dette ikke var nødvendig, fordi det ble avtalt i forbindelse med et formøte at analysene skulle gjøres kun basert på disse to studiene. Uavhengig av dette mener Legemiddelverket at det er en åpenbar vitenskapelig svakhet at det ikke er gjennomført et litteratursøk for om mulig å samle all tilgjengelig evidensmateriale.

Legemiddelverket mener BI ikke har dokumentert at empagliflozin er statistisk signifikant bedre enn dapagliflozin for de kardiovaskulære utfallene beskrevet over. Legemiddelverket mener at den

indirekte sammenlikningen av empagliflozin med dapagliflozin basert på EMPA-REG OUTCOME og DECLARE-TIMI 58 ikke er egnet som grunnlag for en kostnad-per-QALY-analyse for å beregne kostnadseffektiviteten av empagliflozin sammenliknet med dapagliflozin.

Legemiddelverket har på dette grunnlag ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

### 3 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

I forbindelse med at empagliflozin fikk innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §2 i 2015 ble det etablert en prisbinding mot referanseproduktet dapagliflozin. Dette medfører at døgnkostnaden for empagliflozin ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet. BI ønsker å oppheve den etablerte prisbindingen, og har utført en indirekte analyse mellom disse to som de hevder dokumenterer at det foreligger en mereffekt ved behandling med empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin.

Legemiddelverket mener det er en rekke svakheter i den innsendte indirekte sammenligningen, inkludert manglende systematisk litteratursøk og ulikheter i definisjoner av utfallsmål som i tillegg åpner for subjektive tolkninger av hendelser. Den mest vesentlige svakheten er de til dels svært avvikende pasientpopulasjonene i de to studiene, hvor pasientpopulasjonen i EMPA-REG OUTCOME med stor sannsynlighet hadde en betydelig høyere baselinerisiko for kardiovaskulære hendelser enn pasientpopulasjonen i DECLARE-TIMI 58. I sum mener Legemiddelverket at den innsendte indirekte sammenligningen ikke er egnet til å fastslå at det foreligger noen mereffekt mht. å forebygge kardiovaskulære hendelser, inkludert kardiovaskulær død, ved behandling med empagliflozin sammenlignet med dapagliflozin.

Tilgjengelige studiedata peker i retning av at SGLT2-hemmere har størst effekt mht. forebygging av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom. Dette understøttes av resultater fra den nylig publiserte studien DAPA-HF, som var en randomisert, placebokontrollert studie hvor behandling med dapagliflozin ble sammenlignet med placebo mht. å forebygge forverring av hjertesvikt og kardiovaskulær død hos pasienter med etablert hjertesvikt (med eller uten T2DM). I studien ble det observert en betydelig lavere sannsynlighet for kardiovaskulær død i dapagliflozingroupen sammenlignet med placebogruppen (HR: 0,82; 95 % KI: 0,69–0,98) (15).

Legemiddelverket mener det ikke er sannsynliggjort at empagliflozin har noen tilleggseffekt over dapagliflozin mht. reduksjon av kardiovaskulære hendelser som skal rettferdiggjøre at empagliflozin skal ha en høyere døgnkostnad enn dapagliflozin. Legemiddelverket mener at den etablerte prisbindingen mellom empagliflozin og dapagliflozin i vedtak av 23. mars 2015 (1) skal opprettholdes og videreføres.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske modellen og input-data som er benyttet i denne. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid.

Budsjettvirkninger for folketrygdens budsjett ved å oppheve den etablerte prisbindingen mellom empagliflozin og dapagliflozin er ikke beregnet.



Statens legemiddelverk, 18-10-2019

Hallstein Husbyn  
Enhetsleder

Randi Krontveit  
Morten Søndena  
Saksutredere

## REFERANSER

---

1. Statens legemiddelverk. Refusjonsvedtak - Jardiance 2015 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Jardiance\\_T2D\\_2015a.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Jardiance_T2D_2015a.pdf)].
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Diabetes type 2 (T2D) Oppdatert 2019 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/diabetes-type-2/>].
3. Norsk legemiddelhandbok. T3.1 Diabetes mellitus Oppdatert 2018 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T3.1>].
4. Diabetesforbundet. Diabetes type 2 Oppdatert 2018 [Available from: <https://www.diabetes.no/om-diabetes/diabetes-type-2/>].
5. Folkehelseinstituttet. Diabetes i Norge Oppdatert 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>].
6. Ruiz PLD, Stene LC, Bakken IJ, Haberg SE, Birkeland KI, Gulseth HL. Decreasing incidence of pharmacologically and non-pharmacologically treated type 2 diabetes in Norway: a nationwide study. *Diabetologia*. 2018;61(11):2310-8.
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) - §14-3. Metodevurdering 2010 [
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Ozempic (semaglutid) til behandling av type 2 diabetes mellitus 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Ozempic\\_T2D\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Ozempic_T2D_2019.pdf)].
9. European Medicines Agency. Preparatomtale - Jardiance Oppdatert 2019 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>].
10. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes Oppdatert 2018 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>].
11. European Medicines Agency. Preparatomtale - Forxiga Oppdatert 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_no.pdf)].
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-57.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019.