

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Forxiga (dapagliflozin)

Utvärderad indikation

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Forxiga
Aktiv substans	Dapagliflozin
ATC-kod	A10BK01
Beredningsform	Filmtabletter
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-02-19
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk njursjukdom
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till standardbehandling
Antal patienter i Sverige	Uppskattningsvis cirka 90 000 patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 71 miljoner kronor AUP (ATC-kod A10BK01, de senaste 12 månaderna)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Forxiga	10 mg	Blister, 98 tabletter	1302,71	1 375,01
Forxiga	10 mg	Blister, 28 tabletter	368,02	421,63
Forxiga	5 mg	Blister, 98 tabletter	1302,71	1 375,01
Forxiga	5 mg	Blister, 28 tabletter	368,02	421,63

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare), Zara Daghbashyan (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Ola Samuelsson överläkare och docent i njurmedicin. Den kliniska experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2479/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Kronisk njursjukdom innebär en försämrad filtrationsförmåga i njuren. Oftast försämras funktionen långsamt över lång tid, från flera år till flera decennier. I tidiga stadier är symtomen diffusa, såsom trötthet, illamående och klåda. I ett senare skede är ödem, anemi, näringsbrist och hjärtsvikt vanliga symtom.
- Forxiga (dapagliflozin) är avsett för behandling av kronisk njursjukdom hos vuxna.
- Det verksamma ämnet i Forxiga är dapagliflozin vilket är en så kallad SGLT2-hämmare. Hämning av proteinet SGLT-2 har flera njurskyddande funktioner, bland annat ökar urinutsöndringen vilket leder till minskat tryck i njurarnas kapillärer och minskad volymbelastning i njuren.
- TLV bedömer att det inte finns någon annan tillgänglig behandling för patienter med kronisk njursjukdom som har motsvarande kliniska effekt som Forxiga har.
- TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. Dagens standardbehandling består av behandling av patientens bakomliggande sjukdom, exempelvis högt blodtryck och diabetes, samt för de flesta patienter behandling med så kallad RAAS-blockad.
- Den pivotala kliniska studien visar att behandling med Forxiga minskar försämrings-takten i kronisk njursjukdom samt den totala mortaliteten oavsett orsak. Samtliga patienter i studien behandlades med Forxiga eller placebo i tillägg till behandling med RAAS-blockad.
- TLV bedömer att patienterna i den pivotala studien i genomsnitt hade en längre fortskriden njursjukdom än patienter i svensk klinisk praxis. Minskad mortalitet och minskad takt i försämring av njursjukdomen vid behandling med Forxiga jämfört med placebo visades även på en subgrupp av patienter med mildare sjukdom, vilket gör att TLV bedömer att resultaten är relevanta för svenska patienter.
- Ansökt pris för Forxiga är 421,63 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter och 1375,01 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter. Båda förpackningar finns i styrkorna 5 eller 10 mg. Detta motsvarar en kostnad per patient och dag på cirka 14 till 15 kronor (en tablett per dag) eller 5 100 kronor per patient och år.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell baserad på den pivotala kliniska studien. Behandling med Forxiga i tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom. RAAS-blockad utgjorde standardbehandling för samtliga patienter.
- I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 71 000 kronor.

- TLV har utfört känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när olika antaganden varieras. Enligt TLV:s känslighetsanalyser kan behandling med Forxiga variera från att vara kostnadsbesparande till att ha en kostnad per vunnet QALY som uppgår till omkring 150 000 kronor. Detta inkluderar känslighetsanalyser på en patientpopulation som har en mildare njursjukdom i genomsnitt än i den pivotala kliniska studien.
- TLV bedömer att kostnaden för behandling med Forxiga av patienter med kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig, är rimlig.
- TLV kan inte bedöma nyttan av behandling med dapagliflozin för patienter som inte får samtidig behandling med RAAS-blockad på grund av att kliniskt underlag saknas för denna patientgrupp.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk njursjukdom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi.....	9
3.1	Effektmått.....	10
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
4	Resultat.....	16
4.1	Företagets grundscenario.....	16
4.2	TLV:s analys.....	18
4.3	Budgetpåverkan.....	20
4.4	Samlad bedömning av resultaten.....	21
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	22
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	22
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	22
6	Regler och praxis.....	24
6.1	Den etiska plattformen.....	24
6.2	Författningstext m.m.	24
7	Sammanvägning.....	24
8	Referenser.....	26
	Bilagor.....	27
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	27

1 Bakgrund

Forxiga finns i styrkorna 5 och 10 mg och är sedan tidigare godkänt för vuxna och barn i åldern 10 år och äldre för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2¹, samt för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. Den 5 augusti 2021 fick Forxiga 5 och 10 mg marknadsgodkännande av EMA även för behandling av kronisk njursjukdom hos vuxna. Forxiga 5 mg har tidigare även haft indikationen behandling av patienter med typ 1-diabetes, men denna indikation drogs tillbaka av EMA den 25 oktober 2021.

Denna ansökan gäller en utökad subvention till att även omfatta indikationen kronisk njursjukdom hos vuxna för båda styrkorna.

I ett pågående omprövningsärende (dnr 3700/2021) utreder TLV om subventionen av Forxiga 5 mg för patienter med typ 1-diabetes bör tas bort, då dessa patienter inte längre omfattas av indikationen.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk njursjukdom

Njursjukdomar är en heterogen grupp av sjukdomar med varierande symtom och prognos. Förloppet är oftast långsamt, men vissa sjukdomar har akut förlopp. Njurens filtrerande förmåga sjunker med stigande ålder, vilket betraktas som normalt. Denna åldersrelaterade minskning i njurfunktion sker oftast långsamt under flera decennier.

Kronisk njursjukdom delas in i fem stadier som definieras utifrån hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut. I stadie 1–2 är njurfunktionen normal till lätt nedsatt och sjukdomen är i princip symptomfri, 3–4 är måttlig njursvikt och i stadium 5, svår njursvikt, måste patienten till slut behandlas med dialys eller njurtransplantation, så kallad njurersättande behandling (se Tabell 1). Vid måttlig sjukdom är de främsta symtomen diffusa, såsom trötthet, illamående och klåda. I ett senare skede är svullnad och ödem, anemi, näringsbrist och hjärtsvikt vanliga symtom [1].

Den volym som njurarna kan filtrera anges som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR)². Förutom filtrationsförmågan är även förekomst av protein i urinen ett tecken på njurskada. Detta mäts genom att mäta förekomsten av det vanligaste proteinet i blodet, albumin, i urinen. En förhöjd albuminkoncentration i urinen kallas för albuminuri. Koncentrationen av albumin i förhållande till kreatinin-koncentrationen är numera den rekommenderade metoden.

För att diagnosticeras som kronisk njursjukdom i CKD stadie 1–2 krävs även ytterligare tecken på njurskada utöver sänkt filtrationsförmåga, till exempel albuminuri.

Tabell 1. Olika stadier i kronisk njursjukdom och hur de definieras utifrån njurens filtrationsförmåga.

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Kronisk njursjukdom (CKD)
1	≥ 90	Normal njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada, till exempel albuminuri.
2	60–89	Lätt nedsatt njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada.
3	30–59	Njursjukdom med mild - måttligt nedsatt njurfunktion
4	15–29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion
5	< 15	Njursjukdom i slutstadium eller dialys

¹ Gäller som ett komplement till diet och motion, a) som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans, b) som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2.

² Oftast anges GFR normerat till kroppsyta vilket benämns relativt GFR med enheten ml/min/1,73 m².

Kronisk njursjukdom kan ha flera bakomliggande orsaker och förekommer ofta tillsammans med andra av de stora folksjukdomarna, som typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom [1]. Optimal behandling av dessa bakomliggande sjukdomar är centralt för att förebygga att njursjukdomen försämras. Omvänt så medför kronisk njursjukdom en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer och ökad mortalitet.

Antal patienter

Cirka 90 000 personer i Sverige kan uppskattas ha CKD stadie 3–5 och samtidigt behandlas med RAAS-blockad utifrån en observationsstudie i Stockholms län (SCREAM-studien) samt Socialstyrelsens statistik³ [2].

2.2 Läkemedlet

Det verksamma ämnet i Forxiga är dapagliflozin. Forxiga finns i styrkorna 5 och 10 mg. Indikationsutvidgningen till behandling av kronisk njursjukdom godkändes av EMA den 5 augusti 2021.

2.2.1 Indikation

Forxiga är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom.

2.2.2 Verkningsmekanism

Dapagliflozin är en så kallad SGLT-2-hämmare, det vill säga hämmar signalering genom receptorn SGLT-2 som finns på njurens celler. Hämning av SGLT-2 har flera njurskyddande funktioner som bland annat minskning av återabsorptionen av glukos och natrium i njuren. Detta minskar det intraglomerulära trycket och påfrestning på njuren på grund av volymöverbastning. Hämning av SGLT-2 minskar även blodtrycket vilket även minskar påfrestningen på njuren.

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos vid kronisk njursjukdom är 10 mg en gång dagligen.

På grund av begränsad erfarenhet är det inte rekommenderat att initiera behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR <25 ml/min.

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 5 mg. Om den tolereras väl, kan dosen ökas till 10 mg.

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures. Försiktighet ska iaktas hos patienter för vilka ett blodtrycksfall inducerat av dapagliflozin kan utgöra en risk, såsom patienter som får blodtrycksänkande behandling med anamnes på hypotoni, eller äldre patienter. Tillfälligt behandlingsavbrott av dapagliflozin rekommenderas för patienter som utvecklar dehydrering tills volymförlusten har korrigerats.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Ett nationellt vårdprogram har tagits fram av Sveriges regioner i samverkan och publicerades i maj 2021 [1]. Målet med behandling av kronisk njursjukdom är enligt dessa att förhindra att njurfunktionen försämras samt förhindra att kardiovaskulära och skelettrelaterade komplikationer utvecklas. Ett annat mål är att behandla metabola komplikationer och undvika undernäring.

³ 7 % av RAAS-användare i scream-studien hade CKD stadie 3-5; 1,3 miljoner pers behandlas med RAAS-blockad enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister

Diagnosen ”kronisk njursvikt” förutsätter att patienten haft GFR <60 ml/min/1,73 m² i minst tre månader. Albuminuri, det vill säga förhöjda nivåer av protein i blodet, är också en prognostisk markör för försämring av njurfunktion, även vid normalt GFR. Albuminuri mäts som en kvot mellan utsöndrat albumin (i mg) och kreatinin (i mol) i urinen. En albumin:kreatinin-kvot <3 mg/mmol anses normalt, 3-30 mg/mmol motsvarar måttlig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri), 30-300 mg/mmol motsvarar kraftig ökning (makroalbuminuri) och >300 mycket kraftig (gräns för nefrotiskt syndrom).

Risken för försämrad njurfunktion utvärderas utifrån graden av albuminuri och nedsatt njurfunktion. Denna riskvärdering ligger till grund för om patienten ska behandlas i primärvården eller hos specialist. Riskbedömningen görs utifrån flera parametrar, där patientens GFR, albumin:kreatinin-kvot, ålder och takt i försämring av njurfunktion är avgörande.

I ett första steg utreds orsaken till den nedsatta njurfunktionen. Bakomliggande sjukdomar som kan orsaka en försämring av njurfunktionen behandlas. Detta inkluderar högt eller lågt blodtryck, diabetes, hjärtsvikt och andra kardiovaskulära sjukdomar. Eventuella läkemedel som kan förvärra problemen med njursvikt sätts ut.

Förutom behandling av de bakomliggande sjukdomarna består behandlingen av diuretika och blockad av det så kallade renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med ACE-hämmare eller ARB⁴. RAAS-blockad rekommenderas vid högt blodtryck eller albuminuri. Ett målvärde är att hålla albumin:kreatininnivåerna <30 mg/mol, det vill säga att undvika makroalbuminuri.

Behandlingen består således vanligtvis av en kombination av RAAS-blockad, vätskedrivande läkemedel (diuretika), och läkemedel för bakomliggande sjukdom, exempelvis blodtryckssänkande och glukossänkande läkemedel efter behov.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. Företaget uppger att dagens standardbehandling för kronisk njursjukdom framför allt är RAAS-blockad, och bedömer att Forxiga kommer att användas i tillägg till denna behandling.

TLV:s kliniska expert bekräftar att behandlingen i klinisk praxis sker enligt behandlingsrekommendationerna som beskrivs ovan, samt att det inte finns någon annan behandling i svensk klinisk praxis som har samma funktion som Forxiga. TLV:s kliniska expert uppger att ytterst få patienter skulle behandlas med Forxiga utan samtidig behandling med RAAS-blockad.

TLV:s diskussion

TLV instämmer med företaget att det inte finns någon annan tillgänglig behandling för patienter med kronisk njursjukdom som har motsvarande kliniska effekt som SGLT-2 hämmare har. Forxiga är det första godkända läkemedlet vars verksamma substans är en SGLT-2-hämmare. TLV bedömer att Forxiga kommer att användas i tillägg till övrig standardbehandling i klinisk praxis. TLV bedömer dock att det inte är helt klarlagt om alla patienter som är aktuella för behandling med Forxiga kommer att få denna behandling i tillägg till RAAS-blockad.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det inte finns någon annan tillgänglig behandling för patienter med kronisk njursjukdom som har motsvarande kliniska effekt som Forxiga har. TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. För de flesta patienter inkluderar standardbehandling RAAS-blockad. TLV kan dock inte utesluta att vissa patienter kan få behandling med Forxiga utan samtidig behandling med RAAS-blockad.

⁴ ACE står för angiotensinkonverterande enzym och ARB står för angiotensinreceptorblockerare.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Kronisk njursjukdom är vanligtvis en långsamt progredierande sjukdom som är symtomfri i sin mildaste form men som progredierar till en sjukdom med besvärande symtom och risk för att utveckla följsjukdomar med både försämrad livskvalitet och högre risk för död.

TLV:s bedömning: TLV har inte bedömt svårighetsgraden, då TLV bedömer att kostnaden för behandling är rimlig oavsett svårighetsgrad.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekten av dapagliflozin för behandling av kronisk njursjukdom har studerats i en randomiserad fas III-studie, som kallades *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) [2]. Se Tabell 2 för en översikt av denna.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuell studie

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
DAPA-CKD [2]	Randomiserad, dubbelblind, händelse-driven parallellgruppsstudie. Multinationell. Medianuppföljningstid 2,4 år.	Placebo	N= 4304 patienter Vuxna med CKD stadie 2–4	Primärt utfallsmått var ett kompositmått, tid till första händelse av: >50 % minskning av eGFR, progression till CKD stadie 5, eller död pga njur- eller kardiovaskulära orsaker. Dapagliflozin minskade risken för en sådan händelse, HR 0,61, p <0,001

Metod

Syftet med DAPA-CKD-studien var att studera långtidseffekt och säkerhet av dapagliflozin för att förebygga sjukdomsprogression och njur- eller kardiovaskulärrelaterad död hos patienter med kronisk njursjukdom.

Primärt utfallsmått var ett kompositmått bestående av incidensen av den första händelsen för varje patient av i) en minskning på minst 50 procent av eGFR⁵, ii) progression till CKD stadie 5, eller iii) död på grund av en kardiovaskulär eller njurrelaterad orsak. Studien omfattade kliniker i 21 länder och pågick mellan februari 2017 och juli 2020.

Patienter som inkluderades hade eGFR mellan 25-75 ml/min/1,73 m², och en förhöjd albumin:kreatinin-kvot >200 mg/g (motsvarande 17 mg/mmol, det vill säga ungefär i mitten av skalan för mikroalbuminuri, se stycke 2.3.1 Behandlingsrekommendationer) under minst tre månader. Patienterna skulle vara välbehandlade för sin bakomliggande sjukdom och ha behandlats med en stabil, och den för patienten högsta tolererbara, dosen av ACE-hämmare eller ARB (två olika typer av RAAS-blockad) i minst fyra veckor. Både patienter med och utan typ 2-diabetes inkluderades. Rekryteringen monitorerades och justerades så att minst en tredjedel skulle ha respektive inte ha typ 2-diabetes och högst tio procent av de rekryterade patienterna skulle ha eGFR >60 (CKD stadie 2).

Viktiga exklusionskriterier var patienter med typ 1-diabetes, glomerulonefrit kopplad till vasculit (lupus eller förekomst av anti-neutrofil cytoplasmatiska antikroppar), polycystisk njursjukdom, samt pågående inflammation i njuren. Patienter som upplevt kardiovaskulära händelser såsom hjärtinfarkt eller stroke de senaste 12 veckorna exkluderades också.

⁵ eGFR betyder estimated (uppskattad) GFR, ett värde som mäts i klinisk praxis för att uppskatta GFR.

Patienterna behandlades med 10 mg dapagliflozin eller placebo en gång dagligen. En tillfällig dosreduktion till 5 mg per dag tilläts om det var kliniskt indicerat.

Resultat

Risker i hela patientpopulationen

Totalt inkluderades 4304 patienter i 21 länder, varav 4289 patienter (99,7 %) fullföljde studien, vilket innebar att de antingen följdes under hela studietiden eller avled under studiens gång. Medianuppföljningstiden var 2,4 år. 28,6 procent av deltagarna rekryterades i Europa och 31,3 procent i Asien, övriga i Nord- och Sydamerika. Medianåldern vid studiestarten var 61 år och en tredjedel var kvinnor. Genomsnittligt BMI var 29,5. Elva procent av patienterna hade CKD stadie 2, 31 procent 3a, 44 procent 3b och 14,5 procent CKD stadie 4. Typ-2 diabetes förekom hos 67,5 procent av deltagarna. Under studietiden avslutade 12,4 procent i dapagliflozingruppen och 14,4 procent i placebogruppen behandlingen, motsvarande 6,2 procent per år i genomsnitt.

En händelse i det primära utfallsmåttet inträffade för 9 procent av deltagare i dapagliflozingruppen och 14 procent i placebo-gruppen, vilket innebar en hazardkvot (HR⁶) på 0,61 (p <0,001). Alla de tre komponenterna i det primära utfallsmåttet⁷ bidrog till den lägre hazardkvoten, se Tabell 3. Behandling med Forxiga ledde även till en statistiskt signifikant minskad risk för död oavsett orsak (p= 0,004). Minskningen i risk för död berodde både på en skillnad i dödsfall på grund av kardiovaskulära orsaker och av andra orsaker, bland annat cancer (8 dödsfall i dapagliflozingruppen och 19 i placebo) och infektioner (18 i dapagliflozingruppen, 28 i placebo).

Tabell 3. Hazardkvoter för händelser i det primära utfallsmåttet samt död oavsett orsak.

Utfallsmått	Andel patienter som upplevde händelsen Forxiga/placebo	Hazardkvot	95 % konf.intervall
Minskning av eGFR >50 %	5,2 % /9,3 %	0,53	0,42-0,67
Nått CKD stadie 5	5,1 %/7,5 %	0,64	0,50-0,82
Död pga njurrelaterad orsak	<0,1 %/0,3 %	NA	
Död pga kardiovaskulär orsak	3,0 %/3,7 %	0,81	0,58-1,12
Död oavsett orsak	4,7 %/6,8 %	0,69	0,52-0,88

Risker i subpopulationer

För patienter med typ 2-diabetes var HR för det primära utfallsmåttet 0,64 till dapagliflozins fördel, medan HR för patienter som inte hade typ 2-diabetes var 0,50. HR var liknande i storlek och statistiskt signifikanta för alla redovisade subgrupper inklusive ålder, kön, ras, region (med undantag för en något lägre effekt i Asien), eGFR (under eller över 45) och albuminuri (under eller över 1000 mg/g, motsvarande cirka 85 mg/mmol).

Andra sekundära utfallsmått

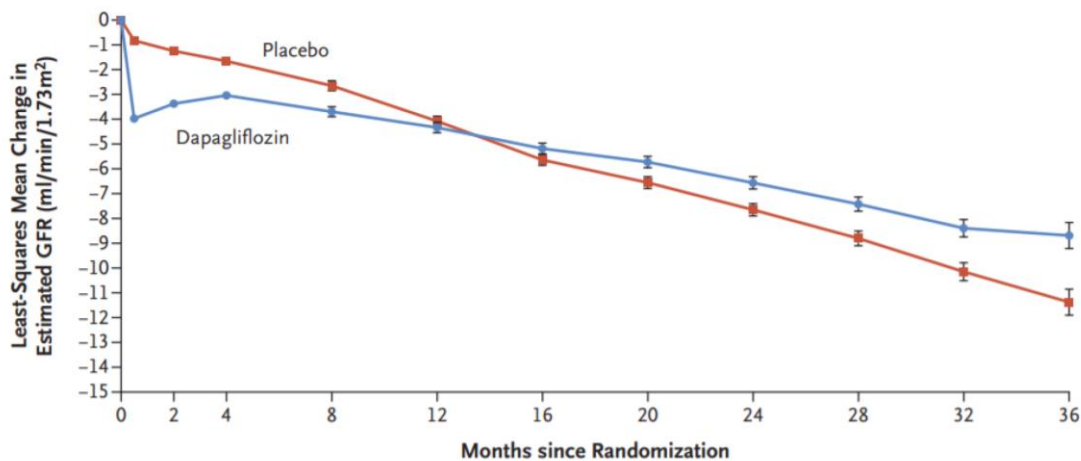
Flera andra kompositmått ingick som sekundära utfallsmått, bland annat en komposit av de "njurrelaterade" måtten i det primära utfallsmåttet (minskning av eGFR >50 %, progression till CKD stadie 5 och njurrelaterad död), med HR 0,56 (p <0,001). Ett annat mått var risken för död på grund av hjärtsvikt eller sjukhusinläggning på grund av kardiovaskulära orsaker med HR på 0,71 (p=0,0089).

⁶ HR = Hazard Ratio, engelska beteckningen för hazardkot.

⁷ i) minskning av eGFR, ii) nått CKD stadie 5, iii) död på grund av njurrelaterad eller kardiovaskulär orsak

Explorativa utfallsmått

Patienternas njurfunktion mättes bland annat genom effekt på eGFR och albuminuri. Behandling med dapagliflozin ledde till en snabb nedgång i eGFR de första två veckorna, varefter funktionen planade ut och sedan avtog mer långsamt än i placebogruppern (se Figur 1). Efter tolv månader var eGFR likvärdig i de båda grupperna för att därefter vara lägre i placebogruppern.



Figur 1. Njurfunktion mätt som eGFR över tid i DAPA-CKD-studien hos patienter som behandlades med dapagliflozin (blå linje) eller placebo (röd linje) (Från Heerspink et al 2020, [2]).

Behandling med dapagliflozin ledde till en snabb sänkning av albumin:kreatinin-kvoten de första två veckorna. Värdet höll sig därefter relativt stabilt under studietiden, med en tendens till svag ökning mellan 28–36 månader. Efter 36 månader var albumin:kreatinin-kvoten i genomsnitt 26 procent lägre i dapagliflozingroupen jämfört med placebogruppern (konfidensintervall -37 till -14).

Biverkningar

Effekt och säkerhet av dapagliflozin har studerats i tre olika kliniska fas 3-studier, en studie vardera på patienter med typ-2 diabetes, hjärtsvikt och kronisk njursjukdom. Biverkningsprofilen har enligt produktresumén varit liknande i de tre studierna. Den vanligaste biverkningen är enligt produktresumén hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes med samtidig användning av sulfonureider eller insulin (mycket vanligt). Vanliga biverkningar är urinvägs- och urogenitala infektioner, yrsel, ryggsmärta, ökad urinmängd, smärta vid urinering, förhöjda hematokritvärden, sänkt kreatininutsöndring i njuren under initial behandling, samt dyslipidemi. Mindre vanliga är svampinfektioner och klåda i underlivet, förhöjd blodkreatinin under initial behandling, volymförlust och förhöjd blodurea. Sällsynta biverkningar är ketoacidosis och mycket sällsynta nekrotiserande fascit och angioödem.

EMA:s utlåtanden om den kliniska studien

Nedan följer ett sammandrag av EMA:s bedömningar av klinisk effekt av dapagliflozin som TLV bedömer är relevanta för utredningen.

EMA bedömer att det kvarstår ett medicinskt behov hos patienter med klinisk njursjukdom som behandlas med RAAS-blockad. De bedömer vidare att effekten som visats i DAPA-CKD-studien för behandling med dapagliflozin som tillägg till RAAS-blockad är kliniskt relevant.

EMA konstaterar att patienter med eGFR <25 vid behandlingsstart inte har studerats, vilket framgår av produktresumén.

EMA bedömer utifrån verkningsmekanismen att även patienter som har en mildare albuminuri än 200 mg/g kan förväntas ha medicinsk effekt av behandling med dapagliflozin, men att denna skulle kunna vara mindre uttalad. Denna gräns sattes för att inkludera en högre andel

patienter i studien där en händelse i det primära utfallsmåttet kunde förväntas inträffa, vilket minskar den statistiska osäkerheten i studien.

Utlåtanden från TLV:s kliniska expert

Nedan följer ett sammandrag av de utlåtanden som den kliniska experten tillfört ärendet och som TLV bedömer är relevanta för utredningen.

TLV:s kliniska expert uppger att patienter som har förhöjda albumin-värden har en ökad risk för progress i njursjukdom och kardiovaskulära händelser. För diabetespatienter medför mikroalbuminuri en klart ökad sådan risk, medan det för patienter utan diabetes är makroalbuminuri som framför allt medför en ökad risk.

Det första steget i ”behandlingstrappan” är i dagsläget blodtryckssänkande medicinering då cirka 90 procent av alla patienter med kronisk njursjukdom har förhöjt blodtryck. Som del av den blodtryckssänkande medicineringen ges vätskedrivande läkemedel samt RAAS-blockad.

Enligt TLV:s kliniska expert kommer Forxiga att sättas in som en del av första linjens behandling mot kronisk njursjukdom, i kombination med blodtryckssänkande läkemedel och RAAS-blockad, samt behandling för patientens bakomliggande sjukdomar, exempelvis glukossänkande läkemedel för patienter med diabetes. Expertens uppger att ytterst få patienter skulle vara aktuella för behandling med dapagliflozin utan samtidig behandling med RAAS-blockad, samt att det är patienter i CKD stadie 2–4 som huvudsakligen kommer att vara aktuella för behandling med dapagliflozin.

Expertens uppger även att den överdödlighet som ses hos placebobehandlade patienter i DAPA-CKD-studien överensstämmer med hur det ser ut i svensk kontext.

TLV:s diskussion

Subgruppsanalyser i studien DAPA-CKD visar på en signifikant effekt på det primära utfallsmåttet som var tydlig i samtliga subgruppsanalyser. Detta visar att effekten är robust såtillvida att den inte påverkas markant av eventuella skillnader i exempelvis ålder, könsfördelning eller andra bakomliggande faktorer i patientkaraktäristika. TLV bedömer även med stöd av den kliniska expertens utlåtanden att överdödligheten i kronisk njursjukdom som ses i studien DAPA-CKD är en rimlig återspeglning av svenska förhållanden.

Studiens utformning medför att de patienter som inkluderades i genomsnitt hade en längre fortskriden njursjukdom än vad som kan förväntas i klinisk praxis. Detta beror dels på valet att endast inkludera patienter med en albumin:kreatinin-kvot över 200 mg/g (motsvarande 17 mg/mmol). Dels på att patienter med CKD stadie 1-2 var underrepresenterade i studien. Studien omfattade inte patienter som befann sig i CKD stadie 1 vid behandlingsstart. TLV bedömer dock att andelen patienter som befinner sig i CKD stadie 1 i klinisk praxis kommer vara relativt liten, då dessa patienter oftast inte identifieras och behandlas i klinisk praxis. Det fanns även ett tak att maximalt 10 procent av studiedeltagarna skulle finnas i CKD stadie 2, varför denna patientgrupp troligtvis är underrepresenterad i studien. En subgruppsanalys visar dock att det fanns en statistiskt signifikant effekt på det primära utfallsmåttet även för subgruppen av patienter med eGFR>45, vilket TLV bedömer visar att effekten är signifikant även för en subgrupp av patienter med mildare sjukdom.

Företaget har inte lämnat in något underlag för patienter som inte får RAAS-blockad, eller där RAAS-blockad inte tolereras. Den pivotala studien omfattade vidare endast patienter som behandlades med dapagliflozin i tillägg till RAAS-blockad, och ett litet antal patienter som inte var toleranta mot behandling med RAAS-blockad. Det är därmed inte känt hur effekten av behandling med dapagliflozin ser ut hos patienter som inte behandlas med RAAS-blockad.

Det har inte heller studerats hur patienternas njurfunktion utvecklas efter avslutad behandling med dapagliflozin. Avhopsfrekvensen under studietiden, 6,2 procent per år, var inte uppseendeväckande hög men eftersom det är en livslång behandling betyder det ändå att om denna siffra extrapoleras över tid kommer många patienter avsluta behandlingen någon gång under sin livstid av andra orsaker än död eller att de behöver njurersättande behandling.

Biverkningar som har förekommit i studieprogrammet är i regel milda, allvarliga biverkningar är ovanliga.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att dapagliflozin som tilläggsbehandling till RAAS-blockad minskar takten i försämring i klinisk njursjukdom och mortalitet hos patienter som påbörjar behandling i CKD stadiet 2-4. TLV bedömer att de patienter som inkluderades i den kliniska studien i genomsnitt hade fortskridit längre i sin njursjukdom än patienter i svensk klinisk praxis. Minskad mortalitet och minskad takt i försämring av njursjukdom vid behandling med Forxiga jämfört med placebo visades även på en subgrupp av patienter med mildare sjukdom, vilket gör att TLV bedömer att resultaten är relevanta för svenska patienter.

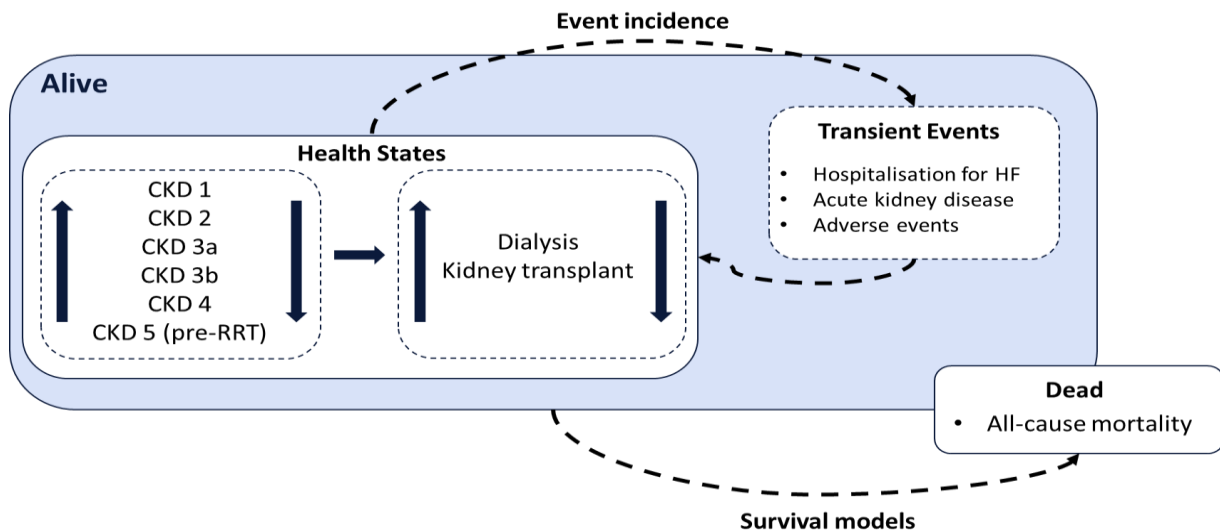
TLV kan inte bedöma nyttan av behandling med dapagliflozin för patienter som inte får samtidig behandling med RAAS-blockad på grund av att kliniskt underlag saknas för denna patientgrupp.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell. Behandling med Forxiga i tillägg till standardbehandlingen jämförs mot inget tillägg till standardbehandling hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom (CKD). RAAS-blockad utgör standardbehandling för samtliga patienter i företagets analyser.

Den hälsoekonomiska modellen består av två huvudtillstånd (se figur 2). Det första huvudtillståndet speglar njursjukdomens progression i form av sex hälsostadier för CKD. Det andra huvudtillståndet speglar två tillstånd i slutskedet av sjukdomen där patienten behöver njurersättande behandling - dialys eller njurtransplantation. Patienten förflyttar sig mellan dessa hälsotillstånd när patienten progredierar i sin sjukdom. Det finns ytterligare ett hälsotillstånd för död.

Förekomsten av sjukhusinläggningar vid hjärtsvikt och akut njurskada samt biverkningar ingår i modellen som övergående händelser, där patienten stannar i en cykel. I modellen används 1-månadscykler.



Figur 2. Den hälsoekonomiska modellen.

Patientkaraktäristika i modellen hämtades från DAPA-CKD studien, där medelåldern var 61,8 år och 33 procent var kvinnor. Fördelningen av etniciteter är dock baserat på SCB data, i modellen antas att 86 procent av patienterna har en europeisk bakgrund. Prevalensen för varje CKD stadie vid baslinjen baseras på DAPA-CKD studien, där 11 procent av patienterna hade CKD stadie 2, 31 procent CKD stadie 3a, 44 procent CKD stadie 3b och 14,5 procent CKD stadie 4.

I företagets grundscenario används ett livstidsperspektiv som tidshorisont. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av modellstruktur speglar sjukdomsförloppet av kronisk njursjukdom. Däremot finner TLV en viss osäkerhet i den underliggande fördelningen av patienter avseende CKD stadierna (CKD 1 till CKD 5) eftersom andelen patienter med CKD stadie 2 var begränsad i studien och troligtvis är större i svensk klinisk praxis.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Den kliniska effekten modelleras genom behandlingsspecifika övergångssannolikheter, mortalitetsrisker samt risker för övergående händelser.

Behandlingsspecifika övergångssannolikheter

Behandlingsspecifika övergångssannolikheter för hälsostadier CDK 1 till CDK 5 är inte direkt anpassade till det primära utfallsmåttet som beskrevs i avsnitt 2.4. De kalibrerades för att motsvara förändring av genomsnittligt eGFR över tid enligt DAPA-CKD studien som beskrivs i figur 1. eGFR är en markör för njurarnas filtrationsförmåga, och används för att diagnosticera sjukdomsprogressionen. För att diagnosticeras som kronisk njursjukdom i CKD stadie 1 till 2 krävs även något annat tecken på njurskada än sänkt filtrationsförmåga, till exempel albuminuri.

Behandling med Forxiga medför minskning av eGFR i början av behandlingen med efterföljande ökning upp till fjärde månaden och en konstant minskning därefter. För att spegla trendförändringen i eGFR har företaget modellerat två uppsättningar av övergångssannolikheter per behandlingsarm - en uppsättning som återspeglar den initiala sjukdomsprogressionen upp till fjärde månaden och en uppsättning som återspeglar den långsiktiga sjukdomsprogressionen.

Övergångssannolikheterna från hälsotillstånden dialys och njurtransplantation hämtades från Sugrue et al [4] och antas att vara samma för båda armarna.

Mortalitet

Mortaliteten ingår i modellen som ”all-cause-mortality” (mortalitet, oavsett orsak).

Mortaliteten i CKD stadie 1 till CKD stadie 5 beräknas via parametrisk överlevnadsanalys av DAPA-CKD data. Parametrarna som ingår i modellen är patientkaraktäristika, som ålder, kön, ras, samt kliniska variabler som BMI, eGFR, hemoglobin med flera. I företagets grundscenari antas att överlevnadsfunktionen följer [-----] fördelning, vilket resulterar i en genomsnittlig hazardkvot (HR) på [----]. Detta innebär att mortaliteten minskar med [----] procent vid behandling med Forxiga jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Mortaliteten ökar med CKD stadie. Den är till exempel [-----] högre i CKD stadie 5 jämfört med CKD stadie 1 och 2. Mortaliteten är cirka [--] procent lägre för kvinnor och ökar med åldern. Om den skattade mortaliteten är lägre än ålders- och könsjusterade mortaliteten i landet används den senare.

Den årliga mortaliteten i hälsotillståndet Dialys hämtades från [-----]. Mortalitetsrisken i hälsotillstånd Dialys för Forxiga armen beräknades utifrån [-----].

Den årliga mortaliteten i hälsotillståndet Transplant hämtades från [-----].

Risk för övergående händelser

Förekomst av sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada i CKD stadie 1 till CKD stadie 5 beräknas via regressionsmodeller utifrån DAPA-CKD data. Enligt resultatet medför behandling med Forxiga [-----] lägre risk för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt [-----]⁸ och [----] procent lägre risk för sjukhusinläggning vid akut njurskada [-----] jämfört med

⁸ [-----]

inget tillägg till standardbehandling. Risken för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada ökar med sjukdomsprogressionen och åldern.

Risken för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt respektive akut njurskada i hälsotillstånd Dialys samt hälsotillstånd Transplant antas [-----]. För hälsotillstånd Dialys innebär det [-----].

Risk för avbruten behandling

Patienten kan avbryta behandling med Forxiga på grund av intolerans eller andra orsaker och fortsätta med standardbehandling. Den årliga avhoppssannolikheten hämtades från DAPA-CKD studien och motsvarar 6,17 procent. [-----].

Risk för biverkningar

Förekomst av behandlingsspecifika biverkningar som ingår i modellen hämtades från DAPA-CKD studien och visas i tabell 4. Som framgår av tabellen medför behandling [-----].

Tabell 4. Den årliga sannolikheten av biverkningar (medel och standardfel)

Biverkning	Forxiga+standardbehandling	Standardbehandling
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

I modellen inkluderas inte biverkningar som urinvägsinfektioner och genitala infektioner eftersom det var färre än en procent av patienterna som drabbades av allvarliga urinvägsinfektioner och genitala infektioner i DAPA-CKD studien enligt företaget.

Sannolikheten för biverkningar är inte åldersjusterad utan utgår från den genomsnittliga åldern i DAPA-CKD studien. Den påverkas inte av hälsotillståndet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från förändring i eGFR nivån för att modellera sjukdomsprogressionen. TLV finner dock en osäkerhet i modellering av övergångssannolikheterna från CKD stadie 1 eftersom patienter som har CKD stadie 1 vid behandlingsstart inte inkluderades i företagets kliniska studie. TLV har utfört känslighetsanalyser för att visa hur antaganden om andel patienter i olika stadier av CKD, mortalitet samt risk för sjukhusinläggningar påverkar resultatet.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten är i första hand kopplad till sjukdomens progression, det vill säga ett försämrat hälsotillstånd ger en lägre livskvalitetsvikt.

Livskvalitetsvikterna är härledda från EQ-5Q-5L formulären från patienter som deltog i DAPA-CKD studien. Företaget har använt [-----] för att justera för patientkaraktäristika, CKD stadier, förekomst av sjukhusinläggning vid hjärtsvikt, akut njurskada och biverkningar. EQ-5Q-5L formulären översattes först till EQ-5D-3L genom att använda metoden i van Hout et al [5] och sedan till EQ-5D med publicerade livskvalitetsvikter för EQ-5D hälsotillstånd från UK [6]. De beräknade livskvalitetsvikterna per hälsotillstånd redovisas i tabell 5. Livskvalitetsvikten i hälsotillståndet Transplant hämtades från [-----] då det inte var möjligt att kalibrera från DAPA-CKD studien.

⁹ [-----]

Tabell 5. Hälsorelaterad livskvalitet per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Medel (standardfel)	Källa
CKD 1	[-----]	DAPA-CKD studien
CKD 2	[-----]	DAPA-CKD studien
CKD 3a	[-----]	DAPA-CKD studien
CKD 3b	[-----]	DAPA-CKD studien
CKD 4	[-----]	DAPA-CKD studien
CKD 5 (pre-RRT)	[-----]	DAPA-CKD studien
Dialys	[-----]	DAPA-CKD studien
Transplant	[-----]	[-----]

Företaget antar ett livskvalitetsavdrag för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada samt biverkningar. Dessa modelleras som engångshändelser som minskar livskvaliteten i hälsotillståndet. Livskvalitetsavdragen för biverkningar ingår i modellen via multiplikation. I vissa fall har företaget hämtat livskvalitetsavdragen från litteraturen då det inte var möjligt att härleda dem från DAPA-CKD studien. Livskvalitetsavdragen för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada samt biverkningar redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Hälsorelaterad livskvalitetsavdrag

Händelse	Medel (standardfel)	Referens
Sjukhusinläggning vid hjärtsvikt	[-----]	DAPA-CKD studien
Sjukhusinläggning vid akut njurskada	[-----]	DAPA-CKD studien
Biverkningar		
Volymförlust	[-----]	DAPA-HF studien
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	DAPA-CKD studien
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	DAPA-CKD studien

Till modellen används åldersjusterade livskvalitetviktigheter enligt en norsk studie [10].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från livskvalitetsviktigheter enligt DAPA-CKD studien som appliceras för CKD stadierna samt livskvalitetsförluster förknippade med sjukhusinläggning vid hjärtsvikt, akut njurskada och biverkningar. TLV finner dock att livskvalitetsviktigheterna i CKD stadiet 1-2 kan vara underskattade eftersom dessa patienter i princip är symptomfria. TLV har därför utfört flera känslighetsanalyser där antagandet kring livskvalitetsviktigheterna varierar.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets ansökta pris är 421,63 kronor och 1 375,01 kronor (AUP) i de två förpackningsstorlekarna 28 respektive 98 tabletter. Tabletterna innehåller 5 eller 10 mg dapagliflozin och det är samma pris per tablett oavsett styrka, se tabell 7.

Tabell 7. Läkemedelskostnader för Forxiga

	Förpackningsstorlek*	Styrka (mg) (tabletter)	AIP (SEK)	AUP (SEK)	Pris per tablett AUP (SEK)
Forxiga	28	5	368,02 kr	421,63 kr	15,06 kr
		10			
	98	5	1 302,71 kr	1 375,01 kr	14,03 kr
		10			

*antal tabletter

Den rekommenderade doseringen är en tablett per dag. Njursjukdomspatienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas behandling med 5 mg per dag, medan alla andra patienter rekommenderas 10 mg per dag. Enligt företagets skattningar är det cirka [-----]

-----] som har leversjukdom¹⁰, vilket innebär att majoriteten av patienterna kommer att behöva 10 mg dapagliflozin per dag.

Den genomsnittliga dagliga kostnaden för Forxiga är 14,03 till 15,06 kronor beroende på förpackningsstorlek givet att patienten tar en tablett per dag. För patienter som tar två tabletter av Forxiga 5 mg i stället för en tablett av Forxiga 10 mg dagligen blir läkemedelskostnaden per dag dubbelt så hög.

I sitt grundscenario utgår företaget från priset för förpackningar med 98 tabletter som innehåller 10 mg dapagliflozin. Detta motsvarar 14,03 kronor per tablett och dag eller 5 125 kronor per år.

Den årliga kostnaden för standardbehandling som används i den hälsoekonomiska modellen är 221 kronor. Detta motsvarar det viktade medelvärdet för ramipril (5 mg) och losartan (50–100 mg) som ingår i periodens vara systemet. Vikterna för användning av ramipril och losartan hämtades från DAPA-CKD studien och var 31,5 respektive 66,7 procent.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver kostnader för läkemedel inkluderar företaget sjukvårdskostnader i varje tillstånd samt kostnader för övergående händelser och biverkningar. Sjukvårdskostnader per tillstånd redovisas i tabell 8.

Tabell 8. Årliga kostnader per tillstånd

Hälsotillstånd	Kostnad
CKD 1	[-----]
CKD 2	[-----]
CKD 3a	[-----]
CKD 3b	[-----]
CKD 4	[-----]
CKD 5 (pre-RRT)	[-----]
Dialysis	678 753 kr
Transplant – initial kostnad	530 407 kr
Transplant – årlig kostnad	130 658 kr

Företagets beräkning av kostnader per CKD stadier baseras på antaganden om antalet vårdbesök, (slutenvårds-, öppenvårds- och primärvårdsbesök) samt behovet för erythropoietin (ESA) behandling. Antalet slutenvårds- och öppenvårdsbesök i CKD stadie 1 till CKD stadie 3 och CKD stadie 4 till CKD stadie 5 hämtades från [-----]

-----].

Företaget antar vidare att [--- --] av alla vårdbesök orsakas av [-----] -----]. Dessa kostnader ingår i modellen [-----] -----].

Företaget [-----] även kostnaden för vårdbesök som orsakas [-----]. För denna justering använder företaget [-----].

¹⁰ Andelen med gravt nedsatt leversjukdom är inte känd.

I enlighet med DAPA-CKD studien och El-Ackar et al [13] utgår företaget från att [-----] av patienterna i CKD1-CKD3 och [-----] av patienterna i CKD 4 till CKD 5 behandlas med erythropoietin (ESA).

Företagets antagande om antalet besök och erythropoietin behandling redovisas i tabell 9 och tabell 10.

Tabell 9. Företagets antagande om årligt sjukvårdsbehov per CKD-stadie

Typ av vård	Antal besök i CKD 1 till CKD 3	Antal besök CKD 4 till CKD 5	Kostnad per besök
Slutenvårdsbesök	[-----]	[-----]	[-----]
Öppenvårdsbesök	[-----]	[-----]	[-----]
Primärvård	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 10. Företagets antagande om årligt behov av erythropoietin behandling per CKD-stadie

Erythropoietin behandling	CKD 1 till CKD 3	CKD 4 till CKD 5	Kostnad per enhet
Andel patienter	[-----]	[-----]	
Darbepoietin enheter per patient (Aranesp 60 µg varannan vecka)	[-----]	[-----]	[-----]

Den genomsnittliga kostnaden för dialys är 637 232 kronor och hämtades från SOU 2015:84 och justerades för inflation.

Kostnaden för njurtransplantation består av två delar - kostnad under transplantationsmånaden och en årlig kostnad för efterföljande vård. Kostnaderna hämtades från en svensk studie [14] och motsvarar 530 407 och 130 658 kronor. Kostnaden för första året inkluderar kostnaden under transplantationsmånaden samt 11/12 delar av årliga kostnaden för efterföljande vård.

Kostnaden för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada ingår i modellen i form av övergående händelser i incidenscykeln, se tabell 11. En viktad medelkostnad beräknas utifrån Socialstyrelsens uppgifter om [-----]

 -----].

Kostnaden för biverkningar baseras på Socialstyrelsens uppgifter om kostnader (DRG) som varje biverkning medför och uppgifter från SKR (2020) för att kunna vikta DRG-kostnaderna för respektive biverkning [16,17]. Biverkningarna delas ytterligare i allvarliga och icke allvarliga utifrån resultatet i DAPA-CKD studien. Kostnaden för icke allvarliga biverkningar motsvarar kostnaden för öppenvårdsbesök för respektive händelse. Ett viktat medelvärde används för att beräkna kostnaden per biverkning, se tabell 11.

Tabell 11. Kostnad för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt, akut njurskada och biverkningar, SEK.

Händelse	Kostnad
Sjukhusinläggning vid hjärtsvikt	[-----]
Sjukhusinläggning vid njurskada	[-----]
Allvarlig njurskada [-----]	[-----]
Icke allvarlig njurskada [-----]	[-----]
Biverkningar	
Volymförlust	9 870 kr
Större hypoglykemiska händelser	29 535 kr
Fraktur	24 665 kr
Diabetisk ketoacidosis	57 667 kr

Amputation	143 734 kr
------------	------------

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s diskussion

TLV noterar att kostnaden för njurtransplantation som företaget hämtat från von Zur-Muhlen et al. (530 407 kronor) [14] är högre än den motsvarande kostnaden i Södra sjukvårdsregionens prislista 2020 (390 000 kronor). TLV tar dock ingen ställning till denna skillnad eftersom detta inte är avgörande för resultatet.

TLV:s bedömning: De kostnader som inkluderas i modellen bedöms över lag vara rimliga. TLV redovisar känslighetsanalyser för att visa hur resultatet påverkas av antagandet om vilken tablett patienten tar, en 10 mg eller två 5 mg tabletter per dag.

4 Resultat

Företaget har skattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Forxiga (dapagliflozin) i tillägg till standardbehandling hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Enligt företaget vinner patienten fler kvalitetsjusterade levnadsår (0,84) till en högre kostnad. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 71 000 kronor.

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när olika antaganden varieras. Enligt TLV:s känslighetsanalyser kan behandling med Forxiga variera från att vara kostnadsbesparande till att ha en kostnad per vunnet QALY som uppgår till omkring 150 000 kronor.

Företagets grundscenario och känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.1 och TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på följande antaganden:

- Medelålder 61,84 år, andelen kvinnor 33 procent och andelen patienter med typ 2 diabetes 68 procent.
- Fördelning av CKD stadier vid baslinjen i enlighet med DAPA-CKD studien.
- Livstids tidshorisont (38,17 år).
- Daglig dos 10 mg.
- Kontinuerlig behandling.
- Årlig avhoppsfrekvens 6,17 procent.
- Jämfört med placeboarmen medför behandling med Forxiga långsammare sjukdomsprogression, minskad mortalitet och lägre risk för förekomst av sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada.
- Överlevnadsfunktionen följer [-----], och en hazardkvot på [-----] vid behandling med Forxiga.
- Behandling med Forxiga medför [-----] risk för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt [-----] och [-----] risk för akut njurskada [-----] jämfört med standardbehandling.
- Kostnaden för Forxiga beräknas utifrån priset för förpackningar med 98 tabletter som innehåller 10 mg dapagliflozin. Detta motsvarar 14,03 kronor per tablett och dag.
- Både kostnader och effekter diskonteras med 3 procent årligen.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 71 000 kronor för Forxiga i tillägg till standardbehandling jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Resultatet redovisas i tabell 12.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario

	Forxiga i tillägg till standardbehandling	Inget tillägg till standardbehandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	39 773 kr	2 242 kr	37 531 kr
Övriga sjukvårdskostnader			
Kostnader i CKD 1-CKD 5	240 707 kr	218 259 kr	22 448 kr
Kostnader för Dialys	851 858 kr	848 465 kr	3 393 kr

Kostnader för transplantation	103 583 kr	106 742 kr	-3 159 kr
Kostnader för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt	3 845 kr	5 005 kr	-1 160 kr
Kostnader för sjukhusinläggning vid akut njurskada	10 203 kr	11 361 kr	-1 158 kr
Kostnader för biverkningar	25 404 kr	23 348 kr	2 056 kr
Kostnader, totalt	1 275 373 kr	1 215 422 kr	59 951 kr
Levnadsår (LY)	11,29	10,15	1,13
QALYs	8,35	7,51	0,84
Kostnad per vunnet levnadsår			52 877 kr
Kostnad per vunnet QALY			71 023 kr

Forxiga ger upphov till långsammare sjukdomsprogression, minskad mortalitet och minskad risk för förekomst av sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada vilket resulterar i överlevnadsvinster (11,3 levnadsår jämfört med 10,2 levnadsår) utifrån ett livtidsperspektiv.

De kostnader som driver resultatet i företagets modell är de direkta läkemedelskostnaderna för Forxiga och de vårdkostnader som förknippas med sjukdomsprogression i CKD stadie 1 till CKD stadie 5 (som är högre för Forxiga än för jämförelsealternativet). Den totala kostnaden är högre för Forxiga.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört både probabilistisk analys och deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras i modellen. Företagets känslighetsanalyser som hade störst påverkan på resultaten redovisas i tabell 13.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario				71 023 kr
Tidshorisont	10 år	[-----]	[-----]	Dominant
Diskontering	0% kostnader, 5 % effekt	[-----]	[-----]	143 864 kr
	5% kostnader, 0% effekt	[-----]	[-----]	47 967 kr
	0% kostnader, 0 % effekt*	[-----]	[-----]	97 161 kr
Parametrisk fördelning av överlevnadskurvan	[-----]	[-----]	[-----]	69 299 kr
	[-----] ¹¹	[-----]	[-----]	Dominant
Andel kvinnor	[-----]	[-----]	[-----]	72 515 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	69 494 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	67 916 kr
Ålder (genomsnitt)	[-----]	[-----]	[-----]	76 626 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	Dominant
Fördelning av CKD stadier vid baslinje i % (CKD 1, CKD 2, CKD 3a, CKD 3b, CKD 4)	[-----]	[-----]	[-----]	85 716 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	74 245 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	97 864 kr
Subgrupper	T2D	[-----]	[-----]	71 520 kr
	Ej T2DM	[-----]	[-----]	73 769 kr
	eGFR <45	[-----]	[-----]	62 810 kr
	eGFR ≥45	[-----]	[-----]	62 778 kr
	Ålder [-----]	[-----]	[-----]	83 595 kr
	Ålder [-----]	[-----]	[-----]	65 138 kr
Sjukvårdskostnader i modellens hälsostadier	-20%	[-----]	[-----]	62 975 kr
	+20%	[-----]	[-----]	65 648 kr
Kostnad för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt och akut njurskada	-20%	[-----]	[-----]	76 397 kr
	+20%	[-----]	[-----]	71 572 kr
Kostnad för biverkningar	-20%	[-----]	[-----]	70 473 kr
	+20%	[-----]	[-----]	70 535 kr
				71 510 kr

¹¹ Dominant även med andra fördelningar [-----].

Läkemedelskostnad Forxiga	-20%	[-----]	[-----]	62 189 kr
	+20%	[-----]	[-----]	79 856 kr
Läkemedelskostnad jämförelsearmen	-20%	[-----]	[-----]	70 963 kr
	+20%	[-----]	[-----]	71 082 kr
Livskvalitetsvikter	Ej åldersjusterad	[-----]	[-----]	68 700 kr
Livskvalitetsvikt per tillstånd	-20%	[-----]	[-----]	88 788 kr
	+20%	[-----]	[-----]	59 181 kr
Biverkningar	Inga	[-----]	[-----]	68 521 kr
Avhoppsfrekvens	[-----]	[-----]	[-----]	103 404 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	54 487 kr

* Ändring i två parametrar

Företaget har även redovisat känslighetsanalyser med de följande parametrarna: BMI, SBP, hemoglobin och kalium. Kostnaden per vunnet QALY var som högst [-----].

På TLV:s begäran gjorde företaget ytterligare känslighetsanalyser för att få en uppfattning om effekten av att behandla en friskare patientpopulation än den som observerats i DAPA-CKD studien. Detta gjordes genom att [-----]. Med dessa antaganden skattades kostnaden per vunnet QALY till mellan [-----] kronor.

Företaget har även genomfört en analys med antagandet att patienten avbryter behandling med Forxiga vid dialys. Enligt detta scenario [-----].

Enligt företagets känslighetsanalyser är följande parametrar de mest drivande för resultatet; diskonteringsräntan, tidshorisonten, avhoppsfrekvensen, subgrupper, livskvalitetsvikterna och fördelningen av CKD stadier vid baslinjen. I företagets känslighetsanalyser var den högsta kostnaden per vunnet QALY 143 864 kronor. Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Forxiga var dominant med en förkortad tidshorisont och när patientens ålder höjdes till 80 år.

TLV:s diskussion

Det antagande som har störst påverkan på resultatet är att patienter som behandlas med Forxiga stannar i de tidiga CKD stadierna längre än patienter som behandlas med inget tillägg till standardbehandling. Att fördröja tiden till en försämrad CKD leder till förbättrad överlevnad, men den förlängda överlevnaden bidrar även till högre sjukvårdskostnader i CKD 2 till CKD 4. En ytterligare effekt av att fördröja tiden till försämrad CKD är att de stora kostnaderna för dialys förhindras eller förskjuts.

4.2 TLV:s analyser

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser där enskilda parametrar varieras för att illustrera vilka parametrar som har störst betydelse för resultatet. I sina känslighetsanalyser utgår TLV från företagets grundscenario.

4.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser för att testa modellens känslighet för de värden och antaganden som företaget har använt sig av i sitt grundscenario. Dessa redovisas i tabell 14 nedan. Känslighetsanalyserna utfördes genom att ändra en parameter i taget allt annat lika.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Fördelning vid baslinje (andel av patienter)	CKD1- 100%	111 004 kr	0,74	150 679 kr
	CKD1-50%, CKD2-50%	92 616 kr	0,76	122 568 kr
	CKD 4 - 50%, CKD 5-50%	-24 609 kr	1,08	Dominant

Mortalitet	20 % mindre skillnad i HR jmf med grundscenariot (HR=0,83)	-30 246 kr	0,55	Dominant
	Ingen skillnad mellan armarna	-119 951 kr	0,24	Dominant
Risk för sjukhusinläggning pga akut njurskada	20 % mindre skillnad i IRR jmf med grundscenariot (IRR=0,88)	60 815 kr	0,84	72 063 kr
	Ingen skillnad mellan armarna	61 512 kr	0,84	72 902 kr
Risk för sjukhusinläggning pga hjärtsvikt	20 % mindre skillnad i IRR jmf med grundscenariot (IRR=0,63)	60 304 kr	0,84	71 445 kr
	Ingen skillnad mellan armarna	61 551 kr	0,84	72 937 kr
Livskvalitetsvikter	CKD 1=CKD 2=0,77 CKD 3a=98% av CKD 1 CKD 3b=96% av CKD 1 CKD 4=94% av CKD 1 CKD 5=92% av CKD 1	59 951 kr	0,81	73 618 kr
Kostnad för Forxiga	Dubbel så högt (2x5 mg tabletter)	97 236 kr	0,84	115 193 kr

Som framgår av tabell 14 ökar kostnaden per vunnet QALY när Forxiga används för behandling av en friskare patientkohort än i grundscenariot. En förklaring till detta är att både läkemedels- och sjukvårdskostnaderna ökar med en friskare patientkohort eftersom patienten stannar längre i CKD stadierna. Behandling med Forxiga blir däremot dominant om patienten befinner sig i senare CKD stadier och undviker sjukvårdskostnaderna i de tidiga CKD stadierna.

Kostnaden per vunnet QALY minskar och blir till och med dominant vid ett scenario där mortalitetsrisken är samma i båda behandlingsarmarna. Med samma livslängd har patienter som behandlas med Forxiga en längre tid i CKD stadierna som föregår njurersättande behandling än patienten i jämförelsearmen, vilket leder till en stor minskning i dialyskostnad.

Kostnaden per vunnet QALY ökar med ökad risk för övergående händelser i Forxiga armen men överstiger inte 73 000 kronor.

TLV har även testat modellens känslighet för ett större avdrag av livskvalitetsvikter vid CKD progression än i grundscenariot. Kostnaden per vunnet QALY ökade till knappt 74 000 kronor.

Vid ett scenario där patienten tar två 5 mg Forxiga tabletter per dag i stället för en 10 mg tablett ökade kostnaden till 115 000 kronor per vunnet QALY.

För att testa modellens känslighet för extrema värden har TLV likställt övergångssannolikheterna i båda behandlingsarmarna. Detta innebär att behandling med Forxiga ger upphov till en minskad mortalitet och risk för övergående händelser men ingen skillnad i sjukdomsprogression. Enligt detta extrema scenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 422 000 kronor.

TLV:s känslighetsanalyser indikerar att behandling med Forxiga kan variera från att vara kostnadsbesparande till en kostnad per vunnet QALY som uppgår till omkring 150 000 kronor.

4.2.2 Osäkerhet i resultaten

TLV och företaget har utfört flera känslighetsanalyser för att visa hur osäkerheter påverkar resultatet, exempelvis för patienter med mildare former av kronisk njursjukdom och olika antaganden om mortalitet. Alla dessa känslighetsanalyser visar att kostnaden är rimlig även när ytterlighetsvärden antas. Över lag visar känslighetsanalyserna en relativt liten skillnad i resultatet, vilket tyder på att resultatet av modellen är robust.

Inga patienter i CKD stadie 1 vid behandlingsstart inkluderades i studien, varför klinisk effekt inte är visad för denna patientgrupp. TLV bedömer dock att andelen patienter i CKD stadie 1 som behandlas i klinisk praxis kommer att vara relativt liten och denna osäkerhet påverkar därmed inte förslaget till beslut.

För CKD stadie 2 till 5 är marginalen till att kostnaden ska vara rimlig i förhållande till nyttan god, trots att samtliga patienter i studien har haft albuminuri medan inte alla patienter i klinisk praxis har det. Detta stöds av känslighetsanalyser som visar att kostnaden för behandling är rimlig även för patienter som har en mildare form av sjukdom (CKD stadie 1-2).

TLV finner även en viss osäkerhet avseende behandlingseffekten efter avbruten behandling. Företaget antar att patienter som avbryter behandling med Forxiga övergår till samma mortalitetsrisk och övergångssannolikheter som patienter som endast fått standardbehandling. Det finns dock ingen klinisk evidens om effekten efter avbruten behandling. Det går inte att modelltekniskt justera antagandet om klinisk effekt i form av snabbare eller långsammare sjukdomsprogression efter avslutad behandling och osäkerheten kvarstår i samtliga analyser.

Företaget har inte lämnat in något underlag för patienter som inte får RAAS-blockad, utom ett fåtal patienter i den kliniska studien som hade provat behandling med RAAS och inte tolererat den. Kliniska resultat från denna subgrupp är inte särredovisade. TLV kan därmed inte bedöma nyttan av behandling med Forxiga för patienter som inte får samtidig behandling med RAAS-blockad.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget anger att drygt [-----] patienter kan komma att behandlas med Forxiga för njursjukdom år fem (2026) och räknar med en förväntad fullskalig försäljning på cirka [-----].

Skattningen baseras på en [-----]

-----].

Företagets skattning av den förväntade fullskaliga försäljningen baseras på antagande att drygt [-----] patienter behandlas med Forxiga år fem och att [-----].

TLV:s diskussion

Hur kostnaderna för Forxiga kommer att falla ut över tid beror framför allt på hur många njursjukdomspatienter som behandlas. TLV finner att företagets skattning av antal patienter och prognos för budgetpåverkan har en viss osäkerhet i och med att företaget gör ett antagande att [-----].

Enligt TLV:s inhämtade statistik från Concise har förskrivningen av Forxiga ökat de senaste åren. År 2016 uppgick försäljningen till cirka 36 miljoner medan motsvarande siffra år 2021 är cirka 71 miljoner. 5 mg tabletter motsvarade en procent av Forxigas försäljning 2019 och sju procent 2021. Statistiken inkluderar försäljning av Forxiga för behandling av andra indikationer än vad som föreliggande beslutsunderlag utvärderar, TLV konstaterar emellertid att förskrivning av Forxiga i klinisk verklighet ökar för både 5 och 10 mg tabletter.

TLV:s bedömning: Företaget uppskattar att cirka [-----] njursjukdomspatienter kommer att behandlas med Forxiga om fem år. TLV bedömer att fler patienter kan bli aktuella för behandling med Forxiga under förutsättning att det inte kommer ett nytt läkemedel som kan ersätta Forxiga för njursjukdomspatienter. Forxiga kommer att utgöra en ny marknad.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har skattat kostnaden per vunnet QALY för Forxiga i tillägg till standardbehandling jämfört mot inget tillägg till standardbehandling hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom. Enligt företagets grundscenario är kostnaden per vunnet QALY för behandling med Forxiga cirka 71 000 kronor.

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser där enskilda parametrar varieras för att illustrera vilka parametrar som har störst betydelse för resultatet. I sina känslighetsanalyser utgår TLV från företagets grundscenario. TLV:s känslighetsanalyser visar att det som framför allt driver resultatet i modellen är att njursjukdomen försämras i en långsammare takt vid behandling med Forxiga. Detta påverkar i sin tur både patienternas livskvalitet, risk för kardiovaskulära händelser och mortalitet, men även kostnaderna som ökar då patienterna stannar längre i de tidiga sjukdomsstadierna och lever längre.

Resultatet av känslighetsanalyserna indikerar att behandling med Forxiga kan variera från att vara kostnadsbesparande till en kostnad per vunnet QALY som uppgår till omkring 150 000 kronor. Alla dessa känslighetsanalyser visar att kostnaden är rimlig även när ytterlighetsvärden antas. Över lag visar känslighetsanalyserna en relativt liten skillnad i resultatet, vilket visar att resultatet av modellen är robust.

TLV bedömer att patienter i svensk klinisk vardag kommer att ha en något mildare sjukdom i genomsnitt jämfört med patienterna i den hälsoekonomiska analysen. Känslighetsanalyser på patienter med enbart mildare former av sjukdom visar dock att kostnaden är rimlig även för patienter som har mildare form av sjukdom än i företagets grundscenario, vilket stöder att kostnaden för behandling med Forxiga i svensk klinisk praxis är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i fråga om att kostnaden för behandling med Forxiga är rimlig vid jämförelse mot inget tillägg till standardbehandling är liten.

[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Sammanvägning

Forxiga finns i styrkorna 5 och 10 mg och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av typ 2-diabetes och kronisk symtomatisk hjärtsvikt med subventionsbegränsning. Forxiga godkändes den 5 augusti 2021 även för behandling av vuxna med kronisk njursjukdom och företaget ansöker nu om att Forxiga ska vara subventionerat även för denna indikation.

Det verksamma ämnet i Forxiga är dapagliflozin vilket är en så kallad SGLT2-hämmare. Hämmning av proteinet SGLT-2 har flera njurskyddande funktioner, bland annat ökar urinutsöndringen vilket leder till minskat tryck i njurarnas kapillärer och minskad volymbelastning i njuren.

Forxiga är det första godkända läkemedlet avsett för att behandla kronisk njursjukdom vars verksamma substans är en SGLT-2-hämmare. TLV bedömer att det inte finns någon annan tillgänglig behandling som har motsvarande kliniska effekt. TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. Dagens standardbehandling består av behandling för patientens bakomliggande sjukdom, exempelvis högt blodtryck och diabetes, samt för de flesta patienter behandling med så kallad RAAS-blockad.

Samtliga patienter i den pivotala kliniska studien behandlades med Forxiga eller placebo i tillägg till behandling med RAAS-blockad. Studien visade att behandling med Forxiga minskar takten för försämring i kronisk njursjukdom samt mortaliteten oavsett orsak. TLV bedömer att patienterna i den pivotala kliniska studien i genomsnitt hade en längre fortskriden njursjukdom än patienter i svensk klinisk praxis. Minskad mortalitet och minskad takt i försämring av njursjukdom vid behandling med Forxiga jämfört med placebo visades även på en subgrupp av patienter med mildare sjukdom, vilket gör att TLV bedömer att resultaten är relevanta för svenska patienter.

Kostnaden för behandling med Forxiga är cirka 14-15 kronor per patient och dag i företagens hälsoekonomiska analys.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell baserad på den pivotala kliniska studien. Behandling med Forxiga i tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom. RAAS-blockad utgjorde standardbehandling för samtliga patienter.

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 71 000 kronor.

TLV har utfört känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när osäkra parametrar varierar. TLV:s analyser visar att det som framför allt driver resultatet är att njursjukdomen försämras i en långsammare takt vid behandling med Forxiga. Detta påverkar i sin tur både patienternas livskvalitet, risk för kardiovaskulära händelser och mortalitet, men även kostnaderna, som ökar då patienterna stannar längre i tidigare stadier av njursjukdom och lever längre.

Enligt TLV:s känslighetsanalyser kan behandling med Forxiga variera från att vara kostnadsbesparande till att ha en kostnad per vunnet QALY som uppgår till omkring 150 000 kronor. Detta inkluderar känslighetsanalyser på en patientpopulation som har en mildare njursjukdom i genomsnitt än i den pivotala kliniska studien.

TLV bedömer att kostnaden för behandling med Forxiga av patienter med kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig, är rimlig.

TLV kan inte bedöma nyttan av behandling med dapagliflozin för patienter som inte får samtidig behandling med RAAS-blockad på grund av att kliniskt underlag saknas för denna patientgrupp.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig.

8 Referenser

- [1] Nationellt programområde (NPO) för njur – och urinvägssjukdomar, Sveriges regioner, "Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom," 2021-05-10 2021. [Online]. Available: <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/vardprogramochvardforlopp>
- [2] G. Bandak *et al.*, "Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project," *J Am Heart Assoc*, vol. 6, no. 7, Jul 19 2017, doi: 10.1161/JAHA.116.005428.
- [3] H. J. L. Heerspink *et al.*, "Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease," *N Engl J Med*, vol. 383, no. 15, pp. 1436-1446, Oct 8 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [4] Sugrue DM, Ward T, Rai S, et al. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(12):1451-68.
- [5] van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*. 2012;15(5):708-15.
- [6] Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Medical Care*. 1997;35(11):1095-108
- [7] [-----

-----]
- [8] [-----
-----]
- [9] [-----
-----]
- [10] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Oct 19;16(1):204.
- [11] Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, Elinder CG, Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2016 Oct 7;6(10). doi: 10.1136/bmjopen-2016-012062. PMID: 27855091; PMCID: PMC5073563.
- [12] Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, Selvig K, Lundberg J. Real-world costs of autosomal dominant polycystic kidney disease in the Nordics. *BMC Health Serv Res*. 2017 Aug 15;17(1):560. doi: 10.1186/s12913-017-2513-8. PMID: 28806944; PMCID: PMC5556351.
- [13] El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane WF, Flack JM; Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005 Apr;67(4):1483-8. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00226.x. PMID: 15780101.
- [14] von Zur-Mühlen B, Wintzell V, Levine A, Rosenlund M, Kilany S, Nordling S, Wadström J. Healthcare Resource Use, Cost, and Sick Leave Following Kidney Transplantation in Sweden: A Population-Based, 5-Year, Retrospective Study of Outcomes: COIN. *Ann Transplant*. 2018 Dec 14;23:852-866. doi: 10.12659/AOT.911843. PMID: 30546003; PMCID: PMC6302995.
- [15] Gasparini *et al.* Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare, *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 2086–2094
- [16] Socialstyrelsen, Sverige. NordDRG 2021. Prospektiva vikter för slutenvårds- och öppenvårdsgrupper i somatik. (2020). Link: <https://www.socialstyrelsen.se/utveckla-verksamhet/e-halsa/klassificering-och-koder/drg/viktlistor/>
- [17] SKR, Sverige. KPP Specialiserad somatisk vård. (2020).

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.