

Datum
2023-03-23

Vår beteckning
2918/2022

SÖKANDE

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Företrädare: Sara Engstrand

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 24 mars 2023 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Verquvo	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 14 tabletter	073801	404,59	458,93
Verquvo	Filmdragerad tablett	2,5 mg	Blister, 100 tabletter	414890	2890,90	2994,97
Verquvo	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 14 tabletter	392044	404,59	458,93
Verquvo	Filmdragerad tablett	5 mg	Blister, 100 tabletter	592720	2890,90	2994,97
Verquvo	Filmdragerad tablett	10 mg	Blister, 14 tabletter	541320	404,59	458,93
Verquvo	Filmdragerad tablett	10 mg	Blister, 98 tabletter	558616	2832,10	2934,99
Verquvo	Filmdragerad tablett	10 mg	Blister, 100 tabletter	535125	2890,90	2994,97

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter som har en basbehandling, för vilka en SGLT2-hämmare inte är lämplig.

Villkor

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

2918/2022

ANSÖKAN

Bayer AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget ansöker i första hand om en förmånsbegränsning till patienter som redan behandlas med basbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer (förstahandsbegäran) och i andra hand förmånsbegränsning till de patienter som dessutom inte är aktuella för behandling med SGLT2-hämmare (andrahandsbegäran).

UTREDNING I ÄRENDET

Vid hjärtsvikt förmår hjärtat inte pumpa tillräckligt med blod ut i kroppen. Tillståndet kan ha olika bakomliggande orsaker men utvecklas oftast gradvis och kan ha funnits länge innan tydliga symtom uppkommer. Det finns även situationer där hjärtsvikt uppkommer akut, som efter en hjärtinfarkt.

Akut hjärtsvikt definieras brett som en debut av ovan angivna nya eller förvärrade tecken och symtom. Detta paraplybegrepp omfattar patienter som för första gången uppvisar typiska symtom och tecken på hjärtsvikt, vilket gäller den stora majoriteten av patienter med akut hjärtsvikt. Det omfattar även de patienter som har förvärrat sin redan existerande hjärtmuskelsjukdom, kallad (akut) dekompenserad hjärtsvikt.

Verquvo är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion hos vuxna patienter med stabil hjärtsvikt efter en nyligen genomgången försämring (dekompenserad hjärtsvikt) som krävt intravenös behandling.

Den verksamma substansen i Verquvo är verciguat. Vericiguat stimulerar enzymet lösligt guanylatcyklas (sGC) som syntetiserar cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Ökande nivåer av cGMP leder till avslappning av glatt muskulatur och kärlvidgning, vilket förbättrar hjärtfunktionen.

Den europeiska kardiologföreningen (European Society of Cardiology, ESC) uppdaterade i augusti 2021 sina riktlinjer för diagnos och behandling av akut och kronisk hjärtsvikt. Riktlinjerna anger att triaden angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARNi), betablockerare och mineralokortikoidreceptorantagonist (MRA) utgör bas för behandling av hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. ARNi rekommenderas primärt som ersättning för ACE-hämmare hos patienter med kvarstående symtom trots optimerad behandling med ACE-hämmare, betablockerare och MRA, men kan också övervägas som förstahandsval i stället för ACE-hämmare. Behandling med angiotensinreceptor II-blockerare (ARB) är aktuell för patienter som inte tolererar ACE-hämmare eller ARNi. Vidare rekommenderas natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare till samtliga patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion som redan behandlas med ACE-hämmare eller ARNi, betablockerare och MRA, oavsett diabetesstatus.

Hjärtsvikt kan, enligt New York Heart Association (NYHA), delas in i fyra funktionsklasser utifrån hur svåra symtom en patient har vid fysisk aktivitet. Hjärtsvikt utan symtom klassas som NYHA klass I och hjärtsvikt med symtom som NYHA klass II-IV. Hjärtsvikt brukar också delas in i olika typer baserat på i vilken utsträckning hjärtats pumpförmåga (ejektionsfraktion) är nedsatt. Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF) motsvarar en ejektionsfraktion på 40 procent eller lägre. Enligt ESC kan vericiguat övervägas till

2918/2022

patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass II-IV som genomgått en försämringsepisod trots behandling med ACE-hämmare eller ARNi, betablockerare och MRA för att minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

Sveriges läkemedelskommittéer (LOK) utkom, i samråd med nationellt programområde för hjärt- och kärlsjukdomar, med behandlingsrekommendationer för kronisk hjärtsvikt i januari 2022. Vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion rekommenderar LOK i första hand basbehandling med SGLT2-hämmare, betablockerare, ACE-hämmare och MRA. Det finns ingen rekommenderad turordning i vilken läkemedlen ska sättas in, utan prioritering får ske utifrån samsjukligheter och vitalparametrar. Vid intolerans kan ACE-hämmare bytas mot ARB. Om patienten har kvarstående symtom trots basbehandling i övrigt kan ACE-hämmare eller ARB bytas mot ARNi, men LOK rekommenderar inte ARNi som rutinmässig förstahandsbehandling. Behandlingsrekommendationerna från LOK nämner inte vericiguat.

Företaget anser att Verquvo inte kommer att ersätta något behandlingsalternativ, utan är att betrakta som ett tillägg till basbehandling av hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion i enlighet med de europeiska behandlingsriktlinjerna.

Verquvo har studerats i fas III-studien VICTORIA, vars syfte var att utvärdera effekt och säkerhet för vericiguat som tillägg till basbehandling bland patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion som nyligen genomgått en försämring av sin hjärtsvikt. Basbehandling i studien utgjordes av ACE-hämmare, ARB eller ARNi i kombination med betablockerare och MRA. SGLT2-hämmare användes av 2,7 procent av studiedeltagarna.

Företaget har även kommit in med två ad hoc-analyser av VICTORIA-studien. Analyserna avser de subgrupper av studiedeltagare som behandlades (n=135 eller 2,7 %) respektive inte behandlades (n=4915 eller 97,3 %) med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen.

Företaget ansöker om priset 2 934,99 kronor (AUP) per förpackning med 98 tabletter 10mg/tablett för Verquvo. Verquvo finns i flera förpackningsstorlekar (14 tabletter, 98 tabletter och 100 tabletter) och i flera styrkor per tablett (2,5 mg, 5 mg och 10 mg). Företaget antar att patienter doseras med den enligt produktresumén rekommenderade måldosen för underhållsdosering motsvarande 10 mg dagligen. Med denna dosering uppgår läkemedelskostnaden till 29,95 kronor (AUP) per dag och 10 931 kronor (AUP) per år.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell för att utvärdera om Verquvos kostnad är rimlig. Företaget utvärderar båda de ansökta förmånsbegränsningarna i samma modell. Modelleringarna baseras på data från VICTORIA-studien.

Förstahandsbegäran baseras enbart på resultat från den del av populationen som behandlas med SGLT2-hämmare. I företagets grundscenario vinner patienter i behandlingsarmen cirka 0,96 kvalitetsjusterade levnadsår till en högre kostnad än motsvarande cirka 82 000 kronor jämfört med jämförelsealternativet. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår skattas till cirka 86 000 kronor.

För att analysera andrahandsbegäran väger företaget ihop skillnaden i kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår för två patientgrupper: patienter med Entresto och patienter utan vare sig SGLT2-hämmare eller Entresto. Detta resulterar i en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter utan SGLT2-hämmare. I företagets grundscenario vinner patienter i behandlingsarmen 0,43 kvalitetsjusterade levnadsår till en högre kostnad

2918/2022

motsvarande cirka 79 000 kronor jämfört med jämförelsealternativet. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår skattas till cirka 181 000 kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Relevant jämförelsealternativ avseende förstahandsbegränsningen bedömer TLV är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare, MRA och SGLT2-hämmare. Detta avser patienter inom indikationen, begränsad till de som redan behandlas med basbehandling.

Relevant jämförelsealternativ avseende andrahandsbegränsningen bedömer TLV är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare och MRA. Detta avser patienter inom indikationen, begränsad till de som redan behandlas med

2918/2022

basbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer men som inte är aktuella för behandling med SGLT2-hämmare.

Bedömningarna avseende jämförelsealternativen görs mot bakgrund av nu gällande behandlingsriktlinjer och med stöd av anlitad klinisk expert.

TLV bedömer att svårighetsgraden för dekompenenserad symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion är hög. Tillståndet har stor inverkan på livskvalitet och kännetecknas av hög risk för ytterligare sjukhusinläggningar och död, trots rekommenderad basbehandling.

TLV bedömer, i likhet med EMA, att Verquvo har signifikant bättre effekt än placebo, i en patientpopulation som inte får SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen. TLV konstaterar att patienterna i VICTORIA-studien inte har basbehandling enligt aktuella svenska behandlingsrekommendationer.

För att utvärdera den kliniska effekten för patienter med SGLT2-hämmare (förstahandsbegäran) har företaget kommit in med en subgruppsanalys. Denna subgruppsanalys har inte statistisk styrka att visa skillnader i det primära utfallsmåttet mellan behandlingsarmen och placeboarmen. TLV bedömer därför att företaget inte har visat att effekten av Verquvo, avseende risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död, inte påverkas av SGLT2-hämmare. Modelleringen av denna population saknar därför stöd. Företaget har därmed inte visat att kostnaden för Verquvo är rimlig för patienter som har behandlats med SGLT2-hämmare.

TLV har identifierat ett antal osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys avseende patienter utan SGLT2-hämmare (företagets andrahandsbegäran). De största osäkerheterna rör mortaliteten och hur stor överlevnadsvinst Verquvo ger. För att hantera dessa osäkerheter har TLV kortat tidshorisonten och använt mer konservativa hasardkvoter som det finns statistiskt signifikant underlag för i VICTORIA-studien.

I TLV:s grundscenario för patienter utan SGLT2-hämmare vinner patienter i behandlingsarmen 0,16 kvalitetsjusterade levnadsår och kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 382 000 kronor jämfört med jämförelsealternativet. TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när olika antaganden varieras.

En sammanvägd bedömning av resultaten visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ligger i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset med den förmånsbegränsning som företaget har ansökt om i andra hand. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som har en basbehandling, för vilka en SGLT2-hämmare inte är lämplig. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Se nedan hur man överklagar.

2918/2022

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Gerd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschef Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälvemark Sporrang, intressepolitisk chef Eva-Maria Dufva. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Andreas Böhlin. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Levin och medicinske utredaren Stefan Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Andreas Böhlin

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.