

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Verquvo (vericiguat)

Utvärderad indikation

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

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Verquvo
Aktiv substans	Vericiguat
ATC-kod	Co1DX22
Beredningsform	Tablett
Företag	Bayer AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-03-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Stabil hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion efter en nyligen genomgången försämring (dekompenserad hjärtsvikt) som krävt intravenös behandling
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, beta-blockerare, MRA och SGLT2-hämmare (förstahandsbegränsningen). Inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare och MRA (andrahandsbegränsningen).
Antal patienter i Sverige	Antalet patienter som har indikation och ges rekommenderad basbehandling för Verquvo uppskattas till cirka [-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Total försäljning år 2022 uppgick till 319 miljoner kronor varav Entresto: ca 253 miljoner kronor Spironolakton: ca 32 miljoner kronor Eplerenon: ca 34 miljoner kronor

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Verquvo	2,5 mg	14 st	404,59	458,93
Verquvo	2,5 mg	100 st	2890,90	2994,97
Verquvo	5 mg	14 st	404,59	458,93
Verquvo	5 mg	100 st	2890,90	2994,97
Verquvo	10 mg	14 st	404,59	458,93
Verquvo	10 mg	98 st	2832,10	2934,99
Verquvo	10 mg	100 st	2890,90	2994,97

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Andreas Böhlin (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Peter Vasko, överläkare och kardiolog. 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: 2918/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, 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 för patienter som har en basbehandling, för vilka en SGLT2-hämmare inte är lämplig.

Villkorstext

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

- 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 till exempel efter en hjärtinfarkt.
- Verquvo (vericiguat) är avsett för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF) hos vuxna patienter med stabil hjärtsvikt efter en nyligen genomgången försämring (dekompenenserad hjärtsvikt) som krävt intravenös behandling.
- Vericiguat stimulerar enzymet lösligt guanylatcyklas (sGC) som syntetiserar cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Ökande nivåer av cGMP leder till avslappning av glatt muskulatur och kärlvidgning, vilket kan ge en förbättrad hjärtfunktion.
- Företaget ansöker i första hand om en förmånsbegränsning till patienter som redan behandlas med bakgrundsbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer och i andra hand förmånsbegränsning till de patienter som dessutom inte är aktuella för behandling med natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för dekompenenserad symtomatisk kronisk HFrEF är hög. Tillståndet har stor inverkan på livskvalitet och kännetecknas av hög risk för ytterligare sjukhusinläggningar och död trots rekommenderad basbehandling.
- Förstahandsbegränsningen
TLV bedömer att för patienter inom indikationen, begränsad till de som redan behandlas med bakgrundsbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer (förstahandsbegränsningen), är inget tillägg till basbehandling med angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare/angiotensinreceptor II-blockerare (ARB)/angiotensinreceptorblockerare (ARNi), betablockerare, mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA) och SGLT2-hämmare relevant jämförelsealternativ.
- Andrahandsbegränsningen
TLV bedömer att för patienter inom indikationen, begränsad till de som redan behandlas med bakgrundsbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer men som inte är aktuella för behandling med SGLT2-hämmare, är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare och MRA relevant jämförelsealternativ.
- 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.
Subgruppsanalysen bland de patienter som behandlades med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen hade inte statistisk styrka att visa skillnader i det primära utfallsmåttet mellan behandlingsarmen och placeboarmen. TLV bedömer därmed att företaget inte har visat att effekten av Verquvo avseende risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död, inte modifieras av SGLT2-hämmare.

- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell för att utvärdera om Verquvos kostnad är rimlig. Företagets analys gällande förstahandsbegränsningen (patienter som behandlas med SGLT2-hämmare) baseras på resultat från den del av populationen som behandlas med SGLT2-hämmare. För att analysera andrahandsbegränsningen (de patienterna som inte behandlades med SGLT2-hämmare) väger företaget ihop resultaten för patienter som inte erhöLL SGLT2-hämmare eller Entresto och patienter som alla erhöLL Entresto.
- Avseende förstahandsbegränsningen bedömer TLV att modelleringen av denna population saknar stöd. Företaget har således inte visat att kostnaden för Verquvo är rimlig för patienter som har behandlats med SGLT2-hämmare.
- Ansökt pris är 2 934,99 kronor (AUP) för en förpackning med 98 tabletter 10 mg/tablett. 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). Det ansökta AIP per tablett är lika oavsett förpackning med en decimals avrundning. 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.
- I företagets grundscenario för de patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare (andrahandsbegränsningen) vinner patienten 0,43 kvalitetsjusterade levnadsår till en högre kostnad motsvarande cirka 79 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 181 000 kronor.
- TLV har identifierat att den största osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mortaliteten och hur stor överlevnadsvinst Verquvo ger. För att hantera denna osäkerhet kortar TLV tidshorisonten och använder mer konservativa hazardkvoter som det finns statistiskt signifikant underlag för i VICTORIA-studien.
- Enligt TLV:s grundscenario vinner patienter 0,16 kvalitetsjusterade levnadsår och den inkrementella kostnaden uppgår till cirka 61 000 kronor. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till ca 382 000 kronor när Verquvo jämförs med "inget tillägg till basbehandling utan SGLT2" (andrahandsbegränsningen). TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när olika antaganden varierar. En sammanvägd bedömning av resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY ligger i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med hög svårighetsgrad.
- Sammantaget bedömer att det kvarstår medelhög osäkerhet i precisionen av skattningen av kostnad per vunnet QALY. TLV bedömer däremot att osäkerheten kring bedömningen om Verquvo har en rimlig kostnad för patienter som inte behandlas med SGLT-2 hämmare är låg.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning. Verquvo subventioneras för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion hos vuxna patienter med stabil hjärtsvikt efter en nyligen genomgången försämring (dekompenenserad hjärtsvikt) som krävt intravenös behandling. Subventioneras endast för patienter som har en basbehandling, för vilka en SGLT2-hämmare inte är lämplig.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	10
3.1	Effektmått	11
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	24
4.1	Företagets grundscenario.....	24
4.2	TLV:s grundscenario	27
4.3	Budgetpåverkan.....	29
4.4	Samlad bedömning av resultaten	29
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	30
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	30
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	30
6	Regler och praxis.....	31
6.1	Den etiska plattformen	31
6.2	Författningstext m.m.	31
7	Sammanvägning.....	31
8	Referenser.....	33
	Bilagor	35
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	35

1 Bakgrund

Bayer AB har tidigare ansökt om generell subvention för Verquvo (dnr 3238/2021). Ansökan avslogs eftersom TLV bedömde att nyttan av Verquvo för den ansökta patientpopulationen inte kunde beräknas enbart baserat på den kliniska studie (VICTORIA) och det hälsoekonomiska underlag som företaget inkom med.

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

2 Medicinskt underlag

2.1 Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion

Vid hjärtsvikt orkar hjärtat inte pumpa ut tillräckligt med blod i kroppen [1]. Det är ett kliniskt syndrom, ofta kopplat till annan hjärtsjukdom såsom kärlkramp eller hjärtinfarkt, karaktäriseras av en samling symtom (andfåddhet, andnöd, vätskeansamling/ödem) och tecken (förhöjt halsvenöst tryck, lungstockning). Som ofta orsakas av en strukturell och/eller funktionell hjärtavvikelse, vilket resulterar i minskad hjärtminutvolym och/eller förhöjt intrakardiellt tryck. I många fall håller sig symtomen på en stabil nivå under en ganska lång tid (månader eller år) innan det försämras. I vissa fall blir svårighetsgraden och symtomen gradvis värre med tiden. Tillståndet är ofta potentiellt livshotande, kräver sjukhusvistelse och innebär omfattande konsekvenser inte bara när det gäller dödlighet och sjuklighet för drabbade individer, utan även för den infrastruktur som krävs för att ge vård till dessa patienter [2].

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 och även, vilket gäller den stora majoriteten av patienter med akut hjärtsvikt, de som har förvärrat sin redan existerande kardiomyopati, kallad (akut) dekompen-serad hjärtsvikt. Hjärtsvikt kan också utvecklas akut efter till exempel en ny hjärtinfarkt, hjärtrytmrubbningar eller en lunginfektion. Insättning och uppföljning av behandling vid hjärtsvikt förutsätter regelbundna kontakter, vilka blir täta initialt och vid försämring [1, 3].

Diuretika minskar symtom vid behandling av hjärtsvikt och tycks minska risken för död och försämring i hjärtsvikt och målet med diuretikabehandlingen är att uppnå och bibehålla euvo-lemi (natrium- och vattenbalans) med lägsta möjliga dos. Diuretikadosen behöver anpassas över tid. Till exempel kan försämrad hjärt- eller njurfunktion kräva ökad dos för att nå tera-peutisk effekt, medan hypovolemi kräver dossänkning eller behandlingsuppehåll [4] [5]. Intra-venös diuretika är att föredra för en äldre patientpopulation och ineliggande patienter bör inte skrivas ut till hemmet med i.v. diuretika [6].

Hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd som oftast kräver livslång behandling. Cirka två procent av den svenska befolkningen, motsvarande 200 000 personer, beräknas leva med symtom på hjärtsvikt [7]. Bland personer över 80 år är förekomsten cirka tio procent [1]. Varje år dör fler än 3000 personer i Sverige av hjärtsvikt [7]. En svensk studie undersökte femårsöverlevnaden bland patienter med nydebuterad hjärtsvikt och som registrerats i det nationella patientregistret (NPR) med eller utan samtidig registrering i RikSvikt. För patienter som vårdats inom slutenvården vid första vårdtillfället för hjärtsvikt och med registreringar i båda registren var femårsöverlevnaden 48 procent. Motsvarande siffra för patienter med registrering enbart i NPR var 32 procent [8].

Hjärtsvikt kan delas in i tre typer baserat på i vilken utsträckning hjärtats pumpförmåga (ejektionsfraktion) är nedsatt. Hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (HFpEF) motsvarar en

ejektionsfraktion på 50 procent eller mer. Hjärtsvikt med lätt nedsatt ejektionsfraktion (HFmrEF) kännetecknas av en ejektionsfraktion på mellan 41 och 49 procent, medan hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF) kännetecknas av en ejektionsfraktion på 40 procent eller lägre [5]. Cirka hälften av alla patienter med hjärtsvikt beräknas ha HFrEF [9] [10]. Detta återspeglas också i det nationella kvalitetsregistret för hjärtsvikt, RiksSvikts, årsrapport från 2021. Av de nytillkomna patienterna under året hade 54 procent HFrEF vid indexregistreringen i RiksSvikt [11].

Hjärtsvikt kan också, enligt New York Heart Association (NYHA) delas in i fyra funktionsklasser utifrån hur svåra symtom en patient har vid fysisk aktivitet, se Tabell 1 [12].

Tabell 1 Definition av New York Heart Associations funktionsklasser

NYHA-klass	Definition
I	Ingen begränsning i aktivitetsgrad. Vanlig fysisk aktivitet ger ingen onormal trötthet, hjärtklappning eller andfåddhet.
II	Lätt begränsning i fysisk aktivitet. Inga besvär i vila. Vanlig fysisk aktivitet ger betydande symptom (trötthet, hjärtklappning och/eller andfåddhet).
III	Betydande begränsning i fysisk aktivitet. Inga besvär i vila. Även lätt fysisk aktivitet ger betydande symptom.
IV	Oförmögen att vara fysiskt aktiv utan besvär. Symtom på hjärtsvikt i vila. Vid minsta aktivitet ökar besvären.

Långvarig och svår hjärtsvikt påverkar även andra organ än hjärtat, bland annat hjärnans och skelettmuskulaturens funktioner med ökad trötthet och nedsatt livskvalitet som följd. Även andra organfunktioner, såsom njurfunktionen, påverkas av hjärtsvikt. Upprepat behov av sjukhusvård är vanligt [1].

2.2 Läkemedlet

Verquvo innehåller den aktiva substansen vericiguat och finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. Läkemedlet godkändes i Europa via den centrala Europeiska proceduren den 16 juli 2021.

2.2.1 Indikation

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

2.2.2 Verkningsmekanism

Verquvo stimulerar lösligt guanylatecyklas (sGC) och ökar nivåerna av intracellulärt guanosinmonofosfat (cGMP), vilket kan förbättra både vaskulär och hjärtmuskelfunktion. Detta mot bakgrund att hjärtsvikt är associerat med låg kväveoxid-biotillgänglighet, minskad sGC-aktivitet och minskad cGMP-syntes, vilket leder till vaskulär dysfunktion och hjärtmuskeldysfunktion.

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad startdos är 2,5 mg vericiguat en gång dagligen. Dosen ska dubbleras ungefär varannan vecka upp till måldosen för underhållsbehandling på 10 mg en gång dagligen.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Europeiska kardiologföreningen (European Society of Cardiology, ESC) publicerade i augusti 2021 uppdaterade riktlinjer för diagnos och behandling av akut och kronisk hjärtsvikt. Dessa

anger ACE-hämmare¹/ARNi², betablockerare och MRA³ som grundstenar i behandlingen av HFrEF [5]. 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 ARB⁴ är aktuell för patienter som inte tolererar ACE-hämmare eller ARNi. Vidare rekommenderar de uppdaterade riktlinjerna SGLT2-hämmare⁵ till alla patienter med HFrEF som redan behandlas med ACE-hämmare/ARNi, betablockerare och MRA, oavsett diabetesstatus. Följaktligen utgörs basbehandlingen vid HFrEF av kvadruppelbehandling med ACE-hämmare/ARNi/ARB, betablockerare, MRA och SGLT2-hämmare. Samtliga nämnda läkemedelsgrupper har visat sig minska risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och död.

Enligt ESC kan vericiguat övervägas till en selekterad grupp patienter för att minska risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och hjärt-kärlrelaterad död. Denna grupp utgörs av patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass II-IV som genomgått en försämringsepisod trots behandling med ACE-hämmare/ARNi, betablockerare och MRA.

Efter ESC:s uppdaterade riktlinjer utkom nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer (LOK), i samråd med nationellt programområde för hjärt- och kärlsjukdomar, med behandlingsrekommendationer för kronisk hjärtsvikt (januari 2022). Vid HFrEF rekommenderar LOK i första hand basbehandling med SGLT2-hämmare, betablockerare, ACE-hämmare och MRA. Basbehandling med de fyra läkemedelsgrupperna bör påbörjas så snart som möjligt. LOK uppger att det är viktigt att inte dra ut på insättningsperioden eftersom dödligheten är högst i början. Det finns dock 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/ARB bytas mot ARNi. LOK rekommenderar dock inte ARNi som rutinmässig förstahandsbehandling, vilket skiljer sig något från ESC:s riktlinjer [6].

Vid kvarstående symtom trots optimerad basbehandling rekommenderas ställningstagande till bland annat biventrikulär pacemaker (CRT) och/eller inopererad defibrillator (ICD), ivabradin, digoxin och nitrater. Remiss till hjärtsviktsspecialist bör övervägas. Se Figur 1 nedan för LOK:s förslag till resonemang för inledande behandling hos patient som inte står på något av de aktuella preparaten sedan tidigare. Behandlingsrekommendationerna från LOK nämner inte vericiguat [6].

¹ Från engelskans *angiotensin converting enzyme inhibitor*.

² Angiotensinreceptorantagonist i kombination med neprilysininhibitor (till exempel läkemedlet Entresto).

³ Mineralkortikosteroidreceptorantagonist.

⁴ Angiotensinreceptorblockerare.

⁵ SGLT2-hämmare från engelskans *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*.

	Ischemisk hjärtsjukdom	Uttalad stas	Nedsatt njurfunktion	Hypotension	Hyper-tension	Flimmer (normofrekvent)	Hög frekvens (oavsett rytm)		
Diuretika vid ödem/stas	Börja med:							Intravenöst järn (vid järnbrist)	Hälsosamma levnadsvanor
	BB + SGLT2h	SGLT2h + ACEh*	SGLT2h + BB	SGLT2h	ACEh* + BB	SGLT2h + ACEh*	BB + SGLT2h		
	Snart därefter tillägg av:								
	ACEh* + MRA	BB + MRA	ACEh*	BB + ACEh* + MRA	SGLT2h + MRA	BB + MRA	ACEh* + MRA		
	Vid fortsatt symtomatisk hjärtsvikt:								
	ACEh/ARB bytes till ARNI								
	Övriga åtgärder att överväga vid fortsatt symtomatisk hjärtsvikt								
	CRT-P/CRT-D (vid breda QRS); ICD								
	Ivabradin (vid hög frekvens i SR); Digoxin (särskilt vid snabbt flimmer); Nitrat mm								
	Klaffintervention; flimmerablation; revaskularisering								
Hjärtrtransplantation; hjärtpump									

Gröna fält: Basbehandling. Bör användas vid HFrEF. Kan användas vid HFmrEF.

Gula fält: Tilläggsbehandling. Rekommenderas eller kan ges som tillägg till basbehandling.

Figur 1. Behandlingsvägledning vid HFrEF och HFmrEF. Figuren ger enligt LOK förslag till resonemang för vilket eller vilka läkemedel patienter, som inte tidigare behandlas med något av de aktuella preparaten, först ska få. Hos den enskilda patienten finns ofta annan samsjuklighet, till exempel diabetes eller cancer, att ta hänsyn till, varför en annan prioritering kan behöva göras.

TLV:s anlitate kliniska expert uppger att i stort sett samtliga patienter med hjärtsvikt och nedsatt ejektionsfraktion har indikation för SGLT2-hämmare men att det av olika anledningar, såsom nedsatt njurfunktion eller intolerans, kommer att finnas skäl att avvika från behandlingsrekommendationen i enskilda fall. Förskrivningen av SGLT2-hämmare på hjärtsviktsindikation startade i samband med att studiedata publicerades, men tilltog under 2021 när behandlingsriktlinjerna från ESC uppdaterades.

Enligt preliminära data för 2022 från RiksSvikt ses också en mycket snabb implementering av de uppdaterade behandlingsrekommendationerna. Data för perioden 1 januari till och med 16 november 2022 visar att 72 procent av patienterna med HFrEF erhöll SGLT2-hämmare vid läkarbesök tre månader efter första registrering i RiksSvikt. Enligt RiksSvikts årsrapport för 2021 var andelen hjärtsviktspatienter (oavsett ejektionsfraktion) som vid motsvarande läkarbesök erhöll SGLT2-hämmare 33 procent. Täckningsgraden för registret uppgår för närvarande till 32 procent [11].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Verquvo, i enlighet med riktlinjerna från ESC, inte kommer att ersätta någon behandling utan är att betrakta som ett tillägg till standardbehandling av HFrEF. För ansökan avseende förstahandsbegränsningen har företaget därför jämfört Verquvo mot inget tillägg till standardbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare, MRA och SGLT2-hämmare. För ansökan gällande andrahandsbegränsningen har företaget också jämfört Verquvo mot inget tillägg till standardbehandling, som enligt ansökt begränsning följaktligen består av ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare och MRA.

TLV:s diskussion

Rekommenderad basbehandling vid HFrEF består av en kombination av ett läkemedel vardera från följande fyra läkemedelsklasser: ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare, MRA och SGLT2-hämmare. TLV:s anlitate kliniska expert placerar in Verquvo som en ”övrig åtgärd att överväga” i LOK:s behandlingsvägledning, det vill säga efter basbehandling (Figur 1). Experten uppger att Verquvo är ett alternativ att överväga om patienten inte kan behandlas med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen. TLV instämmer därmed med företaget att Verquvo är att betrakta som ett tillägg till basbehandling.

TLV:s bedömning:

Förstahandsbegränsningen

TLV bedömer att för patienter inom indikationen, begränsad till de som redan behandlas med bakgrundsbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer (förstahandsbegränsningen), är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare, MRA och SGLT2-hämmare relevant jämförelsealternativ.

Andrahandsbegränsningen

TLV bedömer att för patienter inom indikationen, begränsad till de som redan behandlas med bakgrundsbehandling i enlighet med relevanta behandlingsriktlinjer men som *inte* är aktuella för behandling med SGLT2-hämmare (andrahandsbegränsningen), är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare och MRA relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för symtomatisk kronisk HFrEF som medelhög till mycket hög. Vid värdering enligt NYHA-klassificeringen bedömdes funktionsklass II som medelhög, funktionsklass III som hög och funktionsklass IV som mycket hög svårighetsgrad (dnr 3297/2015, Entresto).

Hjärtsvikt är ett allvarligt och många gånger fortskridande tillstånd som oftast kräver livslång behandling och leder till nedsatt livskvalitet. Andfåddhet, andnöd, trötthet och vätskeansamling i kroppen, till exempel svullna vrister, hör till den typiska symtombilden vid hjärtsvikt.

Företaget hänvisar i sin ansökan till studier som har visat att livskvaliteten bland patienter med hjärtsvikt är sämre än vid många andra kroniska sjukdomar, däribland vanligt förekommande cancerformer. Patienter med hjärtsvikt uppger sig vara begränsade i sin rörlighet (svårigheter att gå och bära föremål) och fysiska kapacitet (hushållsarbete, motion) samt vara känslomässigt påverkade (ångest, depression, skuld känslor). En svensk studie baserad på data från Riksvikt har visat att hjärtsvikt har negativ påverkan på alla dimensioner av hälsorelaterad livskvalitet mätt genom EQ-5D [13].

Företaget refererar också till studier som funnit ökad mortalitetsrisk specifikt efter sjukhusinläggning för hjärtsvikt, alltså i den patientpopulation som Verquvo är avsett att behandla. Till exempel är det känt att risken att dö inom 180 dagar är högre för patienter som sjukhusvårdats för försämring av kronisk hjärtsvikt jämfört med patienter som sjukhusvårdats för hjärtsvikt efter nylig hjärtviktsdiagnos [14]. För patienter med symtomatisk hjärtsvikt som lagts in på sjukhus på grund av hjärtsvikt är risken att dö högst (sexfaldigt ökad) under månaden efter utskrivning och minskar gradvis med tiden, men är fortfarande fördubblad två år senare. Detta är jämfört med patienter med symtomatisk hjärtsvikt utan sådan sjukhusinläggning [15]. Risken att dö ökar också med stigande antal sjukhusinläggningar för hjärtsvikt [15, 16].

I sin bedömningsrapport av Verquvo [17] uppger EMA och kommittén för läkemedelsprodukter för human användning (CHMP) att patienter med dekompenenserad kronisk HFrEF är att

betrakta som en högriskpopulation i vilken förekomsten av kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt är högre än bland patienter med mer stabil kronisk HFrEF. PARADIGM-HF [18] och DAPA-HF [19] är de kliniska studier som låg till grund för godkännandena av Entresto (sakubitril/valsartan) respektive en av SGLT2-hämmarna avsedda för behandling av hjärtsvikt, Forxiga (dapaglifozin). Mot bakgrund av det kombinerade utfallet kardiovaskulär död och sjukhusinläggning för hjärtsvikt inkluderade nämnda studier patienter med mer stabil HFrEF än den pivotala studien för Verquvo, VICTORIA. I PARADIGM-HF var andelen patienter i behandlingsarmen som drabbades av det kombinerade utfallet 22 procent (10,5 händelser/100 patientår) och av kardiovaskulär död 13 procent (6,0 händelser/100 patientår) under 27 månaders uppföljning i median. Motsvarande siffror i DAPA-HF var 16 procent (11,4 händelser/100 patientår) och 10 procent (6,5 händelser/100 patientår) under 18 månaders uppföljning i median. För VICTORIA var siffrorna markant högre: 36 procent (33,6 händelser/100 patientår) och 16 procent (12,9 händelser/100 patientår) under 11 månaders uppföljning i median (se även avsnitt 2.4.1) [20]. I sammanhanget bör nämnas att patienterna som deltog i de tre studierna erhöll för tiden aktuell rekommenderad basbehandling av hjärtsvikt.

TLV:s diskussion

I enlighet med de studier företaget hänvisar till och EMA:s bedömningsrapport av Verquvo att patienter med kronisk HFrEF som blivit inlagda på sjukhus på grund av hjärtsvikt (det vill säga har genomgått en försämring av sin sjukdom) löper högre risk både för ytterligare sjukhusinläggningar och att dö jämfört med patienter som inte haft sådan sjukhusinläggning. TLV anser därför att svårighetsgraden för dekompenenserad symtomatisk kronisk HFrEF ska bedömas separat från symtomatisk kronisk HFrEF. TLV bedömer att svårighetsgraden på gruppnivå är hög, men att den för enskilda patienter kan vara mycket hög.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för dekompenenserad symtomatisk kronisk HFrEF är hög. Tillståndet har stor inverkan på livskvalitet och kännetecknas av hög risk för ytterligare sjukhusinläggningar och död, trots rekommenderad basbehandling.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Tabell 2 Sammanfattning av aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
VICTORIA	<p>Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad multicenter-fas III-studie.</p> <p>Studiebehandling: 10 mg vericiguat en gång dagligen som tillägg till standardbehandling.</p> <p>Primärt utfallsmått: kompositmått av kardiovaskulär död och första sjukhusinläggning för hjärtsvikt.</p>	Inget tillägg till standardbehandling (placebo).	<p>N = 5050</p> <p>Patienter med HFrEF (NYHA klass II-IV, LVEF <45%) förhöjt NT-proBNP och med tidigare genomgången försämring av sin hjärtsvikt (sjukhusinläggning eller behandling med intravenös diuretika utan sjukhusinläggning).</p> <p>Alla patienter erhöll riktlinjebaserad läkemedelsbehandling av HFrEF.</p>	<p>Vericiguat gav en statistiskt säkerställd relativ riskminskning på 10% på det primära utfallsmåttet jämfört med placebo.</p> <p>Hazardkvot 0,9 (95% KI 0,82-0,98, p=0,02).</p>

Metod

VICTORIA var en randomiserad, dubbelblindad placebokontrollerad fas III-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet för vericiguat som tillägg till standardbehandling för kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion för patienter som nyligen genomgått en försämring av sin hjärtsvikt.

Sammanlagt randomiserades 5050 patienter vid 616 centra i 42 länder mellan september 2016 och december 2018. Medelåldern var 67 år och ejektionsfraktionen i medeltal 29 procent. Majoriteten av patienterna tillhörde NYHA klass II eller III (59 respektive 40 %). Vid studiestart behandlades 91 procent av patienterna med två läkemedel rekommenderade mot hjärtsvikt enligt då gällande riktlinjer. Sextio procent behandlades med tre läkemedel (ACE-hämmare, ARB eller ARNi i kombination med betablockerare och MRA). Andelen patienter med ACE-hämmare eller ARB var 73 procent, betablockerare 93 procent, MRA 70 procent och ARNi 15 procent (som ersättning för ACE-hämmare/ARB). SGTL2-hämmare användes av 2,7 procent av studiedeltagarna. Mediandosen för studiebehandlingen var 9,2 mg i såväl vericiguatgruppen som placebogruppen.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 till antingen vericiguat eller placebo. Studien var händelsedrivna och designad för att med 80 procents styrka utvärdera skillnaden mellan grupperna avseende kardiovaskulär död. Medianuppföljningstiden var 10,8 månader. Patienterna randomiserades till antingen vericiguat 2,5 mg med trappning upp till en måldos på 10 mg eller matchande placebo.

Det primära utfallsmåttet var ett kompositmått bestående av kardiovaskulär död och första sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Sekundära effektmått var komponenterna i det primära effektmåttet, ett kompositmått av död oavsett orsak och första sjukhusinläggning för hjärtsvikt, första och efterkommande sjukhusinläggningar för hjärtsvikt och död oavsett orsak.

Studiedeltagarna var minst 18 år och diagnostiserade med hjärtsvikt (NYHA klass II till IV) med ejektionsfraktion mindre än 45 procent inom tolv månader före randomisering samt förhöjda nivåer av natriuretiska peptider inom 30 dagar före randomisering. Dokumenterad försämringsepisod med behov av sjukhusvård inom sex månader eller intravenös diuretikaterapi inom tre månader före randomisering var också ett inklusionskriterium. Alla patienter behandlades med standardbehandling enligt gällande riktlinjer; inklusion av patienter behandlade med ARNi uppmuntrades. Till exklusionskriterierna hörde bland annat systoliskt blodtryck under 100 mm Hg, behov av intravenös behandling inom 24 timmar innan randomisering och användning av långverkande nitrater.

Resultat

Det primära effektmåttet inträffade hos 897 patienter i behandlingsarmen (35,5 %) och 972 patienter i placeboarmen (38,5 %), motsvarande en hazardkvot på 0,90 (95 % KI: 0,82–0,98, $p=0,02$). Separata analyser av de ingående komponenterna i kompositmåttet visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Hypotestesterna för de enskilda komponenterna gjordes dock parallellt med kompositmåttet och utan korrektion för multiplicitet⁶, varför resultaten ska betraktas som explorativa (se Tabell 3).

Det sekundära kompositeffektmåttet inträffade hos 957 (37,9 %) patienter i behandlingsarmen och 1032 (49,9 %) patienter i placeboarmen, också det motsvarande en hazardkvot på 0,90 (95% KI: 0,83–0,98, $p=0,02$). Statistiskt säkerställda skillnader kunde inte påvisas för de enskilda komponenterna i det sekundära kompositmåttet. För effektmåttet död oavsett orsak uppmättes 512 fall (20,3 procent) i vericiguat-gruppen jämfört 534 (21,2 procent) i placebogruppen vilket inte var en statistiskt säkerställd skillnad. För effektmåttet totalt antal sjukhusinläggningar för hjärtsvikt sågs en statistiskt säkerställd fördel för vericiguat-gruppen jämfört med placebogruppen, hazardkvot 0,91 (95 % KI: 0,84–0,99, $p=0,02$).

⁶ Justering/korrektion av signifikansnivån för multipla hypotestester görs för att minska risken för slumpmässiga, signifikanta resultat, alltså för att minska risken för att felaktigt förkasta nollhypotesen (typ I-fel).

Den 10-procentiga relativa riskminskningen av det primära kompositmättet motsvarade en absolut riskreduktion på 4,2 händelser per 100 patientår. Det så kallade number needed to treat var därmed 24.

Tabell 3 Primärt utfallsmått och ingående komponenter

Utfallsmått	Vericiguat antal (%)	Placebo antal (%)	Hazardkvot (95% KI)
Primärt utfallsmått	897 (35,5)	972 (38,5)	0,90 (0,82-0,98)
Kardiovaskulär död ⁷	206 (8,2)	225 (8,9)	-
Sjukhusinläggning för hjärtsvikt	691 (27,4)	747 (29,6)	0,90 (0,81-1,00) ⁸

Subgruppsanalyser

Företaget har inkommit med en subgruppsanalys bland de 135 studiedeltagare (2,7 %) som behandlades med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen. Analysen visade ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan behandlingsarmen och placeboarmen för det primära effektmåttet. Resultatet i subgruppen skiljde sig inte heller åt jämfört med studiepopulationen som helhet (p-värde för interaktionstest avseende subgruppsfaktorn var icke signifikant). Företaget hävdar därmed att det inte finns någon effektskillnad av Verquvo mellan patienter som hade, respektive inte hade, SGLT2-hämmare som en del av sin standardbehandling. Vidare, i sammanhanget att studiepopulationen som helhet representerar en grupp patienter som inte hade SGLT2-hämmare som en del av standardbehandlingen.

TLV har gett företaget möjlighet att komma in med en subgruppsanalys bland de studiedeltagare som inte fick SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen (n=4915, 97,3 %) i syfte att komplettera underlaget för ansökan om andrahandsbegränsningen. Företaget har kommit in med en sådan analys. Enligt analysen inträffade det primära effektmåttet hos [---] procent av patienterna i behandlingsarmen och [---] procent av dem i placeboarmen. [-----]

Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen för vericiguat var hypotoni som rapporterades hos 15,4 procent av patienterna i vericiguatgruppen jämfört med 14,1 procent i placebogruppen. Symtomatisk hypotoni drabbade 9,1 procent respektive 7,9 procent. Skillnaderna mellan grupperna utjämnades dock vid måldosen på 10 mg. Anemi, dyspepsi, illamående och huvudvärk var också vanligare i vericiguatgruppen än placebogruppen.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar, liksom EMA, att behandling med Verquvo har bättre effekt än placebo när det gäller att minska risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död hos patienter med basbehandling enligt tidigare gällande rekommendationer. Detta innebär ACE-hämmare, ARB eller ARNi, betablockerare och MRA men inte SGLT2-hämmare. Sedan ESC uppdaterade behandlingsriktlinjerna och LOK utfärdade svenska behandlingsrekommendationer (augusti 2021 respektive januari 2022), ingår även SGLT2-hämmare i basbehandlingen av HFrEF. I och med detta kommer svenska patienter som regel även att behandlas med SGLT2-hämmare, något som data från RiksSvikt också indikerar (se avsnitt 2.3.1). Eftersom en så liten andel av studiepopulationen i VICTORIA-studien behandlades med SGLT2-hämmare, och därmed inte har den basbehandling som svenska behandlingsrekommendationer idag gör gällande, kan resultaten inte överföras på en svensk population som behandlas enligt aktuella riktlinjer.

⁷ Dödsfall utan föregående sjukhusinläggning för hjärtsvikt.

⁸ Hazardkvoten för sjukhusinläggning för hjärtsvikt som enskilt, sekundärt utfallsmått.

Subgruppsanalysen bland de patienter som behandlades med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen hade inte statistisk styrka att visa skillnader i det primära utfallsmåttet mellan behandlingsarmen och placeboarmen. TLV anser därför inte, till skillnad från företaget, att det är visat att effekten av Verquvo mellan patienter som behandlas respektive inte behandlas med SGLT2-hämmare är densamma. Den subgruppsanalys som i stället exkluderar de patienter i VICTORIA som fick SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen, visar samma resultat avseende det primära utfallet som analysen i hela populationen.

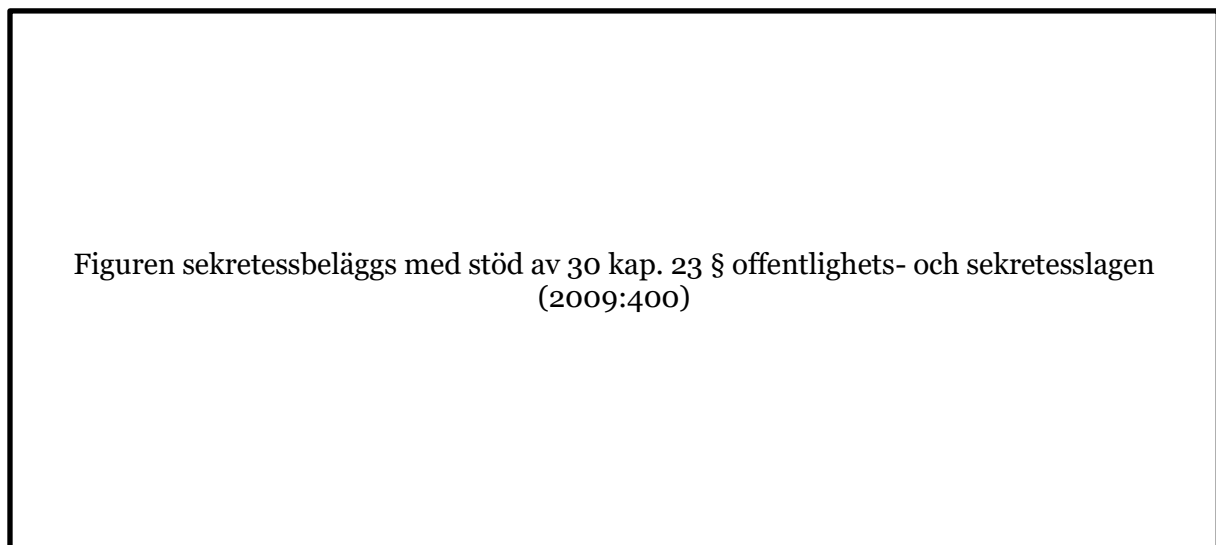
TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA, att Verquvo har signifikant bättre effekt än placebo, i en patientpopulation som inte får SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen. TLV konstaterar att patienterna i VICTORIA-studien inte har basbehandling enligt aktuella svenska behandlingsrekommendationer.

Subgruppsanalysen bland de patienter som behandlades med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen hade 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 modifieras av SGLT2-hämmare.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell för att utvärdera om kostnaden för Verquvo är rimlig. Patientkaraktäristikan som går in i modellen hämtar företaget från VICTORIA-studien. Genomsnittspatienten som går in i modellen har därmed haft ett dekompenstringsevent och stabiliserats. Genomsnittsålder är 71,7 år och könsfördelningen är 28 procent kvinnor respektive 72 procent män. Modellen har en livstidshorisont och företaget modellerar inte en avhoppfrekvens.

Modellen är uppdelad i fem stadier men då vissa stadier med tillhörande fördelningar för övergångssannolikheter är identiska [-----] kan modellen också förenklas som tre stadier, fyra med stadiet död. Stadierna är [-----] och död. Alla stadier förutom död är associerade med vårdkostnader och hälsorelaterad livskvalitet. För en överblick av modellen, se Figur 2.



Figur 2 Modellöversikt

Företaget analyserar olika populationer och viktat sedan samman resultaten för att kunna analysera populationerna var för sig eller analysera en sammansättning av populationerna. Företaget analyserar förstahandsbegränsningen genom att analysera populationen som behandlas med SGLT2-hämmare (Forxiga och Jardiance). Företaget viktat ihop inkrementella kostnader och QALY från populationen där ingen behandlas med SGLT2-hämmare eller Entresto (ARNi) med populationen där alla behandlas med Entresto för att analysera andrahandsbegränsningen. Företaget har getts tillfälle att komma in med en gemensam modellering för hela patientpopulationen som inte fick SGLT2-hämmare. Företaget har kommit in med en viktning av de två populationerna.

Företaget antar att 42,75 procent av patienterna kommer att få Entresto baserat på en rapport från Rikssvikt [11]. Detta resulterar i en estimerad kostnad per vunnet QALY för de patienter som inte har behandlats med SGLT2-hämmare. För en översikt över företagets modellering av de olika patientpopulationerna se

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3 Viktning av resultaten

TLV:s diskussion

TLV anser att metoden kan användas för att analysera de patienter som inte har behandlats med SGLT2-hämmare men att fördelningen av patienter som fick Entresto (viktningen) ska sättas till genomsnittet mellan behandlingsarmarna i VICTORIA-studien. Detta på grund av att det är med denna fördelning av Entresto som de generella resultaten i VICTORIA-studien är uppmätta. TLV använder företagets fördelning i en känslighetsanalys.

TLV instämmer med företagets val att inte modellera en avhoppningsfrekvens separat i detta fall då det redan för vara inkluderat i modellerade fördelningarna. Resultaten för det primära och sekundära effektmått är uppskattade med en liknande avhoppningsfrekvens i båda armarna, därmed riskerar en ytterligare modellering av avhoppningsfrekvensen att leda till dubbelräkning. TLV inkluderar en känslighetsanalys i vilken alla patienter har samma övergångsfördelningar och samma läkemedelskostnader efter 2 år.

TLV:s bedömning:

Förstahandsbegränsningen (*patienter med SGLT2-hämmare*)

Subgruppsanalysen bland de patienter som behandlades med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen hade 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 modifieras av SGLT2-hämmare. TLV bedömer att modelleringen av denna population saknar stöd. Företaget har således inte visat att kostnaden för Verquvo är rimlig för patienter som har behandlats med SGLT2-hämmare.

Andrahandsbegränsningen (patienter utan SGLT2-hämmare)

TLV bedömer att modellens utformning är relevant för att utvärdera om kostnaden för Verquvo i tillägg till basbehandling är rimlig.

TLV bedömer att fördelningen mellan patienter som inte fick SGLT2 och Entresto motsvarande patienter som fick Entresto ska utgå från VICTORIA-studien.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

I VICTORIA-studien drevs effekten till stor del av sjukhusinläggningar, se 2.4.1.. För effektmåttet totalt antal sjukhusinläggningar för hjärtsvikt sågs en statistiskt säkerställd fördel för vericiguat-gruppen jämfört med placebogrupperna, hazardkvot 0,91 (95 % KI: 0,84–0,99, p=0,02). VICTORIA-studien hade en dödlighet motsvarande cirka 20 procent respektive 21 procent i respektive behandlingsarm och medianuppföljningstiden i studien var 10,8 månader.

TLV:s anlitade kliniska expert har angivit att Socialstyrelsen i tidigare riktlinjer har prioriterat att följa patienter med hjärtsvikt just för att evidensen kring mortaliteten har varit så hög. TLV:s anlitade kliniska expert hänvisar till två källor för överlevnad. Den första studien av Shahar, E m.fl. [21] baseras på patienter med hjärtsvikt från 1995. I studien uppmättes en överlevnad efter fem år för patienterna till mellan en fjärdedel och de tredjedel. Den andra studien av Buddeke, J m.fl. [22] baseras på cirka 40 000 män och cirka 42 000 kvinnor som hospitaliserats för hjärtsvikt i Nederländerna. Baserat på kohorterna som följdes mellan 2008 till 2010 var mortaliteten för män 13, 32 och 64 procent vid 30-dagar, 1-år respektive 5-år. Mortaliteten för kvinnor var 14, 33 och 66 procent vid 30-dagar, 1-år respektive 5-år.

Den kliniska effekten i modellen representeras av fördelningar för övergångssannolikheter och hazardkvoter. Dessa baseras på data över hur patienter gick från [-----
-----]
-----] och död.

Patienter som inte behandlas med SGLT2 eller Entresto

Populationen som inte behandlas med Entresto eller SGLT2-hämmare [-----

-----]
-----] som bestämmer hur patienter i patientpopulationen rör sig mellan hälsostadierna i modellen.

Patienter som alla behandlas med Entresto

För populationen som alla behandlas med Entresto modelleras [-----

-----]
-----]

Patienter som alla behandlas med SGLT2

I populationen där alla behandlas med SGLT2-hämmare modellerar företaget på samma sätt som populationen där alla behandlas med Entresto. [-----]

En översikt över vilka variabler som inkluderas i uppskattningen av respektive fördelningar för övergångssannolikheter presenteras i **Tabell 4** och ingångsvärdena för dessa variabler presenteras i **Tabell 5**.

Tabell 4 Variabler för respektive sannolikhetsövergång

Parameter	T1	T2	T5
Behandlingsarm	X	X	X
Strata Oceanien	X	X	X
Strata Östeuropa	X	X	X
Strata Latin- och Sydamerika	X	X	X
Strata Nordamerikansk svart	X	X	X
Strata Västeuropa	X	X	X
Strata Nordamerikansk vit	X	X	X
Ålder		X	X
Kön	X	X	X
NT-proBNP	X	X	X
SBP	X	X	X
eGFR	X		X
NYHA-klass	X	X	X
LVEF	X		X
NT-proBNP*behandlingsarm	X	X	X

Tabell 5 Patientkaraktäristika för respektive modelleringspopulation

Parameter	[-----]	[-----]	[-----]
Strata Oceanien	[-----]	[-----]	[-----]
Strata Östeuropa	[-----]	[-----]	[-----]
Strata Latin- och Sydamerika	[-----]	[-----]	[-----]
Strata Nordamerikansk svart	[-----]	[-----]	[-----]
Strata Västeuropa	[-----]	[-----]	[-----]
Strata Nordamerikansk vit	[-----]	[-----]	[-----]
Ålder	[-----]	[-----]	[-----]
Kön man	[-----]	[-----]	[-----]
NT-proBNP	[-----]	[-----]	[-----]
SBP	[-----]	[-----]	[-----]
eGFR	[-----]	[-----]	[-----]
NYHA-klass 1/2	[-----]	[-----]	[-----]
LVEF	[-----]	[-----]	[-----]

Fördelningen för övergångssannolikheter [-----]

Övergångssannolikheten T1 är skattad utifrån data på patienter som gick från att [-----]

Fördelningen för övergångssannolikheter [-----]

Fördelningen för övergångssannolikhet T2 är skattad utifrån data på patienter som gick [-----
-----]
-----]

Övergångssannolikheten [-----

-----]
-----]

Fördelningen för övergångssannolikhet T5 är skattad utifrån data på [-----

-----]

TLV:s diskussion

För att analysera den generella populationen (patienter med SGLT2-hämmare) använder företaget medicinskt underlag utan statistiskt signifikant effekt, se stycke 2.4.1. Då TLV inte anser att det går att fastställa om det finns en medicinsk effekt för populationen anser TLV att det inte heller är rimligt att göra en hälsoekonomisk analys av populationen.

Företaget har modellerat patienter som inte fick SGLT2-hämmare eller Entresto i både behandlingsarmen och basbehandlingsarmen baserat på data. Denna sorts modellering utifrån riskekvationer anser TLV är en bra metod för att estimeras patienternas förflyttningar mellan hälsostadier baserat på VICTORIA-studien.

Modellerade övergångar med riskekvationer

TLV anser att modelleringen baserad på riskekvationer av sjukhusinläggning ligger i nivå med VICTORIA-studien och kan anses vara rimlig. TLV anser att företaget har inkluderat relevanta variabler i estimeringen men noterar att förklaringsgraden (R^2) överlag är låg för ekvationerna. Detta innebär att ekvationerna statistiskt förklarar en liten del av övergångarna. All långsiktig extrapolering är förenad med osäkerheter och därför varierar modelleringen i känslighetsanalyser.

TLV kan inte kontrollera mortalitetsövergångarna (T2, T4 och T5) separat då VICTORIA-studien inte har mätt mortalitet definierat likt dessa övergångar. VICTORIA-studien har visat viss påverkan på mortalitet genom kompositmättet. TLV kan därför endast utvärdera hur väl mortaliteten på grund av hjärtskomplikationer och den totala mortaliteten som mättes i studien stämmer överens med motsvarande tidpunkter i modellen.

I modellen lever fortfarande cirka [-----
-----]. TLV anser att företagens modell underskattar den maximala överlevnaden och att tidshorisonten därmed ska sättas till 10 år i TLV:s grundscenari. Detta antagande motsvarar att alla patienter dör omgående (utan palliativ vård) efter 10 år i modellen.

TLV anser vidare att modelleringen av mortaliteten är underskattad för båda behandlingsarmarna inom modellens tidshorisont. TLV noterar att en förändring av kurvorna i övergångarna [-----

-----]
-----] TLV anser att företagens modellering trots diskrepansen gentemot studien kan användas i ett grundscenario kombinerat med den kortade tidshorisonten. Detta på grund av att modelleringen överlag ligger närmast den påverkan på kardiovaskulär död som uppmättes i VICTORIA-studien. Detta

grundscenario kompletteras med en känslighetsanalys i vilken Gompertz-fördelningar används för övergångarna T2 och T5.

Modellerade övergångar med hazardkvoter och konstanter

Företaget argumenterar att det finns för få observationer för att uppskatta basbehandlingsarmen för de patienter som alla erhåller Entresto trots att företaget har skattat behandlingsarmen med ett liknande antal observationer. Att företaget har skattat hazardkvoter istället för att modellera om den data som finns för den relevanta populationen medför osäkerheter. Det finns inget sätt för TLV att kontrollera om företaget har valt att inte modellera ogynnsamma data. TLV utgår därför i sitt grundscenario från de högre hazardkvoter som har uppskattats genom kompositmått för hela populationen i VICTORIA-studien för patienter som alla har behandlats med Entresto. TLV noterar att detta är ett konservativt tillvägagångssätt då detta underskattar effekten för hela den analyserade patientpopulationen (patienter utan SGLT2-hämmare) men är i brist på modellering av populationen de enda hazardkvoterna med gemensam signifikans som finns att tillgå. TLV inkluderar en känslighetsanalys som utgår från företagets skattade hazardkvoter för att undersöka hur resultatet skulle påverkas om hazardkvoterna accepteras.

Företaget skattar även övergången från [-----

-----]. TLV anser därför att denna uppskattning kan accepteras men måste liksom alla mortalitetsövergångar utvärderas gemensamt för att se hur den modellerade mortaliteten stämmer överens med VICTORIA-studien.

TLV:s bedömning:

Förstahandsbegränsningen (patienter med SGLT2-hämmare)

Subgruppsanalysen bland de patienter som behandlades med SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen hade 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 modifieras av SGLT2-hämmare. TLV bedömer därmed att modelleringen av denna population saknar stöd. Företaget har således inte visat att kostnaden för Verquvo är rimlig för patienter som har behandlats med SGLT2-hämmare.

Andrahandsbegränsningen (patienter utan SGLT2-hämmare)

TLV bedömer att modelleringen av sjukhusinläggningar är rimligt skattade. Modelleringen används i TLV:s grundscenario i kombination med känslighetsanalyser.

TLV bedömer att modelleringen av mortaliteten är underskattad och att tidshorisonten ska sättas till 10 år i modellen. TLV bedömer att företagets valda fördelning för modelleringen ska användas i TLV:s grundscenario med den kortade tidshorisonten. TLV:s grundscenario kombineras med känslighetsanalyser för olika tidshorisonter och fördelningar.

TLV bedömer att hazardkvoterna för den generella populationen i VICTORIA-studien ska användas för de patienter som behandlades med Entresto.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget baserar den hälsorelaterade livskvaliteten på data från hela den studerade populationen i VICTORIA-studien (EQ-5D-5L). Data används för att med hjälp av en linear mixed effects-modell (LME) uppskatta den upplevda hälsorelaterade livskvaliteten för respektive studie. Metoden LME kan förenklat förklaras som en kombination av en Fixed Effects-modell och en Random Effects-modell. Modellen tillåter effekter och intercept att variera beroende av till exempel region. Modellen beskriver effekter baserat på alla patienter i studien för att sedan ta

bort en del av effekten som modellen antar varierar med exempelvis region. På detta sätt går det att fokusera på data som ligger nära det som undersöks (till exempel Sverige) får större vikt för att det ska spegla svenska förhållanden i större mån.

Företaget använder ålder, kön, etnicitet, vecka, sjukhusinläggning, tid efter sjukhusinläggning och New York-klass som variabler i specifikationen för regressionsanalysen. För en översikt av de variabler företaget använder i skattningen av den hälsorelaterade livskvaliteten se **Tabell 6**.

Tabell 6 Variabler för specificering av regressionsanalys för nyttovikter, svensk tariff

Parameter	Referenskategori	Värde	Standardfel
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

För en överblick över de hälsorelaterade livskvaliteterna företaget använder, se Tabell 7.

Tabell 7 Hälsorelaterade livskvalitetsvikter, svensk tariff

Hälsostadie	Värde
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

Företaget inkluderar även ett avdrag (dekrement) i hälsorelaterad livskvalitet för biverkningar. Företaget baserar hälsorelaterad livskvalitetsförlust från biverkningarna på studierna Sullivan PW m.fl. [23], Lloyd A, m.fl. [24], och Tolley m.fl. [25] samt antaganden. För en överblick över storleken på avdragen, se **Tabell 8**. För förekomsten av biverkningar baserade på VICTORIA-studien uppdelat på behandlingsarm och delpopulation, se senare avsnitt 3.2.2.

Tabell 8 Minskning i livskvalitet vid biverkning

Biverkning	Hälsorelaterat dekrement per cykel
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

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

TLV:s diskussion

Företaget har kommit in med hälsorelaterade livsvikter uppskattade utifrån den brittiska tariffen [26]. För de uppskattade livskvalitetsvikterna med brittisk tariff baserade på patienterna i VICTORIA-studien. TLV anser att den brittiska tariffen bör användas istället.

Tabell 9 Hälsorelaterade livskvalitetsvikter, brittisk tariff

Hälsostadie	Värde
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

TLV anser att de variabler företaget har inkluderat i regressionsanalysen för estimeringen av livskvalitetsvikter är relevanta trots att företaget inte har beskrivit hur hög förklaringsgraden för regressionsanalysen är. TLV konstaterar att företagets uppskattade hälsoekonomiska livskvalitetsvikter ligger nära livskvalitetsvikter som TLV har accepterat i andra utredningar för hjärtsvikt så som utredningarna för SGLT2-hämmare (3287/2021, 873/2022) och Entresto (3297/2015). TLV anser därför att de hälsorelaterade livskvalitetsvikterna baserade på den brittiska tariffen kan användas av TLV i ett grundscenari.

Företaget inkluderar ett livskvalitetsavdrag till följd av biverkningar. TLV bedömer att det finns risk för dubbelräkning eftersom biverkningars påverkan på livskvalitet kan ha inkluderats redan vid livskvalitetsmätningarna i VICTORIA-studien. Känslighetsanalyser visar att antagandet har mycket liten påverkan på resultatet och TLV bedömer därför att osäkerheten kan accepteras.

TLV anser att källorna företaget använder för att uppskatta biverkningarnas påverkan på hälsorelaterad livskvalitet är rimliga utgångspunkter men att det är osäkert exakt hur stora respektive dekrement och tiden de ska appliceras är. Biverkningar påverkar inte resultaten nämnvärt i TLV:s grundscenari.

TLV:s bedömning:

Andrahandsbegränsningen (*patienter utan SGLT2-hämmare*)

TLV bedömer att den hälsorelaterade livskvaliteten är rimligt uppskattad för tillståndet. TLV bedömer vidare att den brittiska tariffen ska användas i den hälsoekonomiska analysen för patientpopulationen.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för läkemedel, biverkningar, monitorering, sjukhusinläggning och palliativ vård.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Verquvo

Företaget anger att priset för Verquvo är 2 934,99 kronor (AUP) per förpackning med 98 tabletter 10mg/tablett. 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). Det ansökta AIP per tablett är lika oavsett förpackning med en decimals avrundning. Priset sett till AUP varierar mellan 29,95 kronor och 32,78 kronor beroende på förpackningsstorlek. Företaget antar att förpackningen med 98 tabletter används i sin modell. 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.

Övriga läkemedel (basbehandling)

Företaget inkluderar flera läkemedel som företaget anser ingår i basbehandlingen av patienter med dekompenserad hjärtsvikt. Priserna baserar företaget på TLV:s prisdatabas, för en sammanställning över läkemedelspriser och andelen inom varje läkemedelstyp se **Tabell 10**. Företaget antar att ett stort antal av de patienter som får respektive läkemedel ges maximal dosering [-----]. Företaget antar att en andel av patienterna får respektive läkemedel baserat på olika källor. För en sammanställning av fördelningen, källorna som används och de resulterande kostnaderna per cykel i modellen, se **Tabell 11**.

Tabell 10 Läkemedelskostnader och fördelning inom läkemedelstyp

Läkemedel	Andel inom läkemedelstyp	Doseringsenheter per vecka vid användning	Pris per förpackning	Pris per vecka vid användning
SGLT2				98,44 kr
Dapagliflozin	[-----]	7	1390,79 kr	[-----]
Empagliflozin	[-----]	7	1262,30 kr	[-----]
Entresto				307,28 kr
Entresto (Sacubitril valsartan) 24/26	[-----]	0*	652,78 kr	[-----]
Entresto (Sacubitril valsartan) 49/51	[-----]	0*	3687,10 kr	[-----]
Entresto (Sacubitril valsartan) 97/103	[-----]	14*	3687,32 kr	[-----]
ACEi/ARB				21,73 kr
Enalapril + Enalapril Maleate	[-----]	14	160,27 kr	[-----]
Ramipril	[-----]	14	129,59 kr	[-----]
Perindopril + Perindopril Arginine + Perindopril Erbumine	[-----]	7	330,00 kr	[-----]
Lisinopril + Lisinopril Dihydrate	[-----]	49	196,21 kr	[-----]
Captopril	[-----]	21	124,25 kr	[-----]
β-blockerare				16,3 kr
Bisoprolol + Bisoprolol Fumarate	[-----]	7	107,64 kr	[-----]
Carvedilol	[-----]	28	141,63 kr	[-----]
Metoprolol Succinate + Metoprolol + Metoprolol Tartrate	[-----]	14	161,85 kr	[-----]
Atenolol	[-----]	7	138,22 kr	[-----]
Diuretika				15,9 kr
Furosemide + Furosemide Sodium	[-----]	28	66,75 kr	[-----]
Tolvaptan	[-----]	14	10 147,00 kr	[-----]
Hydrochlorothiazide	[-----]	7	102,13 kr	[-----]
Bumetanide	[-----]	14	132,94 kr	[-----]
MRA				18,75 kr
Spironolactone	[-----]	7	134,31 kr	[-----]
Eplerenone	[-----]	7	580,93 kr	[-----]

*Lägre styrkor av Entresto används i uppdragningsfas, underhållsdosen är efter det den starkare varianten i stor förpackning.

Tabell 11 Fördelning av läkemedelstyp och kostnader per cykel

Läkemedel beroende på patientpopulation	Andel	Källa	Standardbehandling kostnad per vecka
Basbehandling (patienter utan Entresto och SGLT2-hämmare)			63,27
ACEi/ARB	[-----]	Beräkning baserad på Rikssvikt [11]	[-----]
Beta-blockerare	[-----]	Rikssvikt [11]	[-----]
Diuretika	[-----]	Antagande	[-----]
Entresto	[-----]	-	[-----]
MRA	[-----]	Rikssvikt [11]	[-----]

SGLT2i	[-----]	-	[-----]
Basbehandling (alla patienter behandlas med Entresto)			389,66 kr
ACEi/ARB	[-----]	Beräkning baserad på Rikssvikt [11]	[-----]
Beta-blockerare	[-----]	Rikssvikt [11]	[-----]
Diuretika	[-----]	Antagande	[-----]
Entresto (ARNi)	[-----]	-	[-----]
MRA	[-----]	Rikssvikt [11]	[-----]
SGLT2i	[-----]	-	[-----]
Basbehandling (alla patienter behandlas med SGLT2)			161,71 kr
ACEi/ARB	[-----]	Beräkning baserad på Rikssvikt [11]	[-----]
Beta-blockerare	[-----]	Rikssvikt [11]	[-----]
Diuretika	[-----]	Antagande	[-----]
Entresto	[-----]	Beräkning baserad på Rikssvikt [11]	[-----]
MRA	[-----]	Rikssvikt [11]	[-----]
SGLT2i	[-----]	-	[-----]

*Lägre styrkor av Entresto används i upptrappingsfas, underhållsdosen är efter det den starkare varianten i stor förpackning.

TLV:s anlitate kliniska expert hänvisar till Rikssvikt 2022-10-21 med ett urval av patienter som har LVEF <40 procent och som lever vid utskrivning, givet att uppgift om användning av läkemedlen i fråga har rapporterats. Andelen som får ACEI, ARB eller ARNi vid tre månaders uppföljning är 97 procent i riket. Andel av dessa som får ARNi är 43 procent i riket. TLV:s anlitate kliniska expert uppger vidare att 95 procent av urvalet vid tre månaders uppföljning har behandlats med Beta-blockerare och 67 procent har behandlats med MRA vid tre månaders uppföljning.

TLV:s diskussion

TLV anser att det medför osäkerhet att andelen som behandlas med olika sorters läkemedel i VICTORIA-studien inte stämmer överens med svensk klinisk praxis. Detta anser TLV är ett större problem för uppskattningen av effekten, se TLV:s diskussion i avsnitt 2.4.1, än påverkan på kostnader då dessa läkemedel överlag har en liten påverkan på kostnaden och inga större inkrementella skillnader.

Företaget har skattat andelen som får diuretika och SGLT2-hämmare baserat på antaganden vilket inte kan verifieras av utlåtanden från TLV:s anlitate kliniska expert. TLV anser att det inte finns underlag för att uppskatta effekten med SGLT2 -hämmare i basbehandling varpå SGLT2-hämmare inte är en relevant kostnad för TLV grundscenario. TLV använder företagets antagande som utgångspunkt men varierar andelen med diuretika nedåt i en känslighetsanalys.

TLV anser att utgångspunkten för företagets analys stämmer överens med den data TLV:s anlitate kliniska expert hänvisar till angående ACEI, ARB, ARNi, Beta-blockerare och MRA. Företagets fördelning av dessa kan därmed utgöra en rimlig utgångspunkt i TLV:s grundscenario. Det finns osäkerhet i den exakta doseringen av dessa preparat men doseringen appliceras på båda behandlingsarmarna och påverkar därmed inte nämnvärt Verquvos kostnadseffektivitet. En dosjustering (minskning) av basbehandlingen inkluderas i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning:

Andrahandsbegränsningen (*patienter utan SGLT2-hämmare*)

TLV bedömer att kostnaderna för respektive läkemedelskategori är rimligt uppskattade.

TLV bedömer att fördelningen av de läkemedelstyper som ges i basbehandlingen ska utgå från företagets fördelning av ACEI, ARB, ARNi, Beta-blockerare och MRA.

TLV bedömer att andelen som ges diuretika i basbehandlingen ska utgå från företagets antagande men varierar i en känslighetsanalys.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar i grundscenariot att varje sjukhusinläggning kostar 65 505 kronor baserat på data från Sveriges kommuner och regioner. [27]

Företaget antar även att patienter som dör i modellen medför en engångskostnad för palliativ vård motsvarande 52 044 kronor. Denna kostnad baseras på Sahlen, B., m.fl [28] och kostnaden är inflationsjusterad enligt Statistiska Centralbyråns konsumentprisindex [29]. TLV noterar att palliativ verksamhet debiteras med 9 285 kronor per vård dag i Södra regionsjukvårdens prislista.

Företaget inkluderar även kostnader för rutinvård och övervakning. Företaget antar att patienter som befinner sig i stadiet [-----] har en högre rutinvård och övervakning än de patienter som befinner sig i stadiet [-----]. Företaget baserar uppskattningen av månadsfrekvensen för de patienter som är i stadiet [-----] på en studie av Mejhert m.fl. [30] över 208 svenska patienter och de kostnader dessa patienter ackumulerade över studieperioden 1996 och 2007.

Företaget använder även en studie av Wisløff T, m.fl. (NOKC) [31] för att skatta den relativa skillnaden i resursåtgång för de patienter som befinner sig i stadiet [-----]. Företaget antar baserat på uppskattningar från studien att de patienter som befinner sig i stadiet [-----] har en andel av frekvensen patienterna i stadiet [-----] har. För en sammanställning över enhetspriser och resursutnyttjande för rutinvård och övervakning, se **Tabell 12**.

Tabell 12 Enhetspriser och resursutnyttjande för rutinvård och övervakning

Vårdkategori	Enhetspris	[-----]	[-----]	Källa
Besök hos allmänläkare	1737 kr	0,08	0,28	Kostnad: Södra regionsjukvården [32] Frekvens: Wisløff T, m.fl. [31]
Besök hos kardiolog	2103 kr	0,02	0,22	
Besök hos sjuksköterska	708 kr	0,08	0,29	
Telefonuppföljning av sjuksköterska	303 kr	0,04	0,07	

Företaget antar att kostnader för upptrappning av läkemedlet tillkommer i början av behandlingen då mer vårdpersonal kan vara involverad i upptrappningen av läkemedlet. Företaget antar att kostnaden motsvarar ett besök hos sjuksköterska, ett besök hos kardiolog och ett besök hos allmänläkare. Dessa tre besök resulterar i en kostnad motsvarande 6 064 kronor.

TLV:s diskussion

TLV:s anlitate kliniska expert uppger att förloppet vid hjärtsvikt inte är så entydigt att patienten försämras succesivt och till slut dör förväntat. Förloppet är istället karakteriserat av försämringsepisoder som kan vara allvarliga och ge anledning att överväga palliativ vård, men patienten kan förbättras och då återvända till hemmet. Detta kan upprepas flera gånger varpå att det inte finns en tydlig övergång till enbart palliativ vård. TLV:s anlitate kliniska expert

uppger att detta leder till att en låg andel hjärtsviktpatienter får en strukturerad palliativ vård och att den andelen som får palliativ vård inte behandlas under lång tid.

TLV anser att företaget har överskattat kostnaden för palliativ vård. Baserat på uttalande från TLV:s kliniska expert är det svårt att särskilja den vanliga vården som ges hjärtsviktpatienter och den enbart palliativa vården. Vidare anser TLV baserat på uttalanden från anlitad klinisk expert att enbart palliativ vård är ovanligt och kortvarig. TLV anser därmed att palliativ vård är en osäker kostnadspost att inkludera på grund av dess osäkra storlek och risken för dubbelräkning med kostnaderna för sjukhusinläggning. Kostnadsposten tas därmed bort i TLV:s grundscenario.

TLV anser att den interna validiteten i källorna är god för att skatta rutinvård och övervakning för hjärtsvikt. Båda studierna är av mycket hög kvalitet från trovärdiga källor för att uppskatta vad studierna avser att göra. TLV anser dock att det finns osäkerheter kring den externa validiteten med båda källorna för applicering i företagets hälsoekonomiska modell. Studien av Mejhert M, m.fl. är en relativt gammal studie med data som börjar 1996, sjukvården för dekompenenserad hjärtsvikt har utvecklats i Sverige sedan dess varpå det är osäkert om resursåtgången fortfarande ser likadan ut. Vidare är företagets konvertering baserad på Wisløff T, m.fl. mycket osäker på grund av att studien inte delar upp hälsostadier likt företagets modell. I Wisløff T, m.fl. används faktorn för att skatta skillnaden för patienter som är symptomfria när modellen startar och sedan får en akut hjärtinfarkt. Det är därmed mycket osäkert om skillnaden i studien motsvarar att först ingå i Verquvos indikation, se 2.2.1, för att sedan få en dekompenseringshändelse.

Överlag anser TLV att företagets uppskattning av månadsfrekvensen är rimlig och användas i TLV:s grundscenario. TLV anser däremot att det inte går att använda faktorn från Wisløff T, m.fl. eftersom patienter i Verquvo modellen redan har haft en dekompenseringshändelse. Det första fallet av dekompensering bör enligt TLV, allt annat lika, leda till störst påverkan på resursåtgången baserat på att insättning och uppföljning av behandling vid hjärtsvikt förutsätter regelbundna kontakter, vilka blir täta initialt och vid försämring, se stycke 2.1. TLV anser dock att en viss faktor är rimlig på grund av progressionsförloppet för hjärtsvikt.

Den exakta mängden av vård och därmed uppdragningskostnader som tillkommer vid insättning av Verquvo är osäkert. Det är framförallt osäkert om denna vård skulle ges enbart när Verquvo sätts in. Patienter med dekompenenserad hjärtsvikt har oavsett behandling med Verquvo ett omfattande vårdbehov, se 2.3.1. TLV anser därmed att de tre extra besöken vid insättning av läkemedlet och kostnaden det tillför behandlingen är ett konservativt antagande.

TLV:s bedömning:

Andrahandsbegränsningen (*patienter utan SGLT2-hämmare*)

TLV bedömer att kostnaden för sjukhusinläggning ligger i linje med kostnadsposter för sjukhusinläggning vid hjärtsvikt i Södra regionsjukvårdens prislista och därmed är rimligt uppskattad.

TLV bedömer att företagets uppskattning av rutinvård och övervakning är rimlig och används i TLV:s grundscenario.

TLV bedömer att företagets uppskattning av skillnaden i rutinvård och övervakning mellan hälsoekonomiska stadier inte är rimlig och med stor sannolikhet överskattad. TLV använder inte skillnaden mellan stadier i ett grundscenario men har med företagets skillnad som en känslighetsanalys då viss skillnad mellan stadierna sannolikt finns.

TLV bedömer att palliativ vård inte ska beaktas som kostnadspost i TLV:s grundscenario.

TLV bedömer att kostnaderna för upptrappningen av läkemedlet är relevanta och om något ett konservativt antagande.

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för allvarliga biverkningar. För en sammanställning över biverkningar, dess associerade kostnader och livskvalitetsförlust se, Tabell 13, Tabell 14 och Tabell 15.

Tabell 13 Biverkningar (patienter utan Entresto och SGLT2-hämmare)

Biverkning	Förekomst Verquvo i tillägg till basbehandling	Förekomst endast basbehandling	Kostnad per händelse
Hjärtfel	[-----]	[-----]	64 459 kr
Synkope	[-----]	[-----]	2 180 kr
Akut njursvikt	[-----]	[-----]	56 264 kr
Akut hjärtsvikt	[-----]	[-----]	60 096 kr
Urinvägsinfektioner	[-----]	[-----]	64 459 kr
Förmaksflimmer	[-----]	[-----]	24 386 kr
Hypotoni	[-----]	[-----]	75 074 kr
Lunginflammation	[-----]	[-----]	64 459 kr
Kongestiv hjärtsvikt	[-----]	[-----]	75 074 kr
Njursvikt	[-----]	[-----]	34 821 kr
Genitala infektioner	[-----]	[-----]	56 264 kr
Cerebrovaskulär olycka	[-----]	[-----]	208 861 kr

Tabell 14 Biverkningar (alla patienter behandlas med Entresto)

Biverkning	Förekomst Verquvo i tillägg till basbehandling	Förekomst endast basbehandling	Kostnad per händelse
Hjärtfel	[-----]	[-----]	64 459 kr
Synkope	[-----]	[-----]	2 180 kr
Akut njursvikt	[-----]	[-----]	56 264 kr
Akut hjärtsvikt	[-----]	[-----]	60 096 kr
Urinvägsinfektioner	[-----]	[-----]	64 459 kr
Förmaksflimmer	[-----]	[-----]	24 386 kr
Hypotoni	[-----]	[-----]	75 074 kr
Lunginflammation	[-----]	[-----]	64 459 kr
Kongestiv hjärtsvikt	[-----]	[-----]	75 074 kr
Njursvikt	[-----]	[-----]	34 821 kr
Genitala infektioner	[-----]	[-----]	56 264 kr
Cerebrovaskulär olycka	[-----]	[-----]	208 861 kr

Tabell 15 Biverkningar (alla patienter behandlas med SGLT2)

Biverkning	Förekomst Verquvo i tillägg till basbehandling	Förekomst endast basbehandling	Kostnad per händelse
Hjärtfel	[-----]	[-----]	64 459 kr
Synkope	[-----]	[-----]	2 180 kr
Akut njursvikt	[-----]	[-----]	56 264 kr
Akut hjärtsvikt	[-----]	[-----]	60 096 kr
Urinvägsinfektioner	[-----]	[-----]	64 459 kr
Förmaksflimmer	[-----]	[-----]	24 386 kr

Hypotoni	[-----]	[-----]	75 074 kr
Lunginflammation	[-----]	[-----]	64 459 kr
Kongestiv hjärtsvikt	[-----]	[-----]	75 074 kr
Njursvikt	[-----]	[-----]	34 821 kr
Genitala infektioner	[-----]	[-----]	56 264 kr
Cerebrovaskulär olycka	[-----]	[-----]	208 861 kr

Företaget baserar kostnaderna för respektive biverkning på enhetspriser från Södra region-sjukvårdens prislista [32].

TLV:s diskussion

TLV anser att källorna företaget använder för att uppskatta biverkningarnas påverkan på kostnader är rimliga. Biverkningar påverkar inte resultaten nämnvärt i TLV:s grundscenario.

TLV:s bedömning:

Andrahandsbegränsningen (*patienter utan SGLT2-hämmare*)

TLV bedömer att företagets uppskattning av kostnaderna för biverkningar är relevanta och rimligt uppskattade.

3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader.

4 Resultat

Företaget har skattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Verquvo i tillägg till basbehandling hos vuxna patienter med symptomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

I företagets grundscenario för de patienter som behandlas med SGLT2-hämmare (förstahandsbegränsningen) vinner patienter cirka 0,96 kvalitetsjusterade levnadsår till en högre kostnad motsvarande cirka 82 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 86 000 kronor.

I företagets grundscenario för patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare (andrahandsbegränsningen) vinner patienten 0,43 kvalitetsjusterade levnadsår till en högre kostnad motsvarande cirka 79 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 181 000 kronor.

Enligt TLV:s grundscenario vinner patienter 0,16 kvalitetsjusterade levnadsår och den inkrementella kostnaden uppgår till cirka 61 000 kronor. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till ca 382 000 kronor när Verquvo jämförs med ”inget tillägg till basbehandling utan SGLT2” (andrahandsbegränsningen). TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas när olika antaganden varierar.

Centrala antaganden i företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1.1. Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1.2 och TLV:s grundscenario känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.1.3.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på en rad antaganden, de antaganden som påverkar resultaten mest listas nedan:

- Företaget antar en livstids tidshorisont
- Företaget antar att resursåtgången för besök hos allmänläkare, kardiolog, sjuksköterska och telefonuppföljning ökar vid den första dekompenseringshändelse i modellen.
- Företaget antar att Verquvo genom kompositmåttet i studien påverkar mortaliteten.
- Företaget uppskattar att patienter som behandlas med Verquvo och har Entresto i basbehandlingen har lägre hazardkvoter än de patienter som endast erhåller basbehandling (basbehandling inklusive Entresto). Dessa hazardkvoter uppskattas av företaget till [-----].
- Företaget uppskattar att patienter som behandlas med Verquvo och har SGLT2 i basbehandlingen har lägre hazardkvoter än de patienter som endast erhåller basbehandling (basbehandling inklusive SGLT2). Dessa hazardkvoter uppskattas av företaget till [-----].
- Mortaliteten påverkas av en försämring men inte flera försämringar.
- Ingen avhoppsfrekvens inkluderas

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan presenteras företagets grundscenario avseende alla patientgrupper individuellt och det ihopviktade grundscenariot för de patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare, se Tabell 17 och Tabell 18. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka

86 000 kronor för patienter som behandlas med SGLT2-hämmare och 181 000 kronor för de patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare, se Tabell 16 och Tabell 19.

Förstahandsbegränsningen (patienter med SGLT2-hämmare)

I företagets grundscenario för patienter som alla behandlas med SGLT2-hämmare drivs resultatet framförallt av en längre överlevnad (LY). Dessa vunna LY tillsammans med behandlingsspecifika övervakningskostnader medför att även övriga behandlingsspecifika kostnader (läkemedelskostnader och sjukvårdskostnader) är högre för Verquvo.

Tabell 16 Resultat i företagets grundscenario (alla patienter behandlas med SGLT2-hämmare)

	Verquvo	Basbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt			82 105 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	1,54
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)			0,96
Kostnad per vunnet levnadsår			53 315 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			85 526 kr

Andrahandsbegränsningen (patienter utan SGLT2-hämmare)

I företagets grundscenario för patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare drivs resultatet framförallt av en längre överlevnad (LY). Dessa vunna LY tillsammans med behandlingsspecifika övervakningskostnader medför att även övriga behandlingsspecifika kostnader är högre för Verquvo. Kostnaden per vunnet QALY är markant lägre för de patienter som alla behandlas med Entresto.

Tabell 17 Resultat i företagets grundscenario (patienter utan Entresto och SGLT2-hämmare)

	Verquvo	Basbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt			66 510 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,48
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)			0,31
Kostnad per vunnet levnadsår			138 563 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			214 548 kr

Tabell 18 Resultat i företagets grundscenario (alla patienter behandlas med Entresto)

	Verquvo	Basbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt			94 857 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,99
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)			0,60
Kostnad per vunnet levnadsår			95 815 kr

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	158 095 kr
---	-------------------

Tabell 19 Viktat resultat i företagets grundscenari

	Ökning/ minskning
Viktad skillnad i kostnad	78 629 kr
Viktad skillnad i QALY	0,43
Viktad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	181 364 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört en rad probabilistiska och deterministiska känslighetsanalyser utifrån företagets grundscenarion för respektive population. För en översikt över företagets deterministiska känslighetsanalyser, se Tabell 20 till Tabell 21.

Tabell 20 Företagets känslighetsanalyser (patienter utan Entresto och SGLT2-hämmare)

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader mellan Verquvo och basbehandling	Skillnad i QALYs mellan Verquvo och basbehandling	Kostnad/QALY
Grundscenari		66 510 kr	0,31	214 548 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 21 Företagets känslighetsanalyser (alla patienter behandlas med Entresto)

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader mellan Verquvo och basbehandling	Skillnad i QALYs mellan Verquvo och basbehandling	Kostnad/QALY
Grundscenari		94 857 kr	0,60	158 095 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 22 Företagets känslighetsanalyser (alla patienter behandlas med SGLT2-hämmare)

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader mellan Verquvo och basbehandling	Skillnad i QALYs mellan Verquvo och basbehandling	Kostnad/QALY
Grundscenari		82 105 kr	0,96	85 526 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

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

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets uppdateringar:

- TLV antar en 10-årig tidshorisont i modellen.
- TLV antar att resursåtgången för besök hos allmänläkare, kardiolog, sjuksköterska och telefonuppföljning *inte* ökar vid den första dekompenseringshändelsen i modellen.
- TLV uppskattar att patienter som behandlas med Verquvo och har Entresto i basbehandlingen har samma hazardkvoter som hazardkvoterna som påvisades i VICTORIA-studien. Dessa hazardkvoter är 0,90 för sjukhusinläggning och 0,93 för mortalitet.
- TLV utgår från VICTORIA-studien för fördelningen av patienter som inte får behandling med SGLT2-hämmare eller Entresto och patienter som får behandling med Entresto. Det vill säga hur ICER viktas ihop i resultaten.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario för andrahandsbegränsningen

Nedan presenteras TLV:s grundscenario avseende patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare, se Tabell 23 och Tabell 24. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 369 000 kronor för patienter utan Entresto och SGLT2-hämmare. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 466 000 kronor för patienter som alla har behandlats med Entresto. I TLV:s grundscenario uppgår det viktade resultatet för patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare till 382 000 kronor.

Tabell 23 Resultat i TLV:s grundscenario (patienter utan Entresto och SGLT2-hämmare)

	Verquvo	Basbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	59 782 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,27
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,16
Kostnad per vunnet levnadsår			265 845 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			368 950 kr

Tabell 24 Resultat i TLV:s grundscenario (alla patienter behandlas med Entresto)

	Verquvo	Basbehandling	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	65 473 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,24
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,14

Kostnad per vunnet levnadsår	331 991 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	465 949 kr

Tabell 25 Viktat resultat i TLV:s grundscenario

	Ökning/ minskning
Viktad skillnad i kostnad	60 667 kr
Viktad skillnad i QALY	0,16
Viktad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	382 298

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV bedömer att ett antal parametrar i analysen är förknippade med osäkerheter. För att undersöka påverkan av dessa parametrar på resultaten har TLV tagit fram känslighetsanalyser. Resultaten i känslighetsanalyserna redovisas i Tabell 26 nedan. Känslighetsanalyserna visar att resultaten är relativt robusta mot justeringar i parametrar som är förknippade med osäkerheter. I alla analyserna ligger kostnaden per vunnet QALY i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med hög svårighetsgrad. TLV noterar att känslighetsanalyser där tidshorisonten ändras har den största påverkan på resultatet. Detta eftersom resultaten drivs av överlevnadsvinster vars omfattning varierar med tidshorisonten.

Tabell 26 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader mellan Verquvo och basbehandling	Skillnad i QALYs mellan Verquvo och basbehandling	Kostnad/QALY
Grundscenario		60 667 kr	0,16	382 298 kr
Tidshorisont	5 år	[-----]	[----]	592 012 kr
Avhoppningsfrekvens (samma övergångsfördelningar och läkemedelskostnader)	Efter 2 år	[-----]	[----]	467 028 kr
Fördelningar för övergångssannolikhet avseende mortalitet (T2 och T5)	Gompertz	[-----]	[----]	227 541 kr
Fördelningar för övergångssannolikhet avseende sjukhusinläggning (T1)	Gompertz	[-----]	[----]	366 491 kr
Hazardkvoter för patienter med 100 % Entresto	+0,02	[-----]	[----]	395 523 kr
	-0,02	[-----]	[----]	369 605 kr
Hazardkvoter för patienter med 100 % Entresto	Enligt företagets uppskattning	[-----]	[----]	341 374 kr
Resursåtgång i stadier	Inkludering av skillnad mellan stadier	[-----]	[----]	360 807 kr
Användning av Diuretika	0 procent	[-----]	[----]	380 550 kr
Fördelning av andel Entresto-patienter i viktningen	Enligt Rikssvikt (42,75 %)	[-----]	[----]	421 070 kr
Dosering av basbehandling	Halvering av de preparat som har en [-----] ----]	[-----]	[----]	380 892 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det kvarstår medelhög osäkerhet i precisionen av skattningen av kostnad per vunnet QALY. Detta beror framförallt på fortsatta osäkerheter kring hur stor Verquvos påverkan på mortaliteten är och hur mortaliteten ser ut för patienterna överlag.

TLV bedömer att osäkerheten kring bedömningen om Verquvo har en rimlig kostnad för patienter som inte behandlas med SGLT-2 hämmare är låg.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget förväntar sig att givet förstahandsbegränsningen kan cirka [-----] årligen vara aktuella för behandling med Verquvo men att inte alla dessa patienter kommer att behandlas. Företaget uppskattar därför att Verquvo med förstahandsbegränsningen kommer att säljas till [-----].

Företaget uppger att antalet patienter aktuella för behandling kommer att vara färre för den i andra hand sökta populationen. TLV:s anlitade expert uppger att målvärdet för användning av SGLT2-användning i Rikssvikt är cirka 80 och 90 procent varpå mellan cirka 10 och 20 procent av patienterna kan väntas att behandlas med Verquvo givet andrahandsbegränsningen. Detta skulle motsvara mellan [-----] och därmed cirka [-----].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att uppskattningar av hur många patienter som kommer att behandlas med Verquvo är förenad med hög osäkerhet men att företagets uppskattning baseras på tillräckligt bra källor för att utgöra en utgångspunkt. TLV bedömer att en rimligare uppskattning av Verquvos budgetpåverkan vid andrahandsbegränsningen är [-----] kronor (AIP)

4.4 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario för patienter utan SGLT2-hämmare skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 382 000 kronor för Verquvo i tillägg till basbehandling jämfört med endast basbehandling. TLV har identifierat att den största osäkerheten är hur stor Verquvos påverkan på mortaliteten är och hur mortaliteten ser ut för patienterna överlag. Företaget modellerar patienter som inte har behandlats med SGLT2-hämmare genom att vikta ihop resultat för de patienter som inte har behandlats med SGLT2 hämmare eller Entresto och patienter som alla har behandlats med Entresto. TLV bedömer att företagets modellering underskattar patienternas mortalitet i båda behandlingsarmarna och är osäker vad gäller modelleringen av överlevnadsvinst.

TLV har hanterat dessa osäkerheter genom att använda hazardkvoter som har påvisad signifikans i studien (för hela populationen) för patienter som behandlas med Entresto och genom att sätta tidshorisonten i modellen till 10 år. Fördelningar för mortalitetsövergångar varierar även i känslighetsanalyser.

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

Sammantaget bedömer TLV att det kvarstår medelhög osäkerhet i precisionen av skattningen av kostnad per vunnet QALY. TLV bedömer däremot att osäkerheten kring bedömningen om Verquvo har en rimlig kostnad för patienter som inte behandlas med SGLT-2 hämmare är låg.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Verquvo har en pågående utredning hos CADTH.

NCPE (Irland) rekommenderar inte Verquvo

<https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2021/07/Vericiguat-Technical-Summary.-HTA-ID-21027.docx.pdf>.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 27 Priser i andra länder

Land	Pris/dag (AIP) [-----]	Subventionsstatus	Andra faktorer som påverkar det faktiskt betalda priset
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

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

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

För förstahandsbegränsningen bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Verquvo är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, beta-blockerare, MRA och SGLT2-hämmare. För andrahandsbegränsningen bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Verquvo är inget tillägg till basbehandling med ACE-hämmare/ARB/ARNi, betablockerare och MRA.

Baserat på den pivotala fas III-studien VICTORIA bedömer TLV att Verquvo har signifikant bättre effekt än placebo, i en patientpopulation som inte får SGLT2-hämmare som en del av basbehandlingen. TLV bedömer att patienterna i VICTORIA-studien inte har basbehandling enligt aktuella svenska behandlingsrekommendationer. TLV bedömer att det mot bakgrund av företagets underlag inte kan fastslås att effekten av Verquvo på risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död inte modifieras av SGLT2-hämmare.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell för att utvärdera om Verquvos kostnad är rimlig. Företaget analyserar populationen där alla behandlas med SGLT2-hämmare separat för att analysera förstahandsbegränsningen. Företaget viktar ihop resultaten från populationen där ingen har behandlats med SGLT2-hämmare eller Entresto med populationen där alla har behandlats med Entresto för att analysera andrahandsbegränsningen.

För ansökan om förstahandsbegränsningen bedömer TLV att modelleringen av denna population saknar stöd. Företaget har således inte visat att kostnaden för Verquvo är rimlig för patienter som har behandlats med SGLT2-hämmare.

Företaget ansöker om priset 2 934,99 kronor per förpackning (AUP) 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). Ansökta försäljningspriser per tablett är snarlika oavsett förpackningsstorlek och styrka. 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 per dag och 10 931 kronor per år.

I företagets grundscenario för de patienter som inte behandlas med SGLT2-hämmare (andrahandsbegränsningen) vinner patienten 0,43 kvalitetsjusterade levnadsår till en högre kostnad. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 181 000 kronor.

TLV har identifierat att den största osäkerheten rör mortaliteten och hur stor överlevnadsvinst Verquvo ger. För att hantera denna osäkerhet kortar TLV tidshorisonten och använder mer konservativa hazardkvoter som det finns statistiskt signifikant underlag för i VICTORIA-studien. TLV ändrar även andra för resultatet mindre viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.

Enligt TLV:s grundscenario vinner patienter 0,16 kvalitetsjusterade levnadsår och den inkrementella kostnaden uppgår till cirka 61 000 kronor. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till ca 382 000 kronor när Verquvo jämförs med ”inget tillägg till basbehandling utan SGLT2” (andrahandsbegränsningen). 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 QALY ligger i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer att det kvarstår medelhög osäkerhet i precisionen av skattningen av kostnad per vunnet QALY. TLV bedömer däremot att osäkerheter kring bedömningen om Verquvo har en rimlig kostnad för patienter som inte behandlas med SGLT-2 hämmare är låg.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning. Verquvo subventioneras för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion hos vuxna patienter med stabil hjärtsvikt efter en nyligen genomgången försämring (dekompenenserad hjärtsvikt) som krävt intravenös behandling. Subventioneras endast för patienter som har en basbehandling, för vilka en SGLT2-hämmare inte är lämplig.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård," 2015 2015.
- [2] S. Kurmani and I. Squire, "Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology," (in eng), *Curr Heart Fail Rep*, vol. 14, no. 5, pp. 385-392, Oct 2017, doi: 10.1007/s11897-017-0351-y.
- [3] S. R. i. Samverkan, "Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Hjärtsvikt - nydebuterad," 2021.
- [4] R. F. Faris, M. Flather, H. Purcell, P. A. Poole-Wilson, and A. J. Coats, "Diuretics for heart failure," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, no. 2, p. Cd003838, Feb 15 2012, doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.
- [5] T. A. McDonagh *et al.*, "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 42, no. 36, pp. 3599-3726, Sep 21 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [6] N. f. S. läkemedelskommittéer. "Läkemedelsbehandling vid kronisk hjärtsvikt." <https://janusinfo.se/lakemedelskommitte/lok/artiklar/lakemedelsbehandlingvidkroniskhjarthjartsvikt.5.6bocec9617a2d3d28f8699b5.html> (accessed 2022).
- [7] Hjärt-Lungfonden, "Hjärtrapporten," 2019 2019.
- [8] L. H. Lund *et al.*, "Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality-a nationwide cohort study," (in eng), *Eur J Heart Fail*, vol. 19, no. 9, pp. 1107-1116, Sep 2017, doi: 10.1002/ejhf.762.
- [9] S. P. Murphy, N. E. Ibrahim, and J. L. Januzzi, Jr., "Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review," (in eng), *Jama*, vol. 324, no. 5, pp. 488-504, Aug 4 2020, doi: 10.1001/jama.2020.10262.
- [10] X. Chen, G. Savarese, U. Dahlström, L. H. Lund, and M. Fu, "Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with mid-range ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction," (in eng), *Clin Res Cardiol*, vol. 108, no. 12, pp. 1394-1405, Dec 2019, doi: 10.1007/s00392-019-01477-z.
- [11] R. n. hjärtsviktsregister, "Årsrapport," 2021 2021.
- [12] A. H. Association. "Classes of Heart Failure." <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure> (accessed 21 October, 2022).
- [13] J. Berg, P. Lindgren, M. Mejhert, M. Edner, U. Dahlström, and T. Kahan, "Determinants of Utility Based on the EuroQol Five-Dimensional Questionnaire in Patients with Chronic Heart Failure and Their Change Over Time: Results from the Swedish Heart Failure Registry," (in eng), *Value Health*, vol. 18, no. 4, pp. 439-48, Jun 2015, doi: 10.1016/j.jval.2015.02.003.
- [14] S. J. Greene *et al.*, "Hospitalization for Recently Diagnosed Versus Worsening Chronic Heart Failure: From the ASCEND-HF Trial," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, no. 25, pp. 3029-3039, Jun 27 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.043.
- [15] S. D. Solomon *et al.*, "Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure," (in eng), *Circulation*, vol. 116, no. 13, pp. 1482-7, Sep 25 2007, doi: 10.1161/circulationaha.107.696906.
- [16] S. Setoguchi, L. W. Stevenson, and S. Schneeweiss, "Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure," (in eng), *Am Heart J*, vol. 154, no. 2, pp. 260-6, Aug 2007, doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.041.
- [17] E. M. Agency, "Assessment Report (EPAR)," 20 May 2021.
- [18] J. J. McMurray *et al.*, "Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 371, no. 11, pp. 993-1004, Sep 11 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [19] J. J. V. McMurray *et al.*, "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 381, no. 21, pp. 1995-2008, Nov 21 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

- [20] P. W. Armstrong *et al.*, "Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 382, no. 20, pp. 1883-1893, May 14 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
- [21] E. Shahar, S. Lee, J. Kim, S. Duval, C. Barber, and R. V. Luepker, "Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality," (in eng), *J Card Fail*, vol. 10, no. 5, pp. 374-9, Oct 2004, doi: 10.1016/j.cardfail.2004.02.003.
- [22] J. Buddeke *et al.*, "Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men," (in eng), *BMC Public Health*, vol. 20, no. 1, p. 36, Jan 10 2020, doi: 10.1186/s12889-019-7934-3.
- [23] J. A. Mauskopf *et al.*, "Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis," (in eng), *Value Health*, vol. 10, no. 5, pp. 336-47, Sep-Oct 2007, doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x.
- [24] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC," (in eng), *Eur J Heart Fail*, vol. 18, no. 8, pp. 891-975, Aug 2016, doi: 10.1002/ejhf.592.
- [25] C. W. Yancy *et al.*, "2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, no. 16, pp. e147-239, Oct 15 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [26] N. J. Devlin, K. K. Shah, Y. Feng, B. Mulhern, and B. van Hout, "Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England," (in eng), *Health Econ*, vol. 27, no. 1, pp. 7-22, Jan 2018, doi: 10.1002/hec.3564.
- [27] S. K. o. Regioner, "Basrapport slutenvård," 2021. [Online]. Available: [https://statva.skl.se/SASVisualAnalyticsViewer/?reportSBIP=SBIP%3A%2F%2FME_TASERVER%2FWeb%2FProd%2FRapporter%2FPublik%2FK_PP%2FKPP_BAS_RAP%2FKPP_SOM_BAS_SV_PUBLIK\(Report\)&page=vi5922](https://statva.skl.se/SASVisualAnalyticsViewer/?reportSBIP=SBIP%3A%2F%2FME_TASERVER%2FWeb%2FProd%2FRapporter%2FPublik%2FK_PP%2FKPP_BAS_RAP%2FKPP_SOM_BAS_SV_PUBLIK(Report)&page=vi5922)
- [28] K. G. Sahlen, K. Boman, and M. Brännström, "A cost-effectiveness study of person-centered integrated heart failure and palliative home care: Based on a randomized controlled trial," (in eng), *Palliat Med*, vol. 30, no. 3, pp. 296-302, Mar 2016, doi: 10.1177/0269216315618544.
- [29] S. C. Konsumentprisindex, "Price index of public expenditure 1980-2021. Indices for Health Group, annual averages," 2022. [Online]. Available: <https://www.scb.se/en/finding-statistics/statistics-by-subject-area/prices-and-consumption/consumer-price-index/consumer-priceindex-cpi/pong/tables-and-graphs/consumer-price-index-cpi/cpi-indices-for-main-groups-annual-averages/>
- [30] M. Mejhert, P. Lindgren, O. Schill, M. Edner, H. Persson, and T. Kahan, "Long term health care consumption and cost expenditure in systolic heart failure," (in eng), *Eur J Intern Med*, vol. 24, no. 3, pp. 260-5, Apr 2013, doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.015.
- [31] T. Wisløff, O. F. Norheim, S. Halvorsen, R. M. Selmer, and I. S. Kristiansen, "NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries," in *Health Economic Evaluation of Primary Prevention Strategies Against Cardiovascular Disease*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) Copyright ©2008 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). 2008.
- [32] S. S, "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen," 2021. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2021/?wpdmdl=21717&refresh=615577a60a05d16329911422021>

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.