Datum	Diarienummer
2024-12-12	2406/2024

SÖKANDE Novartis Sverige AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde och i ny beredningsform (granulat i kapslar avsedda att öppnas) från och med den 13 december 2024 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris). Beslutet gäller med förmånsbegränsning och villkor enligt nedan.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP[1] (SEK)
Entresto	Granulat i kapslar avsedda att öppnas	6 mg/6 mg	Blister, 60 kapslar	394081	119,00	168,42
Entresto	Granulat i kapslar avsedda att öppnas	15 mg/16 mg	Blister, 60 kapslar	097280	297,50	353,16
Entresto®	Filmdragerad tablett	24 mg/26 mg	Blister, 28 tabletter	104675	595,00	658,13
Entresto®	Filmdragerad tablett	49 mg/51 mg	Blister, 28 tabletter	550845	595,00	658,13
Entresto®	Filmdragerad tablett	49 mg/51 mg	Blister, 56 tabletter	577135	1190,00	1268,00
Entresto®	Filmdragerad tablett	49 mg/51 mg	Blister, 168 tabletter	585287	3570,00	3707,50
Entresto®	Filmdragerad tablett	49 mg/51 mg	Blister, 168 (3 x 56) tabletter	448897	3570,00	3707,50
Entresto®	Filmdragerad tablett	97 mg/103 mg	Blister, 56 tabletter	466739	1190,00	1268,00
Entresto®	Filmdragerad tablett	97 mg/103 mg	Blister, 168 tabletter	470817	3570,00	3707,50
Entresto®	Filmdragerad tablett	97 mg/103 mg	Blister, 168 (3 x 56) tabletter	409547	3570,00	3707,50

Förmånsbegränsning

Subventioneras endast för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar med systolisk vänsterkammardysfunktion.

Villkor

[1] Apotekens utförsäljningspris

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

Upplysning

Entresto filmdragerade tabletter ingår sedan den 1 april 2016 i läkemedelsförmånerna (dnr 3297/2015) med följande förmånsbegränsning; subventioneras endast för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

Genom detta beslut är Entresto filmdragerade tabletters subvention förenad med följande sammanlagda förmånsbegränsning.

Subventioneras endast för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion och behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar med systolisk vänsterkammardysfunktion.

ANSÖKAN

Sedan april 2016 omfattas Entresto filmdragerad tablett av läkemedelsförmånerna för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion (HFrEF) (beslut i ärende med dnr 3297/2015).

Den 26 maj 2023 beslutade Europeiska kommissionen om ett utökat godkännande för Entresto som inkluderar en utökad indikation och en ny beredningsform. Den utökade indikationen utgörs av behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar i åldern ett år eller äldre med systolisk vänsterkammardysfunktion. Den nya beredningsformen är granulat i kapslar avsedda att öppnas (hädanefter kallat Entresto granulat).

Novartis Sverige AB (företaget) har nu ansökt om ett utökat användningsområde inom läkemedelsförmånerna för Entresto, på så sätt att läkemedlet även ska subventioneras för den utökade indikationen och att den nya beredningsformen ska subventioneras för de barn och ungdomar som omfattas av den utökade indikationen.

Till stöd för sin ansökan har företaget lämnat in två kliniska studier genomförda på barn respektive vuxna med hjärtsvikt. I företagets underlag ingår även en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaderna för båda beredningsformerna av Entresto för användning hos barn jämförs med läkemedelskostnaderna för relevant jämförelsealternativ.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska beviljas av följande skäl:

- Det finns inte skäl att anta att behandlingseffekten av Entresto väsentligen skiljer sig åt mellan barn med hjärtsvikt med systolisk vänsterkammardysfunktion och vuxna med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.
- Entresto filmdragerade tabletter för behandling av vuxna bedöms därför utgöra relevant jämförelsealternativ.
- Kostnaden för behandling av barn med Entresto är lägre eller samma som kostnaden för relevant jämförelsealternativ, utom för en mycket liten grupp barn som har en högre kostnad. Vid sammanvägning bedömer dock TLV att kostnaderna är rimliga för patientgruppen barn som helhet.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset om läkemedlets användningsområde begränsas (förmånsbegränsning) och om TLV:s beslut förenas med villkor i enlighet med 11 § förmånslagen.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Entresto

Entresto används för att behandla kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion och kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar i åldern ett år eller äldre med systolisk vänsterkammardysfunktion.

Hjärtsvikt innebär att hjärtat inte förmår pumpa så mycket blod som kroppen behöver. Mer specifikt kännetecknas kronisk hjärtsvikt hos barn med systolisk vänsterkammardysfunktion av nedsatt ejektionsfraktion, det vill säga att en minskad mängd blod pumpas ut ur vänster hjärtkammare med varje hjärtslag. Orsakerna till hjärtsvikt hos barn kan vara många, men de vanligaste är medfödda hjärtfel eller hjärtmuskelsjukdomar (kardiomyopatier). Hjärtsvikt hos barn är ett fortskridande tillstånd som i allmänhet innefattar symtom och tecken såsom försämrad tillväxt, ödem (svullnad eller vätskeansamling i kroppen), andningsproblem och nedsatt ansträngningskapacitet. Tillståndet är förknippat med frekventa sjukhusinläggningar, försämrad livskvalitet, behov av hjärttransplantation och förtida död.

Entresto innehåller de aktiva substanserna sakubitril och valsartan som verkar på olika sätt. Sakubitril blockerar nedbrytningen av natriuretiska peptider som bildas i kroppen. Natriuretiska peptider gör att natrium och vatten utsöndras med urinen, vilket minskar påfrestningen på det sviktande hjärtat. De sänker också blodtrycket och minskar bildningen av ärrvävnad (fibros) i hjärtat som annars uppstår vid hjärtsvikt. Valsartan är en angiotensin II-receptorblockerare och hämmar därigenom effekterna av hormonet angiotensin II, som kan vara skadligt hos individer med hjärtsvikt. Valsartan verkar också kärlvidgande vilket sänker blodtrycket.

Behovet av läkemedel för behandling av barn med hjärtsvikt är stort

TLV konstaterar att det finns ett stort behov av godkända läkemedel och motsvarande beredningsformer för barn med hjärtsvikt med systolisk vänsterkammardysfunktion. Detta mot bakgrund av att det före godkännandet av Entresto saknades godkända läkemedel för behandling av hjärtsvikt hos barn i EU, liksom att det inte heller fanns några beredningsformer anpassade för denna patientgrupp.

TLV finner inte skäl att anta att effekten av Entresto väsentligen skiljer sig åt mellan barn och vuxna med hjärtsvikt vilket innebär att Entresto tabletter för behandling av vuxna är relevant jämförelsealternativ

Entresto har tidigare beviljats subvention för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion (dnr 3297/2015). Företaget uppger i den aktuella ansökan att det är rimligt att anta att användning av Entresto inom den pediatriska indikationen är kostnadseffektiv. Detta mot bakgrund av att Entresto för behandling av vuxna med HFrEF redan ingår i högkostnadsskyddet, att ansökt pris för Entresto granulat som högst motsvarar kostnaden för behandling av vuxna med Entresto filmdragerade tabletter (hädanefter kallat Entresto tabletter) samt att det utifrån företagets kliniska studier hos vuxna och barn med hjärtsvikt går att dra slutsatser om att Entresto har kliniska fördelar även hos barn.

När det gäller barn med hjärtsvikt har företaget utfört en randomiserad, dubbelblind studie av 375 barn med hjärtsvikt med systolisk vänsterkammardysfunktion där sakubitril/valsartan (Entresto) jämförs med enalapril. Studien, som kallas PANORAMA-HF, ger stöd för en klinisk effekt av sakubitril/valsartan på så sätt att förbättrade symtom, funktion och livskvalitet observerades för båda behandlingsarmarna från baslinjen till studiens slut vid vecka 52. Säkerhetsprofilen i PANORAMA-HF stämde överens med resultat som tidigare dokumenterats för vuxna med hjärtsvikt och inga nya säkerhetssignaler identifierades. Enligt den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) bedömningsrapport för Entresto vid användning hos barn visar biotillgänglighetsstudier att Entresto granulat och Entresto tabletter, två beredningsformer som användes i PANORAMA-HF, är bioekvivalenta.

Data från både PANORAMA-HF och den redan genomförda registreringsstudien av vuxna patienter med HFrEF, PARADIGM-HF, utgjorde grund för det utökade godkännandet för Entresto vid pediatrisk användning. En central del i företagets ansökan till EMA var att kunna visa att befintliga data från vuxna med HFrEF kunde föras över (extrapoleras) till barn med hjärtsvikt med systolisk vänsterkammardysfunktion. EMA bedömde att företaget sammantaget hade visat detta utifrån fyra kriterier i en strukturerad extrapoleringsplan. Eftersom Entresto uppfyllde extrapoleringsplanen och kliniskt relevanta förbättringar av bland annat symtom- och livkvalitetsmått observerades i PANORAMA-HF, ansåg EMA att barn med hjärtsvikt med systolisk vänsterkammarfunktion kunde förväntas ha samma fördelar av behandling med sakubitril/valsartan som har observerats hos motsvarande vuxna hjärtsviktspatienter.

TLV anser, med stöd av EMA:s bedömning, att det inte finns skäl att anta att behandlingseffekten av sakubitril/valsartan väsentligen skulle skilja sig åt mellan barn med hjärtsvikt med systolisk vänsterkammardysfunktion och vuxna med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Mot denna bakgrund bedömer TLV att den beredningsform av Entresto som redan ingår i läkemedelsförmånerna, det vill säga Entresto tabletter för behandling av vuxna patienter, utgör relevant jämförelsealternativ till Entresto granulat och Entresto tabletter för behandling av barn.

Läkemedelskostnaden för behandling av majoriteten barn är lägre än eller samma för Entresto som motsvarande kostnad för relevant jämförelsealternativ

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för behandling av majoriteten av barn med Entresto är lägre än eller samma som motsvarande kostnad för relevant jämförelsealternativ.

Ansökt pris för Entresto granulat är 119,00 kronor (AIP) eller 168,41 kronor (AUP), för en förpackning om 60 tabletter i styrkan 6 mg/6 mg respektive 297,50 kronor (AIP) eller 353,16 kronor (AUP) för en förpackning om 60 tabletter i styrkan 15 mg/16 mg.

För tabletterna är priset redan fastställt och oförändrat för samtliga förpackningar och styrkor, i enlighet med tabellen på sidan 1.

Företaget har lämnat in en kostnadsjämförelse där kostnaden för behandling av barn med Entresto granulat eller tabletter jämförs med kostnaden för behandling av vuxna med Entresto tabletter. Företagets kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling av barn är lägre eller i nivå med kostnaden för behandling av vuxna med Entresto tabletter.

I TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) framgår att om läkemedlet som ansökan avser har samma hälsoeffekt som jämförelsealternativet kan en kostnadsminimeringsanalys vara tillräcklig. Mot bakgrund av att TLV bedömer att det inte finns skäl att anta att behandlingseffekten av Entresto för barn med hjärtsvikt väsentligen skiljer sig åt jämfört med effekten för vuxna med hjärtsvikt, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. I en kostnadsjämförelse jämförs kostnaden för en viss period mellan två eller flera alternativ där dosering eller andra antaganden kan skilja sig åt. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden för behandling av barn med Entresto granulat eller tabletter med kostnaden för behandling av vuxna med Entresto tabletter.

TLV konstaterar att läkemedelskostnaden för barn varierar beroende på vikt eftersom doseringen av Entresto granulat och tabletter är viktberoende. Läkemedelskostnaden för vuxna varierar inte eftersom doseringen är densamma oavsett vikt. Enligt produktresumén för Entresto ska barn som väger mindre än 40 kg behandlas med Entresto granulat. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden är lägre för behandling av denna patientgrupp (41,20 kronor per patient och dag) än kostnaden för behandling av vuxna patienter med Entresto tabletter (44,14 kronor per patient och dag).

Barn som väger åtminstone 40 kg kan behandlas med Entresto tabletter. För de barn som väger över 50 kg visar TLV:s kostnadsjämförelse att läkemedelskostnaden för behandling av denna patientgrupp är densamma (44,14 kronor per patient och dag) som kostnaden för behandling av vuxna patienter med Entresto tabletter. För de barn som väger minst 40 kg men mindre än 50 kg visar TLV:s kostnadsjämförelse att läkemedelskostnaden för behandling av denna patientgrupp är högre (91,14 kronor per patient och dag) än kostnaden för behandling av vuxna patienter med Entresto tabletter. Endast cirka fem barn uppskattas tillhöra denna viktklass. Patientgruppen är således mycket liten.

TLV gör en sammanvägd bedömning av samtliga viktklasser och konstaterar att kostnaden för behandling av majoriteten av barn med Entresto granulat eller tabletter är lägre än eller samma som kostnaden för behandling av vuxna patienter med Entresto tabletter.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, biträdande professor Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärfars, professorn Sofia Kälvemark Sporrong och forskningsansvarige Monica Persson. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Annika Bergman. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Anna Westerlund och seniora juristen Elin Borg medverkat.

Staffan Bengtsson

Annika Bergman

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Dnr: 2406/2024

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)).

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

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.
(15 § förmånslagen).

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315)

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor. (11 § förmånslagen)

TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas. (27 § förmånslagen)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer ett alternativt försäljningspris, som ska vara lika med inköpspriset, för alla läkemedel i läkemedelsförmånerna. (4 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.)

Ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna tillämpas på öppenvårdsapoteken tidigast från och med dagen efter den då beslutet meddelades. (19 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte)