

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Entresto (sakubitril och valsartan)

Utvärderad indikation

Behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion

Förslag till beslut

Bifall med begränsning till aktuell godkänd indikation samt uppföljningsvillkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Entresto
Aktiv substans	sakubitril och valsartan
ATC-kod	C09DX04
Beredningsform	Tablett
Företag	Novartis
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2016-05-23
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarsfunktion
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög till mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	ACE-hämmare
Antal patienter i Sverige	Upp till 90 000
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] SEK AUP (baserat på ansökt pris)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Entresto	97/103	168	3 570,00	3 687,65
Entresto	97/103	56	1 190,00	1 260,05
Entresto	49/51	168	3 570,00	3 687,65
Entresto	49/51	56	1 190,00	1 260,05
Entresto	24/26	28	595,00	653,15

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Tormod (medicinsk utredare), Daniel Högberg (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist). I utredningen har även Laila Straubergs, Ann Einerth, Marianne Aufrecht-Gustafsson, Sofie Gustafsson och Pontus Johansson deltagit.

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 sig från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Docenten Owe Johnson och specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund. De 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: 3297/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut; Bifall med begränsning och villkor.

Begränsning

Subventioneras endast för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och övrig information tydligt informera om begränsningen.

Företaget ska senast den 31 oktober 2018 inkomma med uppföljningsdata som visar användningen i Sverige samt effekten av Entresto i klinisk vardag, företrädevis i Sverige.

- Vid nedsatt systoliska vänsterkammarmfunktion orkar hjärtat inte pumpa ut tillräcklig med blod ur vänster hjärtkammare när den drar ihop sig. Den procentuella andel av hjärtats blodvolym som pumpas ut ur hjärtat vid varje hjärtslag kallas ejektionsfraktion (EF). Ju lägre EF-värde, desto sämre är hjärtats pumpförmåga. Hjärtsvikten orsakar flera symtom, såsom till exempel andnöd och trötthet.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för hjärtsvikt varierar från medelhög till mycket hög.
- Entresto innehåller en kombination av substanserna valsartan och sakubitril. Läke-medlet är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion. Behandling av patienter med bevarad ejektionsfraktion omfattas därmed inte av denna indikation.
- I huvudstudien jämfördes Entresto med enalapril. I studien ingick drygt 8000 patienter och det primära effektmåttet var ett sammansatt mått av kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. 21,8 procent av patienterna i gruppen som behandlades med Entresto nådde det primära sammansatta effektmåttet. Motsvarande andel av patientgruppen som behandlades med enalapril var 26,5 procent. Detta motsvarar en 20 procentig relativ riskreduktion vid behandling med Entresto jämfört med ACE-hämmare. TLV bedömer dock att föreligger en del osäkerheter kring resultaten från några av subgrupperna. Det saknades även behandlingsnaiva patienter i PARADIGM-HF-studien, det vill säga patienter som inte tidigare behandlats med ACE-hämmare eller ARB. Vanliga biverkningar som observerades i studien var lågt blodtryck, hyperkalemi (ökad kaliumhalt i blodet) och nedsatt njurfunktion.
- Entresto är avsett att ersätta dagens RAAS-blockad, det vill säga ACE-hämmare eller ARB, vid nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Entresto är ACE-hämmare eftersom de har högst prioritet enligt behandlingsriktlinjer.
- Priset för Entresto är 3 688,50 kronor per förpackning om 168 tabletter vilket motsvarar ungefär tre månaders behandling. Behandlingskostnaden per år är cirka 16 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för Entresto jämfört med ACE-hämmare är 236 000 kronor, baserat på det ansökta priset.

- Diskussioner har, inom ramen för förmänslagens möjligheter till överläggningar, förts mellan landstingen och företaget kring de osäkerheter som finns i underlaget. Överläggningarna har rört osäkerheter kring antal patienter och effekten av behandling med Entresto i klinisk vardag för olika patientgrupper. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som innebär att företaget återbetalar en del av behandlingskostnaden beroende på hur många patienter som behandlas. Överenskommelsen innebär att konsekvenserna av osäkerheterna minskar.
- Baserat på den sidoöverenskommelse som tecknats mellan företag och landsting beräknas kostnaden per vunnet QALY uppgå till 190 000-236 000 kronor beroende på hur många patienter som behandlas.
- TLV avser följa upp användningen i Sverige samt effekten av Entresto i klinisk vardag, företrädesvis i Sverige, och föreslår att företaget åläggs att inkomma med uppföljningsdata senast den 31 oktober 2018. TLV bedömer att sidoöverenskommelsen minskar konsekvenserna av de osäkerheter som är förknippade med en introduktion av läkemedlet i klinisk vardag där patientpopulationen inte fullt ut motsvarar den i den kliniska studien PARADIGM-HF och att uppföljningsvillkoret syftar till ökad kunskapsupbyggnad som minskar osäkerheterna på sikt.
- Sammantaget bedömer TLV att Entresto uppfyller kriterierna i 15 § förmänslagen. Eftersom Entresto kan komma att få en utökad indikation bör subventionen begränsas till den nu godkända indikationen. Därför föreslås att ansökan om subvention för Entresto ska bifallas med begränsning till aktuell godkänd indikation och med ovan angivna villkor.
- Den överenskommelse som tecknas mellan företaget och landstingen är en förutsättning för gällande subvention.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Hjärtsvikt	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	10
2.1	Effektått	10
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
3	Resultat	15
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	TLV:s grundscenario	17
3.3	Resultat inklusive sidoöverenskommelse	19
3.4	Budgetpåverkan för landsting eller stat.....	19
3.5	Samlad bedömning av hälsoekonomiska resultaten	20
4	Uppföljning	21
4.1	Relevanta register.....	21
5	Subvention och prisnivåer i andra länder	22
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	22
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	22
6	Regler och praxis	23
6.1	Den etiska plattformen	23
6.2	Författningstext m.m.	23
6.3	Praxis.....	23
7	Sammanvägning	23
8	Referenser	24
Bilagor	26
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	26

1 Medicinskt underlag

Delar av texten i det medicinska underlaget är kopierat i sin helhet från dess angivna referenser.

1.1 Hjärtsvikt

Vid hjärtsvikt orkar hjärtat inte pumpa ut tillräckligt med blod i kroppen. Hjärtsvikt orsakas alltid av en eller flera bakomliggande sjukdomar. Exempel på bakomliggande sjukdomar kan vara kärlkramp, hjärtinfarkt, högt blodtryck, hjärtrytmrubbningar, fel på hjärtklaffarna eller sjukdom i själva hjärtmuskeln, så kallad kardiomyopati. Av dessa är kranskärslssjukdom och högt blodtryck de vanligaste.(1)

Vid nedsatt systolisk¹ vänsterkammarmfunktion (LVrEF)² orkar hjärtat inte pumpa ut tillräckligt med blod ur vänster hjärtkammare när den drar ihop sig. Den procentuella andel av hjärtats blodvolym som pumpas ut ur hjärtat vid varje hjärtslag kallas ejektionsfraktion (EF) och mäts vanligen genom en ekokardiografisk undersökning, en slags ultraljudsundersökning. Ju lägre EF-värde, desto sämre pumpförmåga det vill säga mer blod finns kvar i kammaren efter hjärtats sammandragning. En nedsatt pumpförmåga i vänster hjärtkammare gör att otillräckligt med syresatt blod pumpas ut i kroppen vilket orsakar flera olika symtom, till exempel andnöd och trötthet och ödem. (2) Vid långvarig och svår hjärtsvikt påverkas även bland annat njurfunktion, samt hjärnans och skelettmuskulaturens funktioner med ökad trötthet och nedsatt livskvalitet som följd. Upprepat behov av sjukhusvård är vanligt.

Hjärtsvikt klassificeras utifrån flera olika medicinska parametrar, bland annat:

- akut eller kronisk
- svårighetsgraden uttryckt som funktionsklass enligt New York Heart Association (NYHA³).
- Vänster eller höger kammare, alternativt båda, som sviktat.
- Nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (LVrEF) eller hjärtsvikt med bevarad vänsterkammarmfunktion (LVpEF)⁴

Symtomgivande kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV) har en prevalens på cirka 2 % i befolkningen som helhet och uppemot 10% i den del av befolkningen som är över 80 år.(3)

1.2 Läkemedlet

Entresto godkändes för marknadsföring i Europa i november 2015.

1.2.1 Indikation

Entresto är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

¹ Systole= hjärtats arbetsfas, det drar ihop sig.

² På engelska = left ventricular reduced ejection fraction (LVrEF)

³ NYHA-klasser vid hjärtsvikt enligt Riksvikt: NYHA I - Helt opåverkad, NYHA II Trötthet/dyspné eller andra hjärtsviktssymtom vid måttlig ansträngning t.ex. endast vid hastig promenad, eller vid gång i backar. NYHA III - Trötthet/dyspné eller andra hjärtsviktssymtom vid lättare ansträngning t.ex. på plan mark. NYHA IV - Trötthet/dyspné eller andra hjärtsviktssymtom i vila eller vid minsta ansträngning.

⁴ På engelska = left ventricular preserved ejection fraction (LVpEF).

1.2.2 Verkningsmekanism

Entresto innehåller de verksamma substanserna valsartan och sakubitril som kristalliserats samman till ett saltkomplex.

Valsartan är en så kallad angiotensinreceptorblockerare (ARB) som redan finns på den svenska marknaden. Genom att hämma angiotensinreceptorn leder behandling med valsartan bland annat till kärlvidgning, minskat återupptag av natrium och minskad frisättning av aldosteron.

Sakubitril är ny substans som blockerar nedbrytningen av natriuretiska peptider som produceras i kroppen. Natriuretiska peptider gör att natrium och vatten förs över i urinen med minskad påfrestning för hjärtat som följd. Natriuretiska peptider minskar även blodtrycket och skyddar hjärtat från fibros (ärrvävnad) som sker vid hjärtsvikt.(4)

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad startdos av Entresto är en tablett 49 mg/51 mg⁵ två gånger dagligen. Dosen bör fördubblas varannan till var fjärde vecka till måldosen en tablett 97 mg/103 mg två gånger dagligen uppnåtts. Dosjusteringar finns beskrivna i produktresumén för bland annat patienter som tidigare inte behandlats med ACE-hämmare där lägre doser rekommenderas vid upptitreringen. På grund av risken för angioödem vid användning samtidigt med en ACE-hämmare får behandling inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter att ACE-hämmarbehandlingen avbrutits.

Valsartan som ingår i Entresto är enligt produktresumén mer biotillgängligt än valsartan i andra marknadsförda tablettberedningar.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Målsättningen med hjärtsviktsbehandling är i första hand att behandla eller förebygga de sjukdomar som leder till hjärtsvikt, till exempel högt blodtryck, diabetes eller kranskärslsjukdomar. Därefter att förebygga att hjärtsvikten försämras, samt att öka överlevnaden och bibehålla livskvaliteten vid etablerad hjärtsvikt.(2)

Socialstyrelsen kom ut med uppdaterade nationella riktlinjer för hjärtsjukvård i oktober 2015. (3) Detta var innan Entresto blev godkänt varför detta läkemedel inte är utvärderat i riktlinjerna. Där rekommenderas följande:

- Basbehandling med läkemedel omfattar ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister (ARB)⁶, betablockerare samt vid behovsbehandling med diuretika. Mineralkortikoidantagonister (MRA⁷) eller sinusnodhämmare (ivabradin) kan användas som tillägg vid behov.
- Hälso- och sjukvården bör
 - erbjuda spirinolakton eller eplerenon (MRA) som tillägg till basbehandling till patienter med hjärtsvikt NYHA II-IV och en ejektionsfraktion lägre eller lika med 35 % (prioritet 2)
 - Erbjud eplerenon till personer med hjärtsvikt och som haft hjärtinfarkt.

⁵ Styrkorna 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg och 97 mg/103 mg benämns i vissa publikationer som 50 mg, 100 mg eller 200 mg.

⁶ ACE-hämmare: rekommendation 1 och ARB: rekommendation 2 enligt tillstånds- och åtgärdslistan.

⁷ Spironolakton eller eplerenon

Behandling med MRA har under senare år visat sig ha god effekt även vid hjärtsvikt med funktionsklass NYHA II samt vid hjärtsvikt efter hjärtinfarkt. Likt vid behandling med ACE-hämmare måste patientens kalium- och kreatinivärden noggrant kontrolleras vid behandling med MRA, framför allt när läkemedlen ges i kombination med diuretika.

Enligt senaste årsrapporten från RiksSvikt⁸ behandlas 35 % av hjärtsviktpatienterna (LVrEF) med en trippelkombination av RAAS-blockad, betablockad och MRA. (5)

Vanliga ACE-hämmare som rekommenderas vid hjärtsvikt är substanserna enalapril eller ramipril. Rekommenderad måldos för ACE-hämmare vid hjärtsvikt är för enalapril 20 mg per dag och för ramipril 10 mg per dag. I andra hand rekommenderas ARB-läkemedel. Vid hjärtsvikt är substanserna kandesartan eller valsartan vanligen använda. Rekommenderad måldos för ARB vid behandling med kandesartan är 32 mg en gång dagligen eller valsartan 160 mg två gånger dagligen.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att ACE-hämmare är relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: Entresto är avsett att tillsammans med befintlig basbehandling ersätta dagens behandling med RAAS-blockad vid nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion. RAAS-blockaden består av behandling med ACE-hämmare eller ARB, av dessa har ACE-hämmare högsta prioritet i behandlingsriktlinjer.

Valsartan skulle kunna vara ett lämpligt jämförelsealternativ då Entresto innehåller en kombination av sakubitril och valsartan. Eftersom ARB är andrahandsval vid hjärtsvikt anser TLV att ACE-hämmare utgör ett bättre jämförelsealternativ. Studier på sakubitril i kombination med ACE-hämmare har visat en ökad risk för angioödem varför kombinationen är kontraindicerad.

Entresto skulle även kunna jämföras med dagens trippelbehandling (ACE-hämmare, betablockad och MRA). Då Entresto ska kombineras med samma läkemedel och därigenom ersätta RAAS-blockaden bedömer TLV att ACE-hämmare är relevant som jämförelsealternativ. Sammantaget bedömer TLV att läkemedel inom läkemedelsgruppen ACE-hämmare utgör det mest relevanta jämförelsealternativet.

Det finns idag flera ACE-hämmare i förmånerna. TLV menar att den mest kostnadseffektiva av dessa bör anses vara det mest relevanta jämförelsealternativet. I behandlingsriktlinjer och rekommendationer jämföras olika ACE-hämmare. TLV utgår därför ifrån att samtliga ACE-hämmare antas ha jämförbar effekt och utgår i sin hälsoekonomiska utvärdering ifrån kostnaden för den ACE-hämmare med det lägsta priset (ramipril).

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden för hjärtsvikt bedöms variera från medelhög till mycket hög. Vid en bedömning av svårighetsgrad enligt NYHA-funktionsklassificeringen bedöms funktionsklass II som medelhög, funktionsklass III som hög och funktionsklass IV som mycket hög.

⁸ 2014

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning PARADIGM-HF

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus enalapril in Heart Failure.(6)	Multicenter, randomiserad/dubbelblind, fas-3-studie	Entresto (LCZ696) (sakubitril + valsartan) versus enalapril	N=8442	Signifikanta fördelar för Entresto bl. a. vad gäller död samt sjukhusinläggningar p.g.a. hjärtsvikt

Metod

PARADIGM-HF, den studie(6) som ligger till grund för marknadsgodkännandet, var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie som utvärderade effekt och säkerhet av Entresto hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion, det vill säga med sänkt ejektionsfraktion⁹ (EF).

Patienter som inkluderades i studien skulle vara 18 år eller äldre, ha hjärtsvikt klassificerad som NYHA II-IV, en reducerad ejektionsfraktion på $\leq 35\%$ ¹⁰ samt ett BNP eller NT-proBNP¹¹ över ett fördefinierat gränsvärde. Patienten skulle även vara stabil på behandling med en ACE-hämmare eller ARB, motsvarande en enalaprilbehandling på 10 mg per dag samt ha en stabil dos av betablockerare (om tolererat) minst fyra veckor innan screening. I de fall patienterna hade MRA skulle dosen ha varit stabil de senaste fyra veckorna.

Patienter med symtomatiskt lågt blodtryck, ett systoliskt blodtryck under 100 mmHg vid screeningstillfället eller mindre än 95 mmHg vid randomiseringen, en glomerulär filtrations-hastighet (eGFR) under 30 ml/1,73m² vid randomiseringen¹² eller ett kaliumvärde i blodet på 5,2 mmol/liter vid screening¹³ fick inte delta i studien.

Innan randomiseringen genomfördes en "run in"-period. Under två till fyra veckor titrerades samtliga patienter upp till 10 mg enalapril två gånger dagligen, följt av tre till sex veckors titrering av Entresto upp till 200 mg två gånger dagligen. Därefter randomiserades de patienter som tolererat måldosen för enalapril och Entresto under run in-perioden i förhållande 1:1 i två grupper.

- Entresto-gruppen: Entresto (LCZ696) 200 mg x 2 (n=4187)
- Enalaprilgruppen: enalapril 10 mg x 2 (n=4212)

Grupperna delades in (stratifierades) utifrån ålder, kön, geografisk region, NYHA-klass, uppskattad njurfunktion, diabetes mellitus, systoliskt blodtryck, EF, förekomst av förmaksflimmer, NT-proBNP¹⁴, högt blodtryck, tidigare behandling med ACE-hämmare, ARB eller MRA, tidigare sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt samt användandet av betablockerare, diuretika eller digoxin.

⁹ EF= Ejektionsfraktion är den procentandel blodvolym hjärtat pumpar ut per hjärtslag = ju lägre värde desto sämre pumpförmåga.

¹⁰ Sänkt från $\leq 40\%$ efter cirka ett år av den totala studietiden

¹¹ Natriuretiska peptider, Plasma BNP ≥ 150 pg/mL eller NT-proBNP ≥ 600 pg/mL vid screeningstillfället alternativt BNP ≥ 100 pg/mL eller NT-proBNP ≥ 400 pg/mL efter en sjukhusvistelse för hjärtsvikt de senaste 12 månaderna.

¹² eller en minskning av eGFR på mer än 25% mellan screening och randomisering

¹³ eller 5,4 mmol/L vid randomisering

Det primära effektmåttet i studien var det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt, vid behandling med Entresto, jämfört med behandling med enalapril. Studien innehöll även fyra sekundära effektmått som är listade nedan.

- Död oavsett orsak
- Livskvalitet mätt med KCCQ¹⁴ efter åtta månader
- Nedsatt njurfunktion¹⁵
- Uppkomst av förmaksflimmer

Tabell 2 visar en översikt av patientkaraktäristika vid behandlingsstart i studien. Majoriteten av de inkluderade patienterna hade sedan tidigare andra kardiovaskulära eller metabola sjukdomar som till exempel högt blodtryck, kronisk njursvikt, diabetes eller förmaksflimmer. Andel som tidigare behandlats med ACE-hämmare var 77,9 % i entrestogruppen och 77,5 % i enalaprilgruppen. Andel som tidigare behandlats med ARB var 22,3 % i entrestogruppen och 22,9 % i enalaprilgruppen.

Tabell 2 Ett urval av patientkaraktäristika vid baslinjen

	Entresto-gruppen (n=4187)	Enalaprilgruppen (n=4241)
Medelålder (år)	63,8±11,5	63,8±11,3
Medel EF %	29,6	29,4
NYHA-klassificering	Klass I: 4,4% (n=183) Klass II: 71,4% (n=3007) Klass III: 23,3% (n=979) Klass IV: 0,8% (n=33) Uppgift saknas: 0,2% (n=7)	Klass I: 5,0% (n=213) Klass II: 69,2% (n=2930) Klass III: 25,0% (n=1056) Klass IV: 0,6% (n=27) Uppgift saknas: 0,1% (n=6)
Behandling vid randomisering	Diuretika: 80,3% (n=3363) Digitalis: 29,2% (n=1223) Betablockerare: 94,4% (n=3975) Mineralkortikoidantagonist: 57,2% (n=2404) Implanterbar defibrillator(ICD): 14,8% Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT-D eller CRT-P): 6,94%	Diuretika: 80,1% (n=3375) Digitalis: 31,2% (n=1316) Betablockerare: 94,3% (n=3984) Mineralkortikoidantagonist: 59,7% (n=2527) Implanterbar defibrillator (ICD): 14,7% Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT-D eller CRT-P): 6,68%

Resultat

Studien stoppades i förtid efter drygt fyra år i samband med den i förväg planerade tredje interimsanalysen, efter att all inklusion var avslutad. Studien avbröts i förtid då den i förväg specificerade gränsen för skillnad i överlevnad för de som behandlades med Entresto hade passerats.

Medeldosen i studien var vid den sista mätningen 375±71 mg i entrestogruppen och 18,9±3,4 mg i enalaprilgruppen och uppföljningstiden i median var 27 månader.

Det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt, inträffade hos ett signifikant färre antal patienter i entrestogruppen än i enalapril-

¹⁴ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

¹⁵ en 50 procentig minskning från baslinjen av eGFR, eller >30 ml/min/1,73m² minskning av eGFR från baslinjen till ett värde <60ml/min/1,73m², eller terminal njursvikt.

gruppen. Skillnaden syntes tidigt i studien och vid varje interimanalys. Antalet patienter som behöver behandlas (number needed to treat, NNT) med Entresto för att undvika något av de primära effektmåten var 21 patienter. För kardiovaskulär död var motsvarande siffra 32 patienter och för sjukdomsvistelse på grund av hjärtsvikt 36 stycken patienter.

Även för det sekundära effektmåttet död oavsett orsak sågs en signifikant skillnad mellan grupperna. Det som framför allt drev detta resultat var riskreduktionen av kardiovaskulär död. Även livskvaliteten förbättrades signifikant i entrestogruppen jämfört med enalaprilgruppen. Tabell 3 presenterar en översikt av resultaten.

Tabell 3 Ett urval av resultat

	Entresto-gruppen	Enalaprilgruppen
Sammansatt primärt effektmått: kardiovaskulär död eller sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt	21,8% (n=914)	26,5% (n=1117)
	HR: 0,80, KI 95%: 0,73-0,87, p<0,001	
Kardiovaskulär död	13,3% (n=558)	16,5% (n=693)
	HR:0,80, KI 95%: 0,71-0,89, p<0,001	
Sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt	12,8% (n=537)	15,6% (n=658)
	HR:0,79 KI 95%: 0,71-0,89, p<0,001	
Sekundärt effektmått: död oavsett orsak	17% (n=711)	19,8% (n=835)
	HR:0,84, KI 95%: 0,76-0,93, p<0,001	
Livskvalitet mätt med KCCQ* efter åtta månader	-2,99±0,36	-4,63±0,36
	Skillnad: 1,64 (0,63-2,65) p=0,001	

* Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, mätskala 1-100. Ett högre värde motsvarar färre symtom och fysiska begränsningar beroende på hjärtsvikten. Effekten visas som standardavvikelsen vid en jämförelse mellan de två grupperna.

Vid åtta månaders uppföljning hade fler patienter förbättrat och färre patienter försämrat sin NYHA-funktionsklass i entrestogruppen jämfört med enalaprilgruppen (p=0,0002).

Gällande de sekundära effektmåten uppkomst av förmaksflimmer eller försämrad njurfunktion noterades ingen skillnad mellan grupperna.

Subgruppsanalyser

För det primära sammansatta effektmåttet från PARADIGM-HF har drygt 40 subgruppsanalyser redovisats. För samtliga subgruppsanalyser ligger punkttestimatet till Entrestos fördel. För några subgrupper saknades dock signifikans i resultatet, bland annat för följande subgrupper:

- Västeuropa¹⁶: (217/1026 i entrestogruppen och 239/1025 i enalaprilgruppen, HR 0,89, 95 % CI: 0,74-1,07)
- Patienter över eller lika med 75 år: (208/784 i entrestoarmen och 232/779 i enalaprilarmen, HR 0,86, 95 % CI: 0,72-1,04)
- Patienter tillhörande NYHA funktionsklass III/IV: (302/1002 i entrestogruppen och 340/1076 i enalaprilgruppen HR 0,92, 95 % CI: 0,79-1,08)
- Ejektionsfraktion över 35 %: (103/472 i entrestogruppen och 118/489 i enalaprilgruppen, HR 0,89, 95 % CI: 0,68-1,16)

¹⁶ Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Iceland, Italy, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, Israel, South Africa, UK.

- Patienter som inte tidigare behandlats med ACE-hämmare (221/921 i entrestogruppen och 246/946 i enalaprilgruppen, HR 0,92, 95 % CI: 0,76-1,10).

Eftersom Socialstyrelsen kommit ut med nya riktlinjer sedan studien startade är det ur ett svenskt perspektiv relevant att studera resultaten i subgruppen som vid baslinjen stod på MRA (515/2271 i entrestogruppen och 623/2400 i enalaprilgruppen, HR 0,85, 95 % CI: 0,76-0,96). Enligt de nya riktlinjerna bör MRA erbjudas till patienter med NYHA klass II med en ejektionsfraktion lägre eller lika med 35 %.

Övriga studier

Effekt och säkerhet av Entresto har även studerats i två fas II-studier, TITRATION och PARAMOUNT(7). Syftet med studien TITRATION var att undersöka tolererbarheten av Entresto vid en upptitrering till måldos. Studien PARAMOUNT var en 12 veckorsstudie där Entresto jämfördes med valsartan. Syftet med studien var att undersöka effekt, säkerhet och tolererbarhet av Entresto.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Ungefär 10 % av patienterna avbröt studien under "run in"-perioden med enalapril och 10 % av patienterna under "run in"-perioden med Entresto. Majoriteten av avhoppet berodde på biverkningar såsom hosta, hyperkalemi¹⁷, hypotension etc.

Behandlingsavbrott på grund av en biverkning under den dubbelblinda perioden i studien PARADIGM inträffade hos 450 patienter som behandlades med Entresto (10,7 %) respektive 516 patienter som behandlades med enalapril (12,2 %).

Patienter i entrestogruppen uppvisade fler symtom på hypotoni¹⁸ och yrsel än de patienter som randomiserades till enalapril. En lägre andel i entrestogruppen än enalaprilgruppen fick nedsatt njurfunktion, hosta och hyperkalemi (Tabell 4).

Tabell 4 Rapporterade biverkningar

Rapporterad biverkning	Entresto (N=4203) n (%)	Enalapril (N=4229) n (%)
Hypotension	1027 (24,4)	789 (18,6)
Nedsatt njurfunktion	682 (16,2)	746 (17,6)
Leverpåverkan	138 (3,3)	184 (4,4)
Förhöjt serumkalium	(19,7)	(21,1)
Hosta	369 (8,78)	533 (12,60)
Kognitiv påverkan broad SMQ*	86 (2,0)	83 (2,0)
Kognitiv påverkan narrow SMQ*	12 (0,3)	15 (0,4)

*Standardised MedDRA Queries

Under "run in"-perioden med enalapril fick 15 patienter (0,14%) ett bekräftat angioödem jämfört med 10 patienter (0,11%) under "run in"-perioden med Entresto. Av dessa var ett fall i enalaprilgruppen allvarigt men resulterade inte i andningssvårigheter eller död.

Under den dubbelblinda studiefasen inträffade 19 fall av angioödem i entrestogruppen (0,5%) respektive 10 patienter (0,2%) i enalaprilgruppen. Av dessa var tre i entrestogruppen

¹⁷ ökad kaliumhalt i blodet

¹⁸ Lågt blodtryck

och ett i enalaprilgruppen ett allvarigare angioödem av grad III eller IIIa (dvs. händelse som lede till sjukhusvistelse, men utan andningssvårigheter).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är visat att Entresto har en behandlingsfördel gentemot enalapril för det primära effektmåttet i PARADIGM-HF för hela gruppen som ingick i studien.

TLV bedömer dock att föreligger en del osäkerheter kring resultaten från de olika subgrupperna. I vissa fall skulle de icke signifikanta resultaten kunna förklaras av slumpen.

I den sammanvägda bedömningen i utredningsprotokollet från EMA görs bland annat bedömningen att resultaten från subgruppen tillhörande NYHA klass III/IV pekar åt samma håll som för subgruppen tillhörande NYHA-klass I/II. Generellt bedöms därför resultaten även kunna appliceras på denna patientgrupp med svårare symtom på sin hjärtsvikt.

Vad gäller subgruppsanalysen för Västeuropa har LäkeMedelsverket, som var "co-rapportör" vid marknads godkännande av Entresto, tillfrågats om effekten kan förväntas vara lika stor i Europa/Sverige som för hela gruppen då signifikans i resultaten saknas. LäkeMedelsverket har kommenterat detta enligt nedan.

"Man kan se en tydlig trend till ett resultat i delgruppen patienter rekryterade i Västeuropa som är konsistent med huvudresultaten. Att punkttestimaten skiljer något kan givetvis väcka frågan om effekt-vinsten är lika stor för dessa patienter som för studiepopulationen i sin helhet. Det är dock svårt att dra några välgrundade slutsatser i det avseendet från denna typ av subgruppsanalyser där mindre skillnader i punkttestimat mellan olika subgrupper är att förvänta. Enligt vårt sätt att se spelar graden av eller frånvaron av statistisk signifikans mindre roll i tolkningen av denna typ av analyser".

TLV håller med LäkeMedelsverket om denna bedömning. Vid en närmare analys kan TLV dock konstatera att användningen av CRT var högre i Västeuropa än i andra regioner. Det kan därför inte uteslutas att det kan ha påverkat resultatet för den subgruppen.

Medelåldern i studien var 63,8 år, vilket motsvarar en lägre ålder än den typiska hjärtsviktspatienten i klinisk vardag enligt uppgifter från RiksSvikt. Vidare saknades behandlingsnaiva patienter i PARADIGM studien som inte tidigare behandlats med ACE-hämmare eller ARB. Effekten av Entresto är därför endast prövad på patienter som trots basbehandling (RAAS-blockad + betablockad) har symtom av sin hjärtsvikt. EMA:s vetenskapliga kommitté CHMP drar dock slutsatsen att utifrån resultaten från huvudstudien och dess känslighetsanalyser kan samma effekt antas uppnås även hos tidigare behandlingsnaiva patienter, varför även dessa patienter inkluderades i den nu godkända indikationen. TLV gör idag samma antagande.

Vidare har TLV observerat att endast knappt 60 % av patienterna i studien hade tilläggsbehandling med MRA, det vill säga en trippelbehandling. Enligt Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer från oktober 2015 bör MRA erbjudas patienter som tillhör funktionsklass II-IV och som har en EF som är lägre eller lika med 35 %. Denna rekommendation har tillkommit efter studiestarten av PARADIGM-studien. Även om resultaten från subgrupperna ska tolkas med försiktighet bedömer TLV att den effekten som ses för subgruppen, för de patienter som även står på en behandling med MRA vid baslinjen, är till fördel för Entresto. TLV har även konsulterat extern expertis som gör bedömningen att den bakgrundsbehandling som erhöles i studien väl motsvarar den i svensk klinisk vardag idag. Andelen patienter som hade tilläggsbehandling med substansen digoxin var dock högre än i Sverige. Stöd för detta antagande kan även hittas i uppgifter från RiksSvikt där det framgår att cirka 35 % har trippelbehandling idag.

Då avhoppet redan innan randomisering i studien var cirka 20 % bedömer TLV att det skulle kunna ha lett till en viss överskattning av effekten liksom en underskattning av biverkningarna.

Det har även väckts funderingar om sakubitril skulle kunna bidra till utveckling av Alzheimers sjukdom då amyloid β är ett substrat av neprilysin. TLV:s bedömning är att det i dagsläget inte finns tillräckligt med kunskap i frågan för att dra några välgrundade slutsatser som skulle kunna påverka ett subventionsbeslut.

Sammantaget bedömer TLV att det föreligger en del osäkerheter kring effekten av Entresto i klinisk vardag.

PARAGON-HF är en pågående randomiserad, dubbelblind fas III-studie för patienter med bevarad ejektionsfraktion. Detta skulle kunna resultera i en utökad indikation för Entresto.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som bygger på en regressionsbaserad kohort-modell. I denna modell värderas nyttan mätt som kvalitetsjusterade levnadsår i förhållande till kostnader förknippade med behandling.

I modellen är patienterna under behandling med antingen Entresto eller ACE-hämmare tills de avlider. Under behandlingen har patienter en risk för att drabbas av sjukhusinläggning eller biverkningar. Patienter som behandlas med Entresto löper också en risk för att behandlingen avbryts och därmed övergå till behandling med ACE-hämmare. Modellen har även använts i en hälsoekonomisk utvärdering av Entresto för NICE i England.

Modellen är baserad på [-----

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

[-----]
Figur 1 Modellstruktur

TLV har validerat den modell som företaget har inkommit med för att värdera hur väl den bedöms avspegla effekt och kostnader under behandling. Även antaganden och data som har använts har validerats. TLV:s validering har inte föranlett några ändringar av själva modellen.

TLV har dessutom tagit del av den utredningsrapport som en Evidence Review Group (ERG) har tagit fram efter en gransking av modellen och det hälsoekonomiska underlaget i samband med utvärderingen för NICE i England. Företaget har också korrigerat modellen och den hälsoekonomiska analysen som har skickats in till TLV utifrån två synpunkter från denna expertgrupp.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmåtten är baserade på PARADIGM-HF studien. Studien avbröts i förtid efter en medianuppföljningstid på 27 månader. Det innebär att patienter inte följdes tillräckligt länge för att ge direkta svar på de primära effektmåtten kardiovaskulär död och sjukhusinläggningar över tid. Resultaten har därför extrapolerats med hjälp av parametriska regressionsanalyser.

De kliniska effektmåtten som driver modellen är framför allt mortalitet (dödlighet) och sjukhusinläggningar. Risken för dessa event har beräknats utifrån de regressionsanalyser som har använts för att extrapolera effekten.

Företaget har jämfört [-----

-----].

TLV:s bedömning: Att extrapolera effekt bortom tiden för en klinisk studie innebär en viss osäkerhet. Det är rimligt att anta att Entresto har en positiv effekt jämfört med ACE-hämmare även efter studiens slut. TLV bedömer att valet av regressionsmodell är rimlig och att den ger en trovärdig uppskattning av överlevnaden även efter den uppmätta effekten i studien.

Eftersom behandlingseffekten i modellen är hämtad från PARADIGM-HF-studien följer de osäkerheter gällande effekten av Entresto vid en användning på en större patientpopulation i klinisk vardag med i modellen (se avsnitt 1.4). Detta framför allt gällande behandlingsnaiva patienter där effekten i denna grupp bygger på ett antagande om att effektstorleken är densamma som för patientpopulationen i studien.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterade livskvaliteten mättes under PARADIGM-HF-studien med hjälp av ett sjukdomsspecifikt instrument, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) och ett generiskt instrument, EQ-5D. KCCQ formuläret besvarades vid studiestart och vid 8 månader. I den hälsoekonomiska analysen är livskvaliteten baserad på EQ-5D där patienterna i studien besvarade ett formulär vid studiestart och vid månad 4, 8, 12, 24 och 36 samt vid studiens slut. Förändringar i livskvalitet över tid och skillnader mellan behandlingsarmarna beräknades genom en regressionsmodell. För att översätta livskvalitetsvärdena till nyttovikter har företaget använt sig av den brittiska EQ-5D-tariffen(8) i sitt grundscenario. I ett alternativt scenario har den svenska tariffen (9) använts.

Livskvaliteten vid behandlingsstart är baserad på den uppmätta nivån vid behandlingsstart och var då lika för båda behandlingsgrupperna. Regressionsanalysen visar [-----
-----]
-----]

Tabell 5 Nyttovikter använda i modellen

Variabel	Nyttovikt
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den livskvalitet som uppmätts i PARADIGM-HF-studien är relevant att använda för att visa skillnader i effekt mellan behandlingsarmarna. I modellen antas att skillnaden i livskvalitet är konstant mellan behandlingsgrupperna och därmed framför allt styrs av den givna behandlingen snarare än hur sjukdomen förändras över tid. Det är därför osäkert hur sjukdomsprogression och symptomförändringar relateras

till förändringar i livskvalitet. Detta begränsar möjligheterna att värdera den kliniska relevansen av de modellerade resultaten vilket innebär en osäkerhet.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

De ansökta priserna för Entresto återfinns i Tabell 6. Kostnaden per dag blir 43,90-46,65 kr beroende på dos och förpackningsstorlek.

Tabell 6 Pris Entresto

Förpackning		Pris per förpackning		Pris per dag	
Storlek	Styrka	AIP	AUP	AIP	AUP
56	97/103 mg	1 190,00	1 260,05	42,50	45,00
168	97/103 mg	3 570,00	3 687,65	42,50	43,90
168	49/51 mg	3 570,00	3 687,65	42,50	43,90
56	49/51 mg	1 190,00	1 260,05	42,50	45,00
28	24/26 mg	595,00	653,15	42,50	46,65

Företaget använder den mest använda ACE-hämmaren, enalapril, som jämförelsealternativ. Kostnaden för denna är 0,56 öre per dag. Enalapril är dock inte den ACE-hämmare som har det lägsta priset. Eftersom effekt och biverkningar bedöms vara jämförbara för samtliga ACE-hämmare, jämför TLV kostnaden för Entresto med den ACE-hämmare med det lägsta priset. Kostnaden för den billigaste ACE-hämmare, ramipril, är 50 öre per dag.

I sitt grundscenarion har företaget justerat dagskostnaden efter den genomsnittliga dosen i PARADIGM-HF-studien som är något lägre än den rekommenderade i produktresumén. Dagskostnaden för Entresto blir då 42,23 kr och för enalapril 0,53 kr (Tabell 7).

Tabell 7 Dygnskostnad läkemedel

Behandling	Dosering (företagets grundscenarion)	Dygnskostnad (företagets grundscenarion)	Dosering enligt produktresumé	Dygnskostnad (produktresumé)
Entresto	375 mg/dag	42,23 kr*	400 mg/dag	43,90 kr
enalapril	18.9 mg/dag	0,53 kr	20 mg/dag	0,56 kr
ramipril			10 mg/dag	0,49 kr

*I sitt grundscenarion har företaget utgått från en kostnad på 45,04 kr/dag för Entresto vid full dosering.

Vid insättning av Entresto används en lägre startdos som titreras upp till rekommenderad dos. Under denna titrering antar företaget [-----]. Den totala titreringskostnaden beräknar företaget till [-----] kr (för enhetskostnader se Tabell 8). I sitt grundscenarion har företaget dock inte räknat in [-----]

Tabell 8 Enhetskostnader titrering

Resurs	Kostnad (kronor)	Specifisering
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Patienter med hjärtsvikt behandlas vanligen med flera olika läkemedel utöver ACE-hämmare och ARB. Sådan behandling antas användas i samma utsträckning även för patienter som behandlas med Entresto (Se avsnitt 1.4). I modellen har kostnader för bakgrundsbehandling inkluderats. De antagna doserna har baserats på behandlingsrekommendationer och rekommenderade doser i FASS. Antagna doser och kostnader redovisas i Tabell 9. Kostnaderna för bakgrundsbehandling har liten inverkan på resultatet eftersom den antas vara samma oavsett behandling.

Tabell 9 Kostnad bakgrundsbehandling

Behandling	Substans	Antagen dos	Dygnskostnad (kronor)
Adenosin difosfat antagonist	clopidogrel	75 mg/dag	0.78
Antikoagulantia	Warfarin	2.5 mg/dag	0.75
Aspirin	acetylsalicylsyra	75 mg/dag	0.50
Betablockerare	bisoprolol	10 mg/dag	0.59
Digoxin	digoxin (Digitalis)	0.13 mg eller 0.25 mg/dag	0.80
Diuretika	furosemide	20 mg eller 40 mg/dag	0.62
MRA	spironolactone	50 mg/dag	0.97
Statin	atorvastatin	10 mg eller 20 mg/dag	0.70

Sjukhusinläggningar

Sjukhusinläggningar utgör en stor del av kostnaden för behandling av patienter med hjärtsvikt. I PARADIGM-HF-studien har sjukhusinläggningar relaterade till hjärtsvikt visats vara signifikant färre för patienter behandlade med Entresto jämfört med de som behandlats med ACE-hämmare. Även sjukhusinläggningar som inte relateras till själva hjärtsviktstillståndet visades vara signifikant färre för patienter som behandlats med Entresto.

Företaget har i sitt grundscenario beräknat en kostnad per sjukhusinläggning [-----]. [-----].

Kostnaden för varje typ av inläggning har vägts och kostnadssatts baserat på data från KPP-databas¹⁹ och tillgängliga DRG-koder.

I Tabell 10 visas den antagna genomsnittliga kostnaden per sjukhusinläggning i företagets grundscenario samt en alternativ kostnad baserad på en studie av Stålhammar et al (2012).

Tabell 10 Kostnad per sjukhusinläggning

Händelse	Kostnad per händelse (kronor)
Sjukhusinläggning	[-----]
Sjukhusinläggning	36 570 (Alternativ kostnad)

Biverkningar

Biverkningsprofilen för enalapril och Entresto är baserad på PARADIGM-HF-studien. Risker för de händelserna presenteras i Tabell 11.

¹⁹ KPP-databasen är en databas för kostnader beräknade för varje enskild vårdkontakt. Databasen hålls av Sveriges Kommuner och Landsting (SKL).

Tabell 11 Biverkningsfrekvens

Händelse	Entresto		ACE-hämmare	
	Antal fall per år (Median)	Medianrisk per månad	Antal fall per år (Median)	Medianrisk per månad
Lågt blodtryck	0,063	0,52%	0,042	0,35%
Förhöjt serumkreatinin*	0,015	0,12%	0,020	0,17%
Förhöjt serumkalium	0,073	0,61%	0,079	0,66%
Hosta	0,051	0,42%	0,065	0,54%
Angioödem	0,002	0,02%	0,001	0,01%

*Förhöjt serumkreatinin tyder på försämrad njurfunktion

Det uppskattade resursutnyttjandet för att hantera dessa biverkningar har företaget baserat på expertutlåtande i Storbritannien. Dessa antaganden har verifierats av svenska experter som företaget har anlitat (Tabell 12). Biverkningar som leder till sjukhusinläggning hanteras separat i modellen med en annan kostnad och nyttoförlust.

Kostnaden för angioödem förefaller vara låga. Det kan dock antas att allvarligare fall som kräver sjukhusinläggningar fångas upp av den risk i modellen för att läggas in på sjukhus. Biverkningar har en relativt liten effekt på de totala kostnaderna och kostnadseffektkvoten. Detta till stor del beroende på relativt små skillnader mellan grupperna. Någon djupare validering av kostnaderna har därför inte gjorts.

Tabell 12 Resursutnyttjande biverkningar

Händelse	Resursutnyttjande	Kostnad (kr)
Lågt blodtryck	[-----]	2 924
Hosta	[-----]	3 255
Angioödem: mildt	[-----]	Sammanvägt 4 178
Angioödem: allvarligt	[-----]	
Förhöjt serumkreatinin	[-----]	3 255
Förhöjt serumkalium	[-----]	3 255

2.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inkluderat indirekta kostnader till följd av sjukdom. I modellen har antagits att patienter som drabbas av sjukhusinläggning inte kan arbeta under en månad. Företaget har beräknat produktionsförlusten för en sjukhusinläggning med hjälp av en genomsnittlig lön i Sverige inkluderat arbetsgivaravgifter och skatter, justerat för sysselsättningsgrad.

Patienter med hjärtsvikt är ofta äldre än 64 år och arbetar i normalfallet inte. I företags grundscenario har produktionsbortfallet lagts till som en indirekt kostnad för alla patienter oavsett ålder. Patienter har visserligen viktats bland annat utifrån ålder, men osäkerheten kvarstår kring huruvida det är relevant att koppla sjukhusinläggningar till sjukskrivning vid så pass hög ålder. I det nationella Rikssviktsregistret är medelålder för registrerade patienter 72 år. TLV antar därför att de flesta patienter inte arbetar. I TLV:s grundscenario har indirekta kostnader därför inte räknats med.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att de direkta kostnader som företaget använder sig av överlag förefaller vara rimliga. I den hälsoekonomiska modellen domineras de direkta kostnaderna av kostnaden för Entresto. Skillnaden i kostnader för sjukhusinläggningar och biverkningar är relativt liten mellan de två behandlingsalternativen och dessa spelar därför en liten roll för resultatet.

TLV bedömer att de förväntade indirekta kostnaderna är små och det är osäkert hur många av patienterna i analysen som kommer att arbeta. TLV utesluter därför dessa kostnader i sitt grundscenario.

3 Resultat

ACE-hämmare bedöms vara det mest relevanta jämförelsealternativet till Entresto. Företaget har presenterat en kostnadsnyttoanalys där kostnaden per vunnet QALY är cirka 225 000 kronor. TLV:s grundscenario baseras på den modell som företaget har skickat in. Den bästa uppskattningen givet den modell som används och de data som finns tillgängliga ligger i TLV:s grundscenario nära den som företaget har presenterat. Kostnaden per vunnet QALY är i det scenariot cirka 236 000 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.13.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets hälsoekonomiska analys bygger på ett antal gjorda antaganden.

- Doseringen i den hälsoekonomiska analysen motsvarar den genomsnittliga dosen i PARADIGM-HF
- Kostnaden för ACE-hämmare motsvarar den för enalapril
- Indirekta kostnader är medräknade i analysen

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario ger Entresto en hälsovinst som motsvarar 0,48 QALYs. Kostnaden för Entresto är 108 000 kronor högre. Kostnaden per vunnet QALY blir därmed 225 000 kronor, Tabell 13.

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario

	ACE-hämmare	Entresto	Skillnad
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]
Förväntad överlevnad	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY	[-----]	[-----]	[-----]

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört ett antal envägs känslighetsanalyser för att visa hur osäkerheter i antaganden och data som använts i modellen påverkar resultatet. Dessa analyser visar olika scenarier baserat på att antaganden ändras ett i taget. Av de känslighetsanalyser som företaget har redovisat ses den största inverkan på resultatet om tiden för behandlingseffekt och analysens tidshorisont varieras. Om effekten av Entresto antas upphöra efter fem år blir kostnaden per vunnet QALY drygt 400 000 kronor. Om den hälsoekonomiska analysen bara löper över 5 år blir kostnaden per vunnet QALY cirka 380 000 kronor (Tabell 14).

skillnaden i läkemedelskostnader, medan övriga kostnader inte skiljer sig åt i någon större utsträckning mellan behandlingsalternativen (Tabell 15).

Tabell 15 Resultat i TLV:s grundscenario

	ACE-hämmare	Entresto	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukhusinläggningar	[-----]	[-----]	[-----]
Biverkningar	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga direkta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY	[-----]	[-----]	[-----]

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

För att testa osäkerheten i utfallet av den ekonomiska analysen och för att undersöka känsligheten för antaganden gjorda i modellen har TLV gjort ett antal känslighetsanalyser. Samtliga känslighetsanalyser har gjorts i den modell som företaget har skickat in och som har använts i TLV:s grundscenario. TLV redovisar inte de känslighetsanalyser som motsvarar de presenterade av företaget. De subgrupper där osäkerheten kring behandlingseffekten bedöms vara störst är patienter som i studien behandlats i Västeuropa och de som inte var behandlade med MRA. Som diskuterats tidigare i avsnitt 1.4 finns det viss osäkerhet om huruvida patienterna i PARADIGM-HF-studien var optimalt behandlade, framför att en stor andel inte behandlades med MRA. TLV har därför undersökt en subgruppsanalys med de patienter som inte behandlats med MRA. Kostnaden per vunnet QALY är något högre för dessa grupper, men inte så mycket högre att det påverkar TLV:s sammanvägda bedömning (Tabell 16).

Företaget räknar i sin analys med alla sjukhusinläggningar som rapporterats i PARADIGM-HF-studien. Det inkluderar även sjukhusinläggningar som inte är direkt relaterade till hjärtsvikt. Endast de hjärtsviktsrelaterade sjukhusinläggningarna var en del av det primära effektmåttet i studien medan övriga var sekundära effektmått. TLV har därför i en känslighetsanalys räknat bort de sjukhusinläggningar som inte är hjärtsviktsrelaterade. Denna känslighetsanalys visar en liten måttligt ökad kostnaden per vunnet QALY (Tabell 16).

Tabell 16 TLV:s känslighetsanalyser

	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	ICER
Grundscenario	[-----]	[-----]	[-----]
Subgrupp Västeuropa	[-----]	[-----]	[-----]
Subgrupp patienter inte behandlade med MRA	[-----]	[-----]	[-----]
Endast hjärtsviktsrelaterade sjukhusinläggningar	[-----]	[-----]	[-----]

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Med utgångspunkt från den modell och de data som har använts bedömer TLV att osäkerheten kring resultatet är medelhög.

Vad gäller behandlingseffekten i PARADIGM-HF så förefaller den vara robust med undantag för enstaka subgrupper (ffa patienter som i studien behandlades i Västeuropa, där det fortfarande fanns en numerär skillnad som inte var statistiskt signifikant). De subgruppsanalyser som har gjorts visar att kostnaderna för dessa förefaller vara rimliga i förhållande till nyttan.

Upplägget av PARADIGM-HF leder också till vissa frågor angående generaliserbarheten för resultatet. Framför allt gäller denna osäkerhet patienter som inte tidigare behandlats med RAAS-blockad. TLV antar att behandlingseffekten för dessa patienter är lika stor som för hela gruppen. Patienterna i studien förefaller också vara underbehandlade i förhållande till de nya svenska behandlingsriktlinjerna. Framför allt saknar en del av patienterna behandling med MRA som fått en högre prioritering i de nya riktlinjerna. TLV har dock utfört en subgruppsanalys för patienter som inte behandlats med MRA och finner att resultatet inte skiljer sig så pass mycket från grundscenariot att det finns anledning att ifrågasätta att behandlingskosten är rimlig i förhållande till effekten. Det finns ingen data på patienter som har en ejektionsfraktion över 35 %. För en vidare diskussion kring osäkerheterna i den kliniska datan se avsnitt 1.4.

3.3 Resultat inklusive sidoöverenskommelse

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om en sidoöverenskommelse för att hantera de osäkerheter som råder vad gäller behandlingseffekter i kliniska vardag och i hur många patienter som kommer att behandlas.

Sidoöverenskommelsen innebär att företaget återbetalar en viss del av kostnaden om antalet patienter uppgår till ett förutbestämt patientantal. Baserat på kostnader som tar hänsyn till denna sidoöverenskommelse beräknas kostnaden per vunnet QALY till mellan 190 000 och 236 000 kronor beroende på antalet behandlade patienter.

3.4 Budgetpåverkan för landsting eller stat

Den ekonomiska effekten av introduktionen av nya läkemedel för landsting och stat är beroende av hur många patienter som behandlas, priset för behandlingen och patienters följsamhet till behandlingen.

Hur kostnaderna för Entresto kommer att falla ut över tid beror framför allt på hur många patienter som behandlas. Företaget har beräknat att cirka [-----] patienter kan komma att behandlas varje år vid fullskalig försäljning. Med ett antagande om [---] % följsamhet till behandling beräknar företaget den totala kostnaden för Entresto till [-----] kronor per år baserat på det ansökta listpriset.

Företagets antagande bakom uppskattningen av antalet patienter visas i Tabell 17 vid sidan om TLV:s alternativa antaganden. När TLV har justerat dessa antaganden bland annat utifrån data från RiksSvikt, så skulle det totala antalet patienter som skulle kunna komma ifråga för behandling med Entresto givet aktuell godkänt indikation kunna uppgå till cirka 80 000 patienter per år.

Tabell 17 Beräkning antal patienter

Urval	Företagets antaganden		Alternativa antaganden	
	Andel	Antal patienter	Andel	Antal patienter
Antalet HF patienter	1,8 % av befolkningen (Zarrinkoub, 2013 (11))	177 000	2,2% av befolkningen (Zarrinkoub, 2013(11))	216 000
Andel HFrEF	50% (Antagande)	89 000	50% (Antagande)	108 000
NYHA II-IV	66% (Antagande)	58 000	88% (Rikssvikt)	95 000
Andel eGFR >30	90% (Antagande)	52 000	97% (Rikssvikt)	92 000
Andel behandlade med ACEi/ARB idag	90% (Antagande, Rikssvikt)	47 000	90% (Antagande, Rikssvikt)	83 000
Varav Entresto	[----]% (Antagande)	[-----]		

TLV har även tittat på data från patientregistret och läkemedelsregistret för att se hur många patienter som idag behandlas med RAAS-blockad och som därmed skulle kunna komma ifråga för behandling med Entresto. Antalet patienter med relevant diagnos i patientregistret och som behandlas med antingen ACE-hämmare eller ARB och med betablockerare uppgår då till 90 000.

TLV:s bedömning: Beräkningar om antalet patienter som kan komma att behandlas med Entresto är mycket osäkra. Företaget räknar med att antalet patienter som kommer att behandlas med Entresto vid fullskalig försäljning kommer att uppgå till cirka [-----]. TLV bedömer att antalet patienter givet den godkända indikationen potentiellt är mycket stort, möjligen upp till 80 000 patienter. Kostnaden för Entresto för 80 000 patienter vid ett antagande om 100 procent följsamhet skulle kunna uppgå till 1,3 miljarder kronor per år baserat på det ansökta listpriset. Osäkerheten i antalet patienter och därmed också budgetpåverkan för landstingen kan bli stor. Initialt bedömer TLV att Entresto kommer att introduceras med försiktighet. Inom ramen för ordnat införande kommer antalet patienter som behandlas att avgränsas i ett införandeprotokoll. Gruppen som har tagit fram införandeprotokollet beräknar att, givet de begränsningar som protokollet innebär, så kommer antalet patienter att uppgå till upp till cirka 15 000. Sidoöverenskommelsen som finns upprättad mellan företaget och landstingen bidrar till att konsekvenserna av osäkerheten gällande antal behandlade patienter minskar och att kostnaden för landstingen därmed blir mer förutsägbar.

3.5 Samlad bedömning av hälsoekonomiska resultaten

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till 225 000 kronor jämfört med behandling med ACE-hämmare (enalapril).

Baserat på samma hälsoekonomiska modell som företaget har skickat in har TLV uppskattat kostnaden per vunnet QALY till 236 000 kronor jämfört med ACE-hämmare (ramipril). Genom den sidoöverenskommelse som tecknats mellan företaget och landstingen beräknas kostnaden per vunnet QALY till mellan 190 000 kronor och 236 000 kronor beroende på hur många patienter som behandlas.

Den hälsoekonomiska modellen förefaller enligt TLV:s uppfattning vara robust och ger en rimlig uppskattning av kostnader och effekt givet den data som finns tillgänglig. Modellen bygger dock på en del antaganden kring behandlingseffekten för vissa subgrupper.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för Entresto är rimlig i förhållande till den effekt som behandlingen innebär jämfört med dagens standardbehandling med ACE-hämmare. De osäkerheter som finns rörande den kliniska effekten i klinisk vardag och totala behandlingkostnader minskas genom den teknade sidoöverenskommelsen och det uppföljningsvillkor som företaget åläggs.

4 Uppföljning

4.1 Relevanta register

4.1.1 Läkemedelsregistret

Läkemedelsregistret innehåller alla uppgifter om läkemedel som hämtas ut mot recept på individnivå. Registret kan bidra till att besvara frågor som till exempel antal patienter som hämtat ut Entresto på recept samt andelen patienter som tidigare expedierats läkemedel som används vid hjärtsvikt. Läkemedelsregistret innehåller däremot inte information om patientkaraktäristika.

4.1.2 Patientregistret

Patientregistret innehåller diagnoser och åtgärds-koder (enligt den internationella sjukdoms-klassificeringen ICD-10) för avslutade vårdtillfällen från offentliga och privata vårdgivare inom både slutenvård och specialiserad öppenvård. Primärvårdsdata saknas i registret. Entresto är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion, relevanta ICD 10-koder att följa är därför (a) I50.0 – kronisk hjärtinsufficiens; (b) I50.1 – vänsterhjärtsvikt och (c) I50.9 – ospecificerad hjärtinsufficiens. Genom att kombinera patientregistret och läkemedelsregistret går det att följa hur stor andel av de patienter som har hämtat ut Entresto som har en diagnoskod för kronisk hjärtinsufficiens, vänsterhjärtsvikt och/eller ospecificerad hjärtinsufficiens. Patientregistret innehåller dock ingen information om NYHA-klass eller LVrEF.

4.1.3 RiksSvikt

RiksSvikt startade 2003 och är ett nationellt kvalitetsregister som samlar data över personer med hjärtsvikt i Sverige med syfte att förbättra och utveckla hjärtsviktsvården. RiksSvikt vänder sig till sjukhusen och primärvården och täckningsgraden, mätt som patienter som vårdats med hjärtsvikt som huvuddiagnos och blivit diagnostiserade med ekokardiografi, var år 2013 47 %. Utöver information om LVrEF finns även NYHA-klass och information om andel återinlagda patienter inom en månad efter sjukhusvård på grund av hjärtsvikt.

Vid initial registrering (innehållande på sjukhus eller vid besök på en mottagning) görs en skattning av livskvaliteten och en 1-års uppföljning görs genom utskick av enkäter. Svartfrekvensen för enkäter skickade under 2014 var 78%. Skattningen av livskvalitet mäts med generiska EQ5D frågor (rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet) och frågor om hjärtsvikten (trötthet och andfäddhet).

4.1.4 Befolkningsstatistik (Statistiska Centralbyrån, SCB)

SCB får löpande in befolkningsstatistiken från Skatteverket. Uppgifterna baseras på folkbokförda personer i Sverige. Befolkningsstatistiken innehåller uppgifter om folkmängd och befolkningsförändringar som antal födda, döda och in- och utflyttade.

Genom att använda ovanstående register eller kombinationer av register bedömer TLV att det är möjligt att få kunskap om användning av Entresto i Sverige gällande patienters följsamhet till behandling och information om tex patienternas ejektionsfraktion, NYHA-klassificering, ålder, basbehandling och tidigare behandling. Effekten av Entresto i klinisk

vardag kan exempelvis följas genom uppgifter om mortalitet och sjukhusinläggningar i register alternativt genom studier.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The Scottish Medicines Consortium har utvärderat Entresto och har gjort bedömningen att Entresto ska rekommenderas för behandling enligt godkänd indikation.

The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) väntas publicera sina riktlinjer för Entresto i maj 2016. I en preliminär version av sina riktlinjer har NICE rekommenderat användning av Entresto, med begränsning till patienter som tidigare har behandlats med RAAS-blockad och med en ejektionsfraktion som är lägre eller lika med 35 %. Dessutom bör behandling inledas av specialister.

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 18 Priser för Entresto i andra länder

Land	Förpackningsstorlek	Valuta	Pris per förp. (lokal valuta)	Pris per förp. (Euro)	Euro/tablett
Austria	56	EUR	[----]	[----]	[----]
Denmark	168	DKK	[----]	[----]	[----]
Denmark	56	DKK	[----]	[----]	[----]
Finland	168	EUR	[----]	[----]	[----]
Finland	56	EUR	[----]	[----]	[----]
Germany	56	EUR	[----]	[----]	[----]
Norway	56	NOK	[----]	[----]	[----]
Norway	168	NOK	[----]	[----]	[----]
Switzerland	168	CHF	[----]	[----]	[----]
Switzerland	56	CHF	[----]	[----]	[----]
United Kingdom	56	GBP	[----]	[----]	[----]
Sverige	56	SEK	1261,00	135,9	4,9

Sverige	168	SEK	3688,50	397,5	4,7
---------	-----	-----	---------	-------	-----

*pris innan subventionsbeslut/HTA-värdering

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att värden 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 värden samt *kostnads-effektivitetsprincipen* – 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.

6.3 Praxis

TLV har tidigare beslutat att inkludera nya antikoagulantia i förmånerna, läkemedlen Pradaxa (dnr 1017/2008 och 1222/2011), Xarelto (dnr 1336/2008 och 280/2012) och Eliquis (dnr 4153/2012). Mot bakgrund av att det saknades data på följsamhet i svensk klinisk praxis ålades företagen som villkor för subventionen att inkomma med sådan data till TLV inom en viss tid.

I samband med att företagen som marknadsför Pradaxa och Xarelto ansökte om godkännande för nya indikationer beslöt TLV att begränsa subventionen av Pradaxa och Xarelto till produkternas då godkända indikation (Pradaxa dnr 100/2010, Xarelto dnr 3748/2012). TLV konstaterade i dessa beslut att läkemedelsförmånerna är ett produktbaserat system, vilket innebär att ett läkemedel normalt sett är subventionerat för hela sitt användningsområde. Om inte annat sägs är ett tidigare subventionerat läkemedel således subventionerat även för användning enligt nya indikationer. Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV konstaterade att det inte var uppenbart att användningen av läkemedlen var kostnadseffektiv till sitt nuvarande pris för behandling av den ansökta nya indikationen. En begränsning av subventionen till att avse enbart den då godkända indikationen bedömdes därför vara motiverad till dess företaget visat att behandling med läkemedlet är kostnadseffektiv för hela sitt användningsområde eller för delar av detta. En fortsatt generell subvention kan annars komma att innebära att avsevärda resurser tas i anspråk utan att leda till en motsvarande hälsovinst.

7 Sammanvägning

TLV bedömer att det är visat att Entresto har en behandlingsfördel gentemot ACE-hämmare för det primära effektmåttet i PARADIGM-HF för hela gruppen som ingick i studien. TLV

bedömer dock att det föreligger en del osäkerheter kring effekten i vissa subgrupper samt vid en insättning av Entresto hos behandlingsnaiva. Detta medför att osäkerheten vid behandling av en större patientpopulation i klinisk vardag ökar.

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Entresto baserat på det ansökta priset till 236 000 kronor jämfört med ACE-hämmare (ramipril). Den hälsoekonomiska modellen förefaller enligt TLV:s uppfattning vara robust och ger en rimlig uppskattning av kostnader och effekt givet den data som finns tillgänglig. För vissa patientgrupper bygger behandlingseffekten på antaganden i modellen, vilket innebär en osäkerhet.

Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter kan komma ifråga för behandling med Entresto vid fullskaleförsäljning. Det är svårt att uppskatta antalet patienter men enligt TLV:s beräkningar skulle det kunna vara upp emot 80 000 patienter.

Överläggningar har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som innebär att företaget och landstingen delar på risken avseende osäkerheter kring antal patienter och behandlingseffekt i klinisk vardag. Överenskommelsen reducerar risken för en hög totalkostnad för behandling av hjärtsvikt på kort tid.

Sammantaget möjliggör detta att TLV nu föreslår att Entresto subventioneras till patienter som omfattas av indikationen. Som framkommit tidigare kan Entresto komma att få godkännande för en utökad indikation, med en potentiellt stor utökad patientgrupp. TLV bedömer därför att det är motiverat att begränsa subventionen till den nu godkända indikationen till dess företaget visat att behandling med läkemedlet är kostnadseffektivt även för andra användningsområden.

TLV bedömer att det finns behov av att följa upp användningen och effekten av Entresto i klinisk vardag i Sverige. TLV föreslår därför att företaget genom ett uppföljningsvillkor i subventionsbeslutet åläggs att inkomma med uppföljningsdata avseende användningen i Sverige samt effekten av Entresto i klinisk vardag, företrädesvis i Sverige, senast den 31 oktober 2018.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för Entresto är rimlig i förhållande till den effekt som behandlingen innebär jämfört med dagens standardbehandling med ACE-hämmare. Konsekvenserna av de osäkerheter som finns rörande den effekten i klinisk vardag och totala behandlingarkostnader minskas genom den tecknade sidoöverenskommelsen medan uppföljningsvillkoret syftar till att generera kunskap som minskar osäkerheterna.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Entresto, med stöd av 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. med ovan angivna begränsning och villkor ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Förslag till beslut är därför att ansökan ska bifallas med ovan angivna begränsning och villkor.

Den överenskommelse som tecknas mellan företaget och landstingen är en förutsättning för gällande subvention. TLV erinrar om myndighetens möjlighet att ompröva frågan om subvention om förutsättningarna förändras.

8 Referenser

1. Hjärtsvikt, Vårdguiden 1177 Besökt sidan 2016-02-17. Available from: <http://www.1177.se/Stockholm/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Hjartsvikt/>.

2. Skåne R. Vårdprogram för kronisk hjärtsvikt. 2015.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård - Stöd för styrning och ledning. 2015.
4. EMA. Entresto EPAR- Summary for the public. 2015-12-01.
5. Vasco P. Årsrapport RiksSVikt, nationellt hjärtsviktsregister, 2014 års resultat. .
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
7. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
8. Dolan P, Roberts J. Modelling valuations for Eq-5d health states: an alternative model using differences in valuations. *Med Care*. 2002;40(5):442-6.
9. Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LA, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Qual Life Res*. 2014;23(2):431-42.
10. Stålhammar J, Stern L, Linder R, Sherman S, Parikh R, Ariely R, et al. Resource utilization and cost of heart failure associated with reduced ejection fraction in Swedish patients. *Journal of medical economics*. 2012;15(5):938-46.
11. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):995-1002.

Bilagor

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

8 § 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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som omfattas av tillstånd enligt 4 kap. 10 § andra stycket läkemedelslagen (2015:315), eller avses i 5 kap. 1 § tredje stycket samma lag ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att ett inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.