

SÖKANDENovartis Sverige AB
Kemistvägen 1 B
189 79 Täby**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-04-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Entresto	Tabletter	97/103	168	466739	3 570,00	3 687,65
Entresto	Tabletter	97/103	56	409547	1 190,00	1 260,05
Entresto	Tabletter	49/51	168	448897	3 570,00	3 687,65
Entresto	Tabletter	49/51	56	577135	1 190,00	1 260,05
Entresto	Tabletter	24/26	28	104675	595,00	653,15

Begränsningar

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 augusti 2018 inkomma med uppföljningsdata som visar användningen i Sverige.

ANSÖKAN

Novartis AB har ansökt om att läkemedlet Entresto, tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Vid hjärtsvikt pumpas otillräckligt med syresatt blod ut i kroppen vilket orsakar flera olika symtom, till exempel andnöd, trötthet och ödem. Beroende på hur mycket besvär patienten har görs en gradering enligt NYHA-systemet (New York Heart Association). NYHA funktionsklass II-IV¹ innebär att patienten har symtom av sin hjärtsvikt, ju högre siffra desto sämre mår patienten.

Den procentuella andel av hjärtats blodvolym som pumpas ut ur hjärtat vid varje hjärtslag kallas ejektionsfraktion (EF). Genom en ekokardiografisk undersökning, som är ett slags ultraljud, kan patientens EF-värde mätas. Resultatet anges i procent. Ju lägre EF-värde, desto sämre är hjärtats pumpförmåga.

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

Läkemedlet innehåller en kombination av de verksamma substanserna valsartan och sakubitril. 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 en 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. Rekommenderad startdos av Entresto är en tablett 49 mg/51 mg två gånger dagligen. Dosen bör fördubblas varannan till var fjärde vecka till måldosen en tablett 97 mg/103 mg två gånger dagligen uppnåtts.

Socialstyrelsen kom ut med uppdaterade nationella riktlinjer för hjärtsjukvård i oktober 2015. Detta var innan Entresto blev godkänt, varför detta läkemedel inte är utvärderat i riktlinjerna. Enligt dessa nationella riktlinjer rekommenderas följande basbehandling vid hjärtsvikt:

”Basbehandling med läkemedel omfattar ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister (ARB), betablockerare samt vid behovsbehandling med diuretika. Mineralkortikoidantagonister (MRA²) eller sinusnodhämmare (ivabradin) kan användas som tillägg vid behov.” Mer specifikt framgår av riktlinjerna att Hälso- och sjukvården bör erbjuda MRA som tillägg till basbehandling till patienter med hjärtsvikt NYHA II-IV och en ejektionsfraktion lägre eller lika med 35 % (prioritet 2).

¹ 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.

² Spironolakton eller eplerenon

Entresto är avsett att ersätta dagens basbehandling med ACE-hämmare och ARB för patienter med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Företaget har som grund för ansökan lämnat in underlag från studien PARADIGM-HF, som ligger till grund för marknadsgodkännandet för Entresto. Det var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie som utvärderade effekt och säkerhet av Entresto jämfört med ACE-hämmaren enalapril hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammerfunktion, det vill säga med sänkt ejektionsfraktion. Grupperna delades in (stratifierades) bland annat utifrån ålder, kön, NYHA-funktionsklass, tidigare behandling samt geografisk region. 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 KCCQ³ efter åtta månader
- Nedsatt njurfunktion⁴
- Uppkomst av förmaksflimmer

Studien avbröts i förtid då den i förväg specificerade gränsen för skillnad i överlevnad för de som behandlades med Entresto hade passerats. 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 enalaprilgruppen.

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.

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

För det primära effektmåttet från PARADIGM-HF har drygt 40 subgruppsanalyser redovisats. För samtliga subgruppsanalyser ligger punkttestimatet till Entrestos fördel. För några subgrupper saknades dock statistisk signifikans i resultatet.

Företaget anser att det relevanta jämförelsealternativet till Entresto är ACE-hämmare.

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys som bygger på en regressionsbaserad kohort-modell. I denna modell värderas nyttan mätt som kvalitetsjusterade levnadsår i

³ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

⁴ 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.

förhållande till kostnader förknippade med behandling. Företaget har presenterat en kostnadsnyttoanalys där kostnaden per vunnet QALY är cirka 225 000 kronor. Företaget har även presenterat känslighetsanalyser som visar kostnader per vunnet QALY på upp till 400 000 kronor då behandlingseffekten av Entresto antas försvinna efter fem år. De flesta andra känslighetsanalyser visar en kostnad per vunnet QALY på under 250 000 kr.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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.

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 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.).

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.

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

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att svårighetsgraden för kronisk symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion varierar från medelhög till mycket hög.

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

3297/2015

Upplägget av PARADIGM-HF medför dock en osäkerhet kring effekten i vissa avseenden. Bland annat saknas statistiskt signifikanta resultat för några subgrupper. Samtliga punkttestimat ligger dock till Entrestos fördel och i vissa fall skulle de icke signifikanta resultaten kunna förklaras av slumpen. I subgruppsanalysen för Västeuropa kan dock konstateras att CRT⁵-användningen var högre i Västeuropa än i andra regioner. Det kan därför inte uteslutas att detta kan ha påverkat resultaten för den gruppen. Vidare var medelåldern i studien lägre än den typiska hjärtsviktpatienten i Sverige och endast drygt 50 procent av patienterna i studien hade tilläggsbehandling med MRA som idag är en del av standardbehandlingen enligt de senaste riktlinjerna. I studien ingick inte heller patienter som inte tidigare behandlats med ACE-hämmare eller ARB (behandlingsnaiva). Sammantaget bedömer TLV att det föreligger en del osäkerheter kring effekten av Entresto i klinisk vardag.

Både företaget och TLV bedömer att ACE-hämmare är det mest relevanta jämförelsealternativet. Det finns idag flera ACE-hämmare i förmånerna. TLV menar att den mest kostnadseffektiva av dessa bör utgöra 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 baserar den hälsoekonomiska utvärderingen på kostnaden för den ACE-hämmare som har det lägsta priset (ramipril).

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. TLV antar att behandlingseffekten för behandlingsnaiva patienter är lika stor som för patientpopulationen i studien. 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 TLV:s scenario cirka 236 000 kronor. Med utgångspunkt från den modell och de data som har använts bedömer TLV att osäkerheten kring resultatet är medelhög. De känslighetsanalyser som TLV har utfört visar, givet den information som finns angående effekt, att kostnaden per vunnet QALY sannolikt inte överstiger 255 000 kronor.

TLV har utfört subgruppsanalyser för patienter som i studien inte behandlats med MRA och för de som har behandlats i Västeuropa. Resultaten från dessa analyser ger en kostnad per vunnet QALY på upp till 254 000 kronor. Detta bedöms dock inte skilja sig så mycket från grundscenariot att det finns anledning att ifrågasätta om behandlingens kostnad är rimlig i förhållande till nyttan även då data för dessa patienter används.

TLV gör den samlade bedömningen att kostnaden för Entresto är rimlig i förhållande till den nyttan som behandlingen medför jämfört med dagens standardbehandling med ACE-hämmare.

Antalet patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Entresto är mycket osäkert. 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. Osäkerheten i antalet patienter och därmed också budgetpåverkan för landstingen kan bli stor.

⁵ CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) är en slags sviktpacemaker som stimulerar hjärtat

3297/2015

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har diskussioner förts mellan TLV, landstingen och företaget kring de osäkerheter som finns i underlaget. Vid dessa överläggningar har osäkerheter kring effekten av läkemedlet i klinisk vardag samt hur många patienter som är aktuella för behandling diskuterats. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse som innebär att företaget och landstingen delar på de osäkerheter som rör antal patienter som kan förväntas få behandling med Entresto. Överenskommelsen innebär att konsekvenserna av osäkerheterna minskar och att kostnaderna för landstingen blir mer förutsägbara.

Baserat på den sidoöverenskommelse som tecknas mellan företag och landsting beräknas kostnaden per vunnet QALY uppgå till 190 000-236 000 kronor beroende på hur många patienter som behandlas.

Det pågår för närvarande studier på behandling med Entresto för patienter med bevarad ejektionsfraktion som kan resultera i en utökad indikation. En sådan utökad indikation bedöms kunna omfatta ett stort patientantal som inte omfattas av nuvarande indikation. Det är inte uppenbart att Entresto till sitt nuvarande pris är kostnadseffektivt även för patienter som har bevarad ejektionsfraktion. TLV finner det därför viktigt att pröva kostnadseffektiviteten även för en sådan eventuell utökad indikation och därför bör subventionen begränsas till den nu godkända indikationen.

För att få ökad kunskap om läkemedlet avser TLV även följa upp användningen av Entresto i klinisk vardag. Genom att använda data från läkemedelsregistret, patientregistret, RiksSvikt eller en kombination av dessa register, bedömer TLV att det är möjligt att få kunskap om användning av Entresto i Sverige gällande patienters följsamhet till behandling och information om till exempel patienternas ejektionsfraktion, NYHA-funktionsklassificering, ålder, basbehandling och tidigare behandling. Företaget åläggs därför att inkomma med uppföljningsdata avseende detta senast den 31 augusti 2018. Uppföljningsvillkoret syftar till att generera kunskap som på sikt minskar osäkerheterna om användning av Entresto i klinisk vardag.

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

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Barbro Naroskyin, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson och docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinska utredaren Åsa Tormod och hälsoekonomen Daniel Högberg. I den slutliga handläggningen har även juristen Ulrika Ternby deltagit.

Stefan Lundgren

Åsa Tormod

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.