

**BESLUT**

Datum
2019-03-30

Diarienummer
RS170018

Regionkontoret
Hälsa- och sjukvård, Avdelningen för kvalitet
Magnus Bengtsson
Läkemedelsstrateg

Regionstyrelsen**Ordnat införande av läkemedel Entresto (sakubitril/valsartan) vid hjärtsvikt - Uppdatering****Beslut**

Enligt förslag från Region Hallands prioriterings- och evidensråd

**Förslag till beslut från Region Hallands prioriterings- och evidensråd
Införande enligt NT-rådets rekommendation med regionalt tillägg**

- Patienter aktuella för behandling med Entresto bör vara NYHA-klass II-IV med vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling
Basbehandling innebär
 - Maximalt tolererad dos av ACE-hämmare/ARB bör vara uppnådd innan byte till Entresto.
 - Individuellt anpassad dos betablockerare
 - MRA har provats eller övervägts.
- Patienter med tydlig indikation för CRT (sviktpacemaker) bör ha erhållit detta innan behandling med Entresto.
- Behandlingsstart med Entresto genomförs på hjärtsviktsmottagning av förskrivare med specialistkompetens inom kardiologi eller internmedicin.
- För att den nationella uppföljningen ska genomföras utifrån ett så fullständigt underlag som möjligt ska registrering av NYHA-klass och LVEF göras i RiksSvikt vid behandlingsstart.

Bakgrund

Tidigare beslut om ordnat införande av Entresto fattades 2016-07-21. Detta är en uppdatering av det beslutet med anledning av att det nationellt förhandlade riskdelningsavtalet avslutades 2018-12-31.

Godkänd indikation aktuell för ordnat införande

Behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

Sjukdomens svårighetsgrad

TLV bedömer att svårighetsgraden för hjärtsvikt varierar från medelhög till hög.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandlingen bedöms som god.

Entresto har i studien (Paradigm-HF) som ligger till grund för godkännandet visat på bättre effekt än enalapril i tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling under 27 månader i median. Det primära effektmåttet var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning kopplat till hjärtsvikt.

Studien avbröts i förtid, då förelåg en absolut riskreduktion med 4,7 %. Relativ riskreduktion uppgick till 20 % (HR 0,73-0,87) till fördel för Entresto.

	Entresto, n (%)	Enalapril, n (%)	ARR %	NNT
Primärt effektmått	914 (21,8)	1117 (26,5)	4,7	21
Kardiovaskulär död	558 (13,3)	693 (16,5)	3,2	31
Död oavsett orsak	711 (17,0)	835 (19,8)	2,8	36
Sjukhusinläggningar p.g.a. försämrad hjärtsvikt	537 (12,8)	658 (15,6)	2,8	36

Sammanfattning av huvudsakliga resultat från pivotalstudien Paradigm-HF.

Ingen skillnad avseende nya fall av förmaksflimmer eller njurfunktionsnedsättning. Entresto gav en blygsam förbättring på symtom mätta med KCCQ (The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

Sammantaget i de studier som har genomförts har patienter i entrestogrupper uppvisade fler symtom på hypotoni och yrsel än de patienter som randomiserats till enalapril. En lägre andel behandlad med entresto än med enalapril fick nedsatt njurfunktion, hosta och hyperkalem. Sammantaget kan riskprofilen för preparaten sägas vara likartad.

I Paradigm-HF drabbades något fler patienter som behandlades med Entresto av angioödem. Skillnaden var inte signifikant men är ett observandum som bör följas upp över tid.

Den ena verksamma beståndsdelen i Entresto (sakubitril) hämmar enzymet neprilysin, vilket utöver gynnsamma effekterna i hjärtat också kan ha negativa effekter genom att det även deltar i regleringen av amyloid-beta-peptid i hjärnan. Ansamling av amyloid-beta-peptid är associerad till utveckling av Alzheimerdemens och en liknande mekanism skulle kunna bidra till utveckling av åldersrelaterad makuladegeneration. Ingen av dessa effekter har påvisats i de genomförda studierna, men uppföljningstiden är kort jämfört med de tidsperspektiv som den här typen av biverkningar kan väntas utvecklas under.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen bedöms vara måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög) då majoriteten av data härstammar från en stor randomiserad studie (Paradigm-HF).

Sjukdomens sällsynthet

Det totala antalet patienter med hjärtsvikt i Halland oavsett NYHA-klass ligger mellan 6 300-9 400 beräknat på 2-3 % prevalens. Det antal patienter som skulle kunna bli aktuella för behandling med Entresto givet den godkända indikationen är utifrån TLVs beräkningar utifrån med uppgifter från RiksSvikt upp mot 2 500 i Halland

Nationellt har antalet patienter som är kan vara aktuella för behandling med Entresto i enlighet med införandeprotokollet bedömts vara 10 000-15 000. Detta innebär att det i förlängningen kan vara aktuellt att behandla 320-480 patienter i Halland.

Från kliniskt håll i Halland räknade man 2016 med en långsam introduktion där det totala antalet patienter inom 2 år bedömdes landa på mellan 180 och 250 individer.

I uppföljning ser man att antalet patienter som behandlats med Entresto långsamt ökat och under 2018 landade på 160 patienter efter att ha varit 48 patienter under 2017. Utvecklingen i Halland har varit snarlik riket som helhet.

Kostnadseffektivitet

TLV har i sin kostnadsnyttoanalys kommit fram till en kostnad per vunnet QALY på 236 000 kronor jämfört med ACE-hämmare. Företaget har även presenterat känslighetsanalyser som visar kostnader per vunnet QALY på upp till 400 000 kronor om behandlingseffekten av Entresto antas försvinna efter fem år.

Förmånsbeslut - TLV

TLV har 2016-04-01 beslutat Entresto ska ingå i läkemedelsförmånen med begränsningen att preparatet endast subventioneras för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion. Vidare har TLV villkorat förmånen med att företaget ska i all sin marknadsföring och övrig information tydligt informera om förmånsbegränsningen.

Sidoavtal

Vid introduktionen av Entresto 2016 tecknades via trepartsförhandlingar ett nationellt förhandlade riskdelningsavtal. Detta avslutades 2018-12-31 och inget förnyat avtal är tecknat.



Regionala expertgruppsutlåtande

Inför det ursprungliga beslutet diskuterades NT-rådets rekommendation och införandeprotokoll samt regionala konsekvenser av införandet med överläkare med ansvar för hjärtsviktsbehandling på Hallands sjukhus.

Överlag finner man att NT-rådets rekommendation är välgrundad. Man påtalar dock att indikation för CRT inte i varje fall bör begränsa insättningen av Entresto utan att det är den sammantagna kliniska bilden som måste vägas in.

Bakgrunden till NT-rådets rekommendation är att CRT är en högt rankad behandlingsinsats vid svår hjärtsvikt (NYHA-klass III-IV) i nationella riktlinjer. Det finns dock inga vetenskapliga data som pekar på att Entresto skulle vara riskfyllt behandlingsalternativ inför eller i kombination med CRT, vilket också avspeglar sig i att detta är en rekommendation i bör-form.

Konsekvensanalys

Ekonomiska konsekvenser

Rekommenderad dosering av Entresto är en tablett 2 gånger dagligen. Startdosen är 49 mg/51 mg men dosen bör fördubblas varannan till var fjärde vecka till måldosen 97 mg/103 mg. En tablett med lägre styrka, 24 mg/26 mg finns att använda som startdos för vissa känsligare patientgrupper.

Entresto har en prissättning som är oberoende av styrka och bara baseras på antal tabletter i förpackningen och behandlingstkostnaden per år är därför cirka 16 050 kr oavsett dos.

År	Kostnad per år (kr) – antal patienter utvecklas i nuvarande takt till NT-rådet uppskattning (480 patienter)	Kostnad per år (kr) – antal patienter bromsar in enligt uppskattning från kardiologer (250 patienter) och växer sedan begränsat 20 % årligen
2019	3,7 mkr	3,4 mkr
2020	7,3 mkr	4,5 mkr
2021	7,7 mkr	5,3 mkr

Kostnaden hamnar på den centrala budgeten för receptläkemedel.

Organisatoriska konsekvenser

Inga identifierade

Behov av utbildning

Inget identifierat.

Implementeringsplan

Införandeprocess

I Halland rekommenderas ett fortsatt införande på hjärtsviktsmottagningar i egen drift.

Ett krav för insättande av läkemedel är att patienten registreras i RiksSvikt vilket är viktigt för att kunna följa effekten av Entrestos införande.

Kommunikationsplan

NT-rådets rekommendation och detta uppdaterade beslut förmedlas till sjukhusledning och aktuella förskrivare. Beslut kommer att publiceras på Region Hallands webbsida för ordnat införande.

Uppföljningsplan

Användningen av Entresto följs regionalt av läkemedelsverksamheten på Regionkontoret. Återkoppling lämnas till förskrivande enheter.

Nationellt sker uppföljning dels via Rikssvikt och dels genom kvartalsvis producerade rapporter med jämförande data mellan landsting baserat försäljningsstatistik från Concise samt dels genom uppföljning.

Beslutets giltighet

Beslutet om ordnat införande granskas och revideras senast 24 månader efter beslut eller vid nytt beslut från TLV, NT-rådet eller Läkemedelsverket.

Halmstad dag som ovan

.....

Martin Engström

Hälso- och sjukvårdsdirektör

Bilagor

Yttrande från NT-rådet.

