

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2021033284 og  
2021040355 (LMST)  
Sagsnr. 2021033289 (MTN)  
Den 9. september 2021

## Medicintilskudsnetts indstilling – Entresto

Novartis Healthcare A/S har den 19. marts 2021 ansøgt om ændring af tilskudsstatus for Entresto, filmovertrukne tabletter med indhold af sacubitril og valsartan i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg (herefter Entresto) fra generelt klausuleret tilskud til generelt tilskud.

Entresto har aktuelt generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel udrykningsfraktion  $\leq 35\%$ , som er i maksimalt tolerable doser af rekommanderet antikongestiv behandling. Patienten skal have et systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg og NT-pro-BNP  $> 600$  pg/ml eller have været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have en NT-pro-BNP  $> 400$  pg/ml. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi".*

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. april 2021.

Novartis Healthcare A/S har i sit høringsvar af den 16. juli 2021 ændret sin ansøgning til en ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Entresto til følgende klausul:

*"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel udrykningsfraktion  $\leq 40\%$ , som er i de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker. Patienten skal have et systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg. Behandlingen skal være konfereret med eller iværksat af en speciallæge i kardiologi".*

Sagen blev behandlet på vores møde den 17. august 2021.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Entresto,  
filmovertrukne tabletter med indhold af sacubitril og valsartan  
i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg

ændrer tilskudsklausul for generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel udrykningsfraktion  $\leq 40\%$ , efter patienten har været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker. Patienten skal have et systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi".

## Godkendt indikation

Entresto er ifølge produktresumeeet<sup>1</sup> indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat udrykningsfraktion.

Entresto kan udskrives af alle læger.<sup>1</sup>

## Anbefalet dosis

Den anbefalede måldosis er ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> 97+103 mg to gange dagligt.

## Behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) angiver i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> fra 2021, at lægemidler med indhold af sacubitril og valsartan givet i måldosis 97+103 mg to gange dagligt er bedre end enalapril 10 mg to gange dagligt til at forebygge død og indlæggelse ved kronisk hjertesvigt med reduceret ejektionsfraktion. Selskabet skriver, at skift fra ACE-hæmmer eller ARB til en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer er indiceret, når følgende kriterier er opfyldt:

- Symptomer på hjertesvigt (NYHA II-IV).  
Hvis man er usikker på om symptomer skyldes hjertesvigt, særligt ved tvivl om NYHA I/II, skal indikationen understøttes af en forhøjet BNP/pro-BNP (i forhold til køn og alder).
- Hjertesvigt med reduceret venstre ventrikel ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  efter at patienten har været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af den basale hjertesvigtsbehandling.
- Systolisk blodtryk  $\geq 95$  mmHg.

DCS angiver desuden, at følgende forholdsregler iagttages ved opstart af en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer:

- Behandlingen startes efter konference med speciallæge i kardiologi.
- Anbefales generelt ikke til patienter med eGFR  $< 30$  ml/min.
- Behandlingen monitoreres som ved ACE-hæmmer, det vil sige med blodtryk, symptomer på svimmelhed og angioødem. Nyrefunktion kontrolleres efter et par uger.
- ACE-hæmmer seponeres 36 timer før start af angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer. Ikke nødvendigt ved ARB behandling.
- Patienter, der forinden fik maksimal ACE-hæmmer/ARB dosis, kan starte sacubitril og valsartan 49+51 mg to gange dagligt og optitreres efter 1-2 uger.
- Patienter, der forinden fik lav dosis ACE-hæmmer/ARB dosis, starter med sacubitril og valsartan 24/26 mg to gange dagligt og der optitreres efter 3-4 uger.
- Patienter med kronisk hjertesvigt, der indlægges med forværring af hjertesvigt trods optimal behandling anbefales opstartet under samme indlæggelse under hensyntagen til ovenstående forholdsregler.<sup>2</sup>

## Effekt af Entresto

Ansøger henviser til PARADIGM-HF<sup>3</sup>, PIONEER-HF<sup>4</sup>, TRANSITION<sup>5</sup>, PROVE-HF<sup>6</sup> og PARADISE-MI<sup>a</sup> studierne for den kliniske dokumentation af Entresto til behandling af kronisk hjertesvigt. I det følgende gennemgås PARADIGM-HF<sup>3</sup> studiet, idet studiets resultater vurderes relevante for denne ansøgning.

### PARADIGM-HF studiet

PARADIGM-HF<sup>3</sup> studiet er et randomiseret, dobbelt-blindet, fase III studie, som sammenlignede effekten af sacubitril og valsartan 200 mg to gange dagligt og enalapril 10 mg to gange dagligt hos 8.442 patienter med hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion.

Inklusionskriterierne var:  $\geq 18$  år, NYHA-klasse II-IV med venstre ventrikel ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ , NT-pro-BNP  $> 600$  pg/ml eller have været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have en NT-pro-BNP  $> 400$  pg/ml, samt behandling med beta-blokker og en ACE-hæmmer/ARB i stabil dosis ækvivalent til enalapril i dosis  $\geq 10$  mg dagligt. Eksklusionskriterier var blandt andet systolisk blodtryk  $< 95$  mmHg ved randomisering.

Det oprindelige inklusionskriterium for venstre ventrikel ejektionsfraktion på  $\leq 40\%$  blev ændret til  $\leq 35\%$  undervejs i studiet for at sikre en tilstrækkelig eventrate indenfor studiets estimerede tidshorisont.

Det primære endepunkt var sammensat af kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvigt. Tabel 1 viser eventrate og hazard ratio for udvalgte endepunkter.

**Tabel 1. Eventrate og hazard ratio for udvalgte endepunkter i PARADIGM-HF studiet<sup>3</sup>**

	Sacubitril og valsartan (n=4.187)	Enalapril (n=4.212)	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Sammensatte primære endepunkt</b>	914 (21,8%)	1.117 (26,5%)	0,80 (0,73-0,87)
<b>Kardiovaskulær død</b>	558 (13,3%)	693 (16,5%)	0,80 (0,71-0,89)
<b>Indlæggelse for hjertesvigt</b>	537 (12,8%)	658 (15,6%)	0,79 (0,71-0,89)
<b>Død af alle årsager</b>	711 (17,0%)	835 (19,8%)	0,84 (0,76-0,93)

### Priser og behandlingsalternativer

Ansøger tilbyder at reducere prisen for Entresto med 10%, såfremt Entresto bevilges generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul. Den reducerede pris for Entresto er 43,24 – 43,64 kr. per daglig dosis (97+103 mg to gange dagligt). Den nuværende pris for Entresto er 48,03 – 48,43 kr. per daglig dosis.

I Tabel 2 ses oplysninger for udvalgte ACE-hæmmere og ARB med flest antal solgte pakninger i 2020<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> PARADISE-MI studiet er ikke publiceret, men omtales i ansøgningen.

<sup>b</sup> Antal solgte pakninger i primærsektoren i 2020. Data er tilgængelig fra Medstat.dk.

**Tabel 2. Udvalgte lægemidler til behandling af hjertesvigt**

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)**
<b>Angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer</b>			
Valsartan + sacubitril Filmovertrukne tabletter 97+103 mg (Entresto)	Behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion	Klausuleret tilskud til <i>patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion &lt; eller =35%, som er i maksimalt tolerable doser af rekommanderet antikongestiv behandling. Patienten skal have et systolisk blodtryk &lt; eller = 95 mmHg og NT-pro-BNP &gt; 600 pg/ml (71 pmol/l) eller have været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have en NT-pro-BNP &gt; 400 pg/ml (47 pmol/l). Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi</i>	43,24-43,64 [97+103 mg x 2]
<b>ACE-hæmmere</b>			
Enalapril Tabletter 10 mg	- Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens - Forebyggelse af symptomatisk hjerteinsufficiens hos patienter med asymptomatisk nedsat funktion af venstre ventrikel (uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel ≤ 35 %)	Generelt tilskud	0,53 [10 mg x 2]
Ramipril Tabletter 5 mg	Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.	Generelt tilskud	0,62 [5 mg x 2]
<b>Angiotensin II receptor blokkere (ARB)</b>			
Losartan Filmovertrukne tabletter 50 mg og 100 mg	Behandling af kronisk hjerteinsufficiens hos voksne patienter, når behandling med angiotensin konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) ikke anses for at være velegnet på grund af uforlidelighed, især hoste, eller kontraindikation. Patienter med hjerteinsufficiens, som er stabile i behandling med en ACE-hæmmer, behøver ikke skiftes til losartan. Patienterne bør have en ejektionsfraktion på ≤40 % i venstre ventrikel, være klinisk stabiliseret og følge et fastlagt behandlingsregime for kronisk hjerteinsufficiens	Generelt tilskud	0,62 – 0,99 [150 mg x 1]

\* Kun lægemidlernes indikationer for hjertesvigt er inkluderet i oversigten.

\*\* Tilskudspris i takstperioden 12. juli 2021 til 25. juli 2021. Den daglige dosis er måldosis ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning *Kronisk Hjertesvigt*<sup>6</sup>.

## Sundhedsøkonomiske analyse af Entresto

I forbindelse med en ansøgning om generelt tilskud til Entresto den 1. oktober 2015 medsendte ansøger en sundhedsøkonomisk analyse, der bygger på resultaterne af PARADIGM-HF studiet<sup>3</sup>. Resultaterne for patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤40% indgår i analysen.

Dengang foretog KORA (nu VIVE) en vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse. I vores indstilling for Entresto af den 2. maj 2016<sup>7</sup> skriver vi, at "Kora har foretaget en evaluering af den sundhedsøkonomiske analyse og skriver bl.a., at "analysen finder en forlænget overlevelse i størrelsesordenen et halvt år" samt at

omkostningerne per QALY ligger under det niveau, som man typisk betragter som værende omkostningseffektivt for en behandling i Danmark. Analysen viser således, at behandling med Entresto er omkostningseffektivt for de patienter, der indgik i P-HF-studiet<sup>3</sup>.

Ansøger har i sit høringssvar medsendt en opdateret version af den sundhedsøkonomiske analyse. Analyserne består af den samlede population fra PARADIGM-HF studiet<sup>3</sup>, samt af subgruppen fra PARADIGM-HF studiet med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem >35% og ≤40% (samlet population = 963 svarende til 11,4% af den samlede studiepopulation), og tager blandt andet udgangspunkt i den reducerede pris (43,24 – 43,64 kr.) for Entresto. For subgruppen skriver ansøger, at PARADIGM-HF studiet ikke var powered til at vise en forskel, hvorfor en eventuel forskel ikke kan forventes at være signifikant.

Ansøger konkluderer for analysen af den samlede population, at Entresto er omkostningseffektivt med en omkostning på [REDACTED] kr. pr. QALY ved den reducerede pris. For den sundhedsøkonomiske subgruppeanalyse, konkluderer ansøger, at Entresto er omkostningseffektivt med en omkostning på [REDACTED] kr. pr. QALY ved den reducerede pris. VIVE har ikke foretaget en vurdering af analyserne.

## Begrundelse

Vi indstiller, at Entresto ændrer tilskudsklausul til følgende klausul:

*"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel udrykningsfraktion ≤ 40%, efter patienten har været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker. Patienten skal have et systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi".*

Vi vurderer, at Entresto har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Entresto er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat udrykningsfraktion.<sup>1</sup>

Vi lægger desuden vægt på, at behandling med sacubitril og valsartan 200 mg to gange dagligt har påvist signifikant effekt sammenlignet med enalapril 10 mg to gange dagligt ved reduktion af kardiovaskulær død og hospitalisering hos patienter med symptomatisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med nedsat udrykningsfraktion og systolisk blodtryk ≥95 mmHg, der forud har været i behandling med en ACE-hæmmer eller ARB og beta-blokker. Effektdokumentationen strammer fra PARADIGM-HF studiet<sup>3</sup>.

Vi lægger vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> fra 2021 skriver, at skift fra ACE-hæmmer eller ARB til en angiotensinreceptor-nepriysin hæmmer, herunder Entresto, er indiceret hos patienter med symptomatisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med reduceret venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤40% efter, at patienten har været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af den basale hjertesvigtsbehandling, samt at patienten har systolisk blodtryk ≥95 mmHg.

Vi vurderer endvidere, at den reducerede behandlingspris på 43,24 – 43,64 kr. for Entresto står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af ovenstående klausul.

Vi lægger ved denne vurdering indledningsvist vægt på den sundhedsøkonomiske analyse fra 2015, som er baseret på resultaterne fra PARADIGM-HF studiet<sup>3</sup>, som viste, at behandling med Entresto til de gældende behandlingspriser er omkostningseffektivt for patienter, der var omfattet af inklusionskriterierne i studiet med symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse II-IV) med venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤35%, NT-pro-BNP >600 pg/ml eller som har været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt har en NT-pro-BNP >400 pg/ml.

For så vidt angår patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem >35% og ≤40% lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*<sup>2</sup> anbefaler behandling med en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer til patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤40%. Vi lægger endvidere vægt på, at der i PARADIGM-HF-studiet<sup>3</sup> indgik patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤40%, som derfor var en del af den population, der indgik i den sundhedsøkonomiske analyse fra 2015, samt i den opdaterede sundhedsøkonomiske analyse, som viser, at Entresto ved den reducerede pris fortsat forventes at være omkostningseffektiv, når patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem >35% og ≤40% inkluderes.

Vi har noteret os resultatet af den sundhedsøkonomiske subgruppeanalyse, som ansøger har vedlagt sit høringssvar omfattende patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem >35% og ≤40%. Vi mener dog ikke, at analysen kan anvendes til at konkludere omkostningseffektiviteten af Entresto på denne patientpopulation og lægger ved denne vurdering vægt på, at ansøger i sit høringssvar skriver, at PARADIGM-HF studiet<sup>3</sup> ikke var powered til at vise forskel i de prædefinerede subgrupper, hvorfor en eventuel forskel i subgruppen med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem >35% og ≤40% ikke kan forventes at være signifikant.

Vi anbefaler, at betingelsen i den nuværende klausul for Entresto, om at patienter skal have NT-pro-BNP > 600 pg/ml eller have været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have en NT-pro-BNP > 400 pg/ml, udgår. Vi lægger vægt på, at kriteriet ikke længere fremgår af Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning *Kronisk Hjertesvigt*<sup>2</sup>, som er opdateret i 2021. Vi vurderer, at langt hovedparten af de patienter, der opfylder de øvrige kriterier i den foreslåede klausul vil have forhøjet NT-pro-BNP. Således vurderer vi, at betingelsen kan udgå uden at det vil påvirke størrelsen af patientgruppen omfattet af den klausulen nævneværdigt.

For at understøtte rationel anvendelse af Entresto anbefaler vi, at det generelle tilskud klausuleres til patienter, hvor behandlingen er *iværksat* af en speciallæge i kardiologi. Med denne anbefaling vurderer vi, at vi bedst understøtter de forholdsregler, som Dansk Cardiologisk Selskab har opstillet for opstart af behandling med en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer.<sup>2</sup>

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Entresto, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Entresto. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2015. Opdateret 13. juli 2021. Besøgt 19. august 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt. Behandlingsvejledning. Opdateret 10. maj 2021. Besøgt 19. august 2021. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/chf>

<sup>3</sup> McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993–1004.

---

<sup>4</sup> Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019 Feb 7;380(6):539-548.

<sup>5</sup> Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019 Aug; 21(8):998-1007.

<sup>6</sup> Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019 Sep 2;322(11):1-11.

<sup>7</sup> Medicintilskudsnetts indstilling – Entresto. Lægemiddelstyrelsen. Den 2. maj 2016. Besøgt 23. april 2021. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~media/F807B905E52A4C228ED3E90D2EB631D4.ashx>