



Novartis Healthcare A/S.

Att.: Pia Villadsen, Value & Access Director

Den 2. februar 2024
Sagsnr. 2023103849

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Entresto, filmovertrukne tabletter, ændrer tilskudsklausul Entresto, granulat i kapsler, får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Entresto, filmovertrukne tabletter, der indeholder sacubitril og valsartan i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg, ændrer tilskudsklausul til:

"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$. Voksne patienter skal have været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker og med et systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg. Børn og unge (1-17 år), skal have utilstrækkelig effekt eller oplevet bivirkninger på relevant standardbehandling. Behandlingen skal i alle tilfælde være iværksat af en speciallæge i kardiologi."

Entresto, granulat i kapsler, der indeholder sacubitril og valsartan i styrkerne 6+6 mg og 15+16 mg, får generelt klausuleret tilskud til:

"Børn og unge, der vejer mindre end 50 kg, med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$ med utilstrækkelig effekt eller har oplevet bivirkninger på relevant standardbehandling. Behandlingen skal i alle tilfælde være iværksat af en speciallæge i kardiologi."

Afgørelsen får virkning fra tidspunktet for markedsføring af Entresto, granulat i kapsler.

Vi har med denne afgørelse alene taget stilling til spørgsmålet om generelt klausuleret tilskud til indikationsudvidelsen til behandling af børn og unge.

Sagsfremstilling

I har den 27. oktober 2023 ansøgt om udvidelse af tilskudsklausulen til Entresto, filmovertrukne tabletter, der indeholder sacubitril og valsartan i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg, samt granulat i kapsler i styrkerne 6+6 mg og 15+16 mg (herefter Entresto) på baggrund af indikationsudvidelsen til *"Behandling af børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel"*. I foreslog følgende udvidede klausul (udvidelsen markeret med fed):

*"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$, 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 ≥ 95 mmHg. **Børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel, som ikke har tilstrækkelig effekt eller oplever***

bivirkninger på standardbehandling med ACE-hæmmer. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi.”

Entresto, filmovertrukne tabletter, har aktuelt 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. Patienter skal have et systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi.”

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Entresto, filmovertrukne tabletter fik markedsføringstilladelse den 26. marts 2021 og er markedsført i Danmark. Entresto, granulat i kapsler fik markedsføringstilladelse den 26. maj 2023 og forventes markedsført i Danmark i starten af 2024. Entresto er placeret i udleveringsgruppe B.

Godkendt indikation

Entresto er ifølge produktresumeeet indiceret til behandling af:

- voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat udrykningsfraktion
- børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel.¹

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis bør tages oralt 2 gange dagligt. Dosis bør øges hver 2.-4. uge til måldosis, i det omfang patienten tolererer det.¹

Tabel 1. Anbefalet dosistitrering¹

Patientvægt	Halvdelen af startdosis*	Startdosis	Mellemliggende dosis	Måldosis
<40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
$\geq 40 < 50$ kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
≥ 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Halvdelen af startdosis anbefales til patienter, som ikke har taget en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som har taget lave doser af disse lægemidler, patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) samt patienter, som har moderat nedsat leverfunktion.

[#]Henviser til den kombinerede mængde af sacubitril og valsartan og bør gives som granulat. Der afrundes til det nærmeste antal kapsler.

Anbefalet behandling

Dansk Cardiologisk Selskab

DCSs behandlingsvejledning for *Kronisk hjertesvigt*² fra 2023 omfatter ikke anbefalinger for den pædiatriske patientgruppe. I DCSs behandlingsvejledning for *Medfødt hjertesygdom*³ fra 2023 fremgår det, at den medicinske udredning og behandling samt opfølgning af børn med medfødt hjertesygdom er en højt specialiseret funktion, der varetages på højt specialiserede enheder.

European Society Cardiology (ESC)

ESC's guideline 2023 *Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*⁴ omfatter ikke anbefalinger for den pædiatriske patientgruppe. I guideline 2023 *ESC Guideline for the management of cardiomyopathies*⁵ fremgår det, at hjertesvigtsbehandling gives til børn, der har kardiomyopati ved at anvende evidensen fra voksne til børn. Hjertesvigtsbehandling, der rutinemæssigt anvendes til børn med venstre ventrikulær dysfunktion, er ACE-hæmmere, betablokker, diuretika og aldosteron antagonist. Angiotensin-receptantagonister er et alternativ til ACE-hæmmere. ESC skriver, at efter godkendelsen af angiotensin-receptorantagonist og neprilysin-hæmmer (ARNI) til børn, er der mulighed for behandling af pædiatriske patienter med symptomatisk hjertesvigt med systemisk systolisk dysfunktion af venstre ventrikel med dette lægemiddel.

The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

ISHLT's guideline *Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary*⁶ fra 2014 indeholder anbefalinger for behandling af børn med hjertesvigt (sædvanligvis NYHA I-IV). Det fremgår af guidelinen, at evidensgrundlaget for anbefalingerne er lavt på grund af manglende forsøg med børn. Guidelinen skriver, at den farmakologiske behandling af kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel består af diuretika, ACE-hæmmere, betablokkere, aldosteronantagonister, angiotensin-receptorantagonister (hvis de er intolerante for ACE-hæmmere) og digoxin.

Studier af Entresto

PANORAMA-HF^{7,1}

Et todelt studie med henholdsvis et ikke-blindet dosis-optimeringsstudie og et randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, aktivt kontrolleret fase III studie, der undersøgte effekten af sacubitril+valsartan sammenlignet med ACE-hæmmer (enalapril) hos børn (1 måned <17 år) med hjertesvigt, NYHA-klasse I-IV, og nedsat uddrivningsfraktion (samlet patientgruppe = 375). Behandlingsvarigheden var 52 uger.

For det primære endepunkt, der var *global rank*, kategoriseret som 1) død, opskrivning til hjertetransplantation eller behov for mekanisk hjælp til cirkulation eller ventilation, 2) forværring af hjertesvigt, 3) forværring af NYHA-klasse ved uge 52, 4) uforandret NYHA-klasse ved uge 52 og 5) forbedret NYHA-klasse ved uge 52, viste studiet ud fra Mann-Whitney sandsynligheden for et fordelagtigt resultat, at sandsynlighed for sacubitril+valsartan var 52,4% og 47,6% for enalapril. Forskellen var ikke statistisk signifikant og behandlingen med sacubitril+valsartan var ikke superior i forhold til enalapril.

For det sekundære endepunkt, der var ændring i NYHA-klasse i forhold til baseline og ændring af *Patient Global Impression Scale* (PGIS-score), sås der ikke signifikant forskel mellem sacubitril+valsartan og enalapril. For begge behandlinger sås, at NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretisk peptid) var væsentligt reduceret i forhold til baseline, som kunne relateres til klinisk effekt.

Pris

Behandlingsprisen for Entresto, filmovertrukne tabletter, er 39,11 – 44,56 kr. afhængig af styrke og pakningsstørrelse.

Behandlingsprisen for Entresto, granulat i kapsler, er 5,10-47,68 kr. afhængig af pakningsstørrelse og patientens vægt op til 50 kg.

Sagsforløb

I har den 27. oktober 2023 ansøgt om ændring af tilskudsklausulen til Entresto på baggrund af indikationsudvidelse.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 20. november 2023.

Medicintilskudsnævnet anbefalede, at Entresto ændrer tilskudsklausul. I deres indstilling af den 21. december 2023 udtaler nævnet:

”Vi indstiller, at lægemidlet Entresto formuleret som granulat i kapsler får generelt klausuleret tilskud til børn og unge (1-17 år), med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel, som ikke har tilstrækkelig effekt eller oplever bivirkninger på relevant standardbehandling. Vi indstiller, at tilskudsklausulen til lægemidlet Entresto formuleret som filmovertrukne tabletter ændres til også at omfatte børn og unge (1-17 år) som ovenfor.

Vi vurderer, at Entresto har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af den del af klausulen, der vedrører børn og unge (1-17 år).

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at Entresto er godkendt til behandling af børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel.¹

Vi lægger endvidere vægt på, at effektstudiet af PANORAMA- HF^{7,1}, ikke har vist signifikant forskel i effekt af Entresto sammenlignet med enalapril, hvorfor behandlingen med Entresto ikke er vist superior i forhold til enalapril, samt at ESC i sin opdaterede guideline Guideline for the management of cardiomyopathies⁵ fra 2023 og ISHLT i sin guideline Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary⁶ fra 2014 skriver, at ACE-hæmmere, betablokker, diuretika, aldosteron antagonist og angiotensin-receptantagonister rutinemæssigt anvendes til hjertesvigtsbehandling af børn med venstre ventrikulær dysfunktion.

Med henvisning til at priserne på disse behandlingsalternativer, er væsentlig lavere end behandling med Entresto vurderer vi, at det er mest rationelt, at anden relevant standardbehandling er forsøgt inden behandling med Entresto iværksættes.

På dette grundlag vurderer vi, at Entresto opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til børn og unge omfattet af klausulen:

For filmovertrukne tabletter i styrkerne i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg

Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$. Voksne patienter skal have været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker og med et systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg. Børn og unge (1-17 år), skal have utilstrækkelig effekt eller oplevet bivirkninger på relevant standardbehandling. Behandlingen skal i alle tilfælde være iværksat af en speciallæge i kardiologi.

For granulat i kapsler i styrkerne 6+6 mg og 15+16 mg

Børn og unge (1-17 år) med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$ med utilstrækkelig effekt eller har oplevet bivirkninger på relevant standardbehandling. Behandlingen skal i alle tilfælde være iværksat af en speciallæge i kardiologi.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Entresto, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til børn og unge omfattet af ovennævnte klausul.”

Vi har den 21. december 2023 partshørt jer over Medicintilskudsnetvænets indstilling. I har ikke haft bemærkninger til nævnetvænets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om

^a Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Entresto har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation for børn og unge omfattet af de nedenfor nævnte klausuler og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen for Entresto, filmovertrukne tabletter i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg, på 39,11 – 44,56 kr., står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for børn og unge omfattet af den uvidede klausul, og at Entresto opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicinbekendtgørelsens § 1, stk.2, nr. 2, når lægemidlet ordineret til børn og unge omfattet af klausulen:

Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion \leq 40%. Voksne patienter skal have været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker og med et systolisk blodtryk \geq 95 mmHg. Børn og unge (1-17 år), skal have utilstrækkelig effekt eller oplevet bivirkninger på relevant standardbehandling. Behandlingen skal i alle tilfælde være iværksat af en speciallæge i kardiologi.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen for Entresto, granulat i kapsler i styrkerne 6+6 mg og 15+16 mg, på 5,10-47,68 kr., afhængig af pakningsstørrelse og patientens vægt på op til 50 kg, står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for børn og unge omfattet af klausulen, og at Entresto opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicinbekendtgørelsens § 1, stk.2, nr. 2, når lægemidlet ordineres til børn og unge omfattet af klausulen

”Børn og unge, der vejer mindre end 50 kg med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion \leq 40% med utilstrækkelig effekt eller har oplevet bivirkninger på relevant standardbehandling. Behandlingen skal i alle tilfælde være iværksat af en speciallæge i kardiologi.”

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 21. december 2023. Med henvisning til at prisen for Entresto, granulat i kapsler, for børn og unge, der vejer 50 kg eller derover, og som med en måldosis på 97+103 mg må forventes at blive behandlet med lægemidlet i styrken 15+16 mg, udgør over 47,68 kr., vurderer vi, at lægemidlet behandlingsmæssige værdi kun står i et rimeligt forhold til prisen for børn og unge, der vejer mindre end 50 kg. Børn og unge, der vejer 50 kg eller derover må forventes at kunne indtage en tablet, hvor behandlingsprisen til sammenligning afhængigt af pakningsstørrelsen udgør 39,11 kr. og 39,64 kr.

I lighed med Medicintilskudsnævnet lægger vi i vores vurdering vægt på, at Entresto efter indikationsudvidelsen er godkendt til behandling af børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel¹, og at lægemidlets effekt er klinisk dokumenteret i PANO-RAMA-HF⁷ studiet, der ikke viste en signifikant forskel i effekt af Entresto sammenlignet med enalapril.

Vi lægger vægt på, at ESC i sin opdaterede guideline *Guideline for the management of cardiomyopathies*⁵ (2023) og ISHLT i sin guideline *Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary*⁶ (2014) skriver, at ACE-hæmmere, betablokker, diuretika, aldosteron antagonist og angiotensin-recept-antagonister rutinemæssigt anvendes til hjertesvigsbehandling af børn med venstre ventrikulær dysfunktion.

Idet priserne på ovenstående behandlingsalternativer, er væsentligt lavere end behandling med Entresto vurderer vi i lighed med Medicintilskudsnet, at det er mest rationelt, at anden relevant standardbehandling er forsøgt inden med behandling med Entresto iværksættes.

På ovenstående grundlag vurderer vi, at Entresto opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud i medicinbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, til børn og unge omfattet af de ovenfor nævnte klausuler.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicinbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Entresto til ovennævnte klausul.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicinbekendtgørelsen^a.

* * *

Revurdering

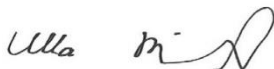
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Entresto bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ¹ Produktresumé for Entresto. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2015. Opdateret 12. september 2023. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_da.pdf
- ² Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt. Behandlingsvejledning. Opdateret 12. maj 2023. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/chf>
- ³ Dansk Cardiologisk Selskab. 30. Medfødt hjertesygdom. Behandlingsvejledning. Opdateret 12. maj 2023. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: https://www.cardio.dk/medfoedt-hjertesygdom#afs30_13
- ⁴ European Society of Cardiology. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Offentliggjort 25. August 2023. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292?login=false>
- ⁵ European Society of Cardiology. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Offentliggjort 25. August 2023. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608>
- ⁶ The International Society for Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. Offentliggjort 16. juni 2014. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(14\)01156-5/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(14)01156-5/fulltext)
- ⁷ Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. European Medicines Agency. 30. marts 2023. Offentliggjort 22. juni 2023. Besøgt 2. februar 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/entresto-h-c-4062-x-0044/g-epar-assessment-report-extension_en.pdf