

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2023103849 (LMST)
Sagsnr. 2023111591 (MTN)
Den 21. december 2023

Medicintilskudsnetts indstilling – Entresto

Novartis Healthcare A/S har den 27. oktober 2023 søgt om ændring 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:

"Behandling af børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel."

Ansøger foreslår 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 \geq 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.**"*

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. november 2023.

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

Entresto,

Filmovertrukne tabletter, med indhold af icosapentethyl i styrken 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg, samt granulat i kapsler i styrkerne 6+6 mg og 15+16 mg

ændres til også at omfatte 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 og at behandlingen er iværksat af en speciallæge i kardiologi.

Hvorefter tilskudsklausulen fremadrettet lyder således:

For filmovertrukne tabletter 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 være iværksat af en speciallæge i kardiologi.

Vores indstilling nedenfor tager kun stilling til spørgsmålet om generelt klausuleret tilskud til indikationen for børn og unge (1-17 år).

Markedsføring og udlevering

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 produktresuméet indiceret til behandling af:

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

Anbefalet dosis og anvendelse

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.

Behandlingsvejledninger

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 of 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 hjertesvigsbehandling gives til børn, der har kardiomyopati ved at anvende evidensen fra voksne til børn. Hjertesvigsbehandling, 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)

ISHLTs 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-receptantagonister (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 udrykningsfraktion (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.

Ekstrapolation fra voksenstudiet PARADIGM-HF

I EPAR'en for Entresto angives, at reduktion af NT-proBNP er relateret til en klinisk effekt på hjertesvigt hos både børn og voksne. På baggrund af sygdomslighed ved hjertesvigt hos børn på grund af systemisk dysfunktion af venstre ventrikel og hjertesvigt med reduceret ejection fraktion (HFrEF) hos voksne med dilateret kardiomyopati, lægemiddeludbudslighed og den kliniske relevante reduktion i NT-proBNP hos børn konkluderer EMA, at effekten hos voksne i det kliniske studie PARADIGM-HF kan ekstrapoleres til en forventelig lignende effekt af sacubitril+valsartan på hjertesvigt hos børn.

Pris

Behandlingsprisen for Entresto er 5,10-47,68 kr. afhængig af pakningsstørrelse og patientens vægt.

Begrundelse

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 cardiomyopathies*⁵ fra 2023 og ISHLT i sin guideline *Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary*⁶ 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

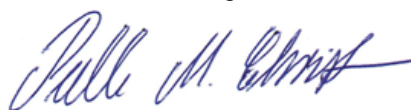
Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$. Voksne patienter skal have været i stabil dosering af de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker og med et systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg. Børn 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.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Reference

- ¹ Produktresumé for Entresto. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. december 2015. Opdateret 12. september 2023. Besøgt 21. december 2023. 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 21. december 2023. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/chf>
- ³ Dansk Cardiologisk Selskab. 30. Medfødt hjertesygdom. Behandlingsvejledning. Opdateret 12. maj 2023. Besøgt 21. december 2023. 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 21. december 2023. 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 21. december 2023. Tilgængelig fra: [2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies | European Heart Journal | Oxford Academic \(oup.com\)](https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292?login=false)
- ⁶ The International Society for Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. Offentliggjort 16. juni 2014. Besøgt 21. december 2023. 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 21. december 2023. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/entresto-h-c-4062-x-0044/g-epar-assessment-report-extension_en.pdf