



Novartis Healthcare A/S
Edvard Thomsens Vej 14, 3.
2300 København S

Pia Krogsgaard Villadsen

20. september 2021
Sagsnr. 2021033284 og
2021040355

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

Entresto ændrer tilskudsklausul

Afgørelse

Tilskudsklausulen for Entresto, filmovertrukne tabletter med indhold af sacubitril og valsartan i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg (herefter Entresto) ændres med virkning fra den 4. oktober 2021 til følgende klausul:

"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. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi".

Sagsfremstilling

I har den 19. marts 2021 ansøgt om ændring af tilskudsstatus for 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 uddrivningsfraktion $\leq 35\%$, som er i maksimalt tolerable doser af rekommanderet antikongestiv behandling. Patienten skal have et systolisk blodtryk ≥ 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".

Ansøgningen blev forelagt for Medicintilskudsnet på nævnets møde den 20. april 2021. Medicintilskudsnet indstillede, at tilskudsklausulen for Entresto blev justeret til

"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 35\%$, som er i de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker. Patienten skal have et systolisk blodtryk ≥ 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".

I jeres hørings svar af den 16. juli 2021 ændrede I jeres ansøgning om generelt tilskud til en ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Entresto til følgende klausul:

"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 40\%$, som er i de for patienten maksimalt

tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker. Patienten skal have et systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg. Behandlingen skal være konfereret med eller iværksat af en speciallæge i kardiologi”.

Samtidig tilkendegav I, at I ville reducere prisen på Entresto, hvis lægemidlet fik generelt klausuleret tilskud til den pågældende klausul.

Høringssvaret blev behandlet på Medicintilskudsnavnets møde den 17. august 2021.

Medicintilskudsnavnet indstillede den 9. september 2021 til Lægemiddelstyrelsen, at Entresto ændrer tilskudsklausul 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 ≥ 95 mmHg. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi”.

Medicintilskudsnavnet begrundede sin indstilling således:

”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.¹

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 studiet³.

Vi lægger vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt² fra 2021 skriver, at skift fra ACE-hæmmer eller ARB til en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer, herunder Entresto, er indiceret hos patienter med symptomatisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) 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 hjertesvigtbehandling, 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 studiet³, 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 $\leq 35\%$, 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 $\leq 40\%$ lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt² anbefaler behandling med en angiotensinreceptor-nepriylisin hæmmer til patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 40\%$. Vi lægger endvidere vægt på, at der i PARADIGM-HF-studiet³ indgik patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 40\%$, 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 $\leq 40\%$ 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 $\leq 40\%$. 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 studiet³ ikke var powered til at vise forskel i de prædefinerede subgrupper, hvorfor en eventuel forskel i subgruppen med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem $> 35\%$ og $\leq 40\%$ 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 Hjertesvigt², 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-nepriylisin hæmmer.²

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.”

Vi sendte nævnets indstilling af 9. september 2021 i høring hos jer den 10. september 2021 og I oplyste samme dag, at I ikke havde kommentarer til nævnets indstilling og at prisen for Entresto vil blive reduceret i overensstemmelse hermed med virkning fra den 4. oktober 2021.

Godkendt indikation

Entresto er ifølge produktresumeeet¹ indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion.

Anbefalet dosis

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

Behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) angiver i deres opdaterede behandlingsvejledning *Kronisk hjertesvigt*² 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 ≥ 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.²

Effekt af Entresto

Ansøger henviser til PARADIGM-HF³, PIONEER-HF⁴, TRANSITION⁵, PROVE-HF⁶ og PARADISE-MI^a studierne for den kliniske dokumentation af Entresto til behandling af kronisk hjertesvigt. I det følgende gennemgås PARADIGM-HF³ studiet, idet studiets resultater vurderes relevante for denne ansøgning.

^a PARADISE-MI studiet er ikke publiceret, men omtales i ansøgningen.

PARADIGM-HF studiet

PARADIGM-HF³ 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 ud-
drivningsfraktion.

Inklusionskriterierne var: ≥ 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 ≥ 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 studiet³

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

Priser og behandlingsalternativer

I Tabel 2 ses oplysninger for Entresto (med reduceret pris) samt udvalgte ACE-hæmmere og ARB med flest antal solgte pakninger i 2020^b.

Tabel 2. Udvalgte lægemidler til behandling af hjertesvigt

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)**
Angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer			
Valsartan + sacubitril Filmovertrukne tabletter 97+103 mg (Entresto)	Behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat ud- drivningsfraktion	Klausuleret tilskud til patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel ud- drivningsfraktion $<$ eller $= 35\%$, som er i maksimalt tolerable doser af re- kommanderet antikon- gestiv behandling. Pa- tienten skal have et systolisk blodtryk $<$ eller $= 95$ mmHg og NT- pro-BNP > 600 pg/ml (71 pmol/l) eller have været hospitaliseret	43,24-43,64 [97+103 mg x 2]

^b Antal solgte pakninger i primærsektoren i 2020. Data er tilgængelig fra Medstat.dk.

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)**
		<i>indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have en NT-pro-BNP > 400 pg/ml (47 pmol/l). Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi</i>	
ACE-hæmmere			
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]
Angiotensin II receptor blokkere (ARB)			
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 ejeptionsfraktion 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*².

Sundhedsøkonomiske analyser af Entresto

I forbindelse med en ansøgning om generelt tilskud til Entresto den 1. oktober 2015 medsendte I en sundhedsøkonomisk analyse, der bygger på resultaterne af PARADIGM-HF studiet³. Resultaterne for patienter med venstre ventrikel ejeptionsfraktion ≤ 40% indgår i analysen.

Dengang foretog KORA (nu VIVE) en vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse. I vores indstilling for Entresto af den 2. maj 2016⁷ 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-studiet³.

I har i jeres hørings svar medsendt en opdateret version af den sundhedsøkonomiske analyse. Analyserne består af den samlede population fra PARADIGM-HF studiet³, samt af subgruppen fra PARADIGM-HF studiet med venstre ventrikel ejection fraktion mellem >35% og ≤40% (population = 963 svarende til 11,4% af den samlede studiepopulation), og tager blandt andet udgangspunkt i en reduceret pris (43,24 – 43,64 kr.) for Entresto. For subgruppen skriver I, at PARADIGM-HF studiet ikke var powered til at vise en forskel, hvorfor en eventuel forskel ikke kan forventes at være signifikant.

I konkluderer, at Entresto til den reducerede pris er omkostningseffektivt med en omkostning på [REDACTED] kr. pr. QALY for den samlede population, når der tages udgangspunkt i den sundhedsøkonomiske analyse fra 2015. For den sundhedsøkonomiske subgruppeanalyse, konkluderer I, 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

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens § 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 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 og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

"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. Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi".

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnettets anbefaling om at tilskudsklausulen for Entresto ændres til den patientgruppe, som fremgår af nettets indstilling af den 9. september 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Entresto har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1, sammenholdt med § 1, stk. 4.

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

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 uddrivningsfraktion 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 studiet³.

Vi lægger vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt² fra 2021 skriver, at skift fra ACE-hæmmer eller ARB til en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer er indiceret hos patienter med symptomatisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) 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, samt at patienten har systolisk blodtryk ≥ 95 mmHg.

Vi finder, at den behandlingsmæssige værdi af Entresto står i et rimeligt forhold til den reducerede behandlingspris på 43,24 – 43,64 kr. for patienter omfattet af tilskudsklausulen og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4.

Vi lægger ved denne vurdering indledningsvist vægt på den sundhedsøkonomiske analyse fra 2015, som er baseret på resultaterne fra PARADIGM-HF studiet³, 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 $\leq 35\%$, 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 $\leq 40\%$ lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab i deres opdaterede behandlingsvejledning Kronisk hjertesvigt² anbefaler behandling med en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer til patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 40\%$. Vi lægger endvidere vægt på, at der i PARADIGM-HF-studiet³ indgik

patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 40\%$, 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 $\leq 40\%$ 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 $\leq 40\%$. 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 studiet³ ikke var powered til at vise forskel i de prædefinerede subgrupper, hvorfor en eventuel forskel i subgruppen med venstre ventrikel ejektionsfraktion mellem $>35\%$ og $\leq 40\%$ ikke kan forventes at være signifikant.

Betingelsen i den nuværende tilskudsklausul 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 i denne forbindelse vægt på, at kriteriet ikke længere fremgår af Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning Kronisk Hjertesvigt², som er opdateret i 2021. Vi vurderer ligesom Medicintilskudsnævnet, 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 klausulen nævneværdigt.

Med tilskudsklausulen bevares betingelsen om, at behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i kardiologi. Med denne betingelse vurderer vi, at vi bedst understøtter de forholdsregler, som Dansk Cardiologisk Selskab har opstillet for opstart af behandling med en angiotensinreceptor-neprilysin hæmmer² og dermed bedst understøtter rationel anvendelse af Entresto.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Entresto til den ovenfor nævnte klausul.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen.

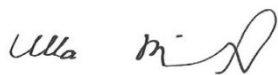
* * *

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.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ¹ 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
- ² Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt. Behandlingsvejledning. Opdateret 10. maj 2021. Besøgt 19. august 2021. Tilgængelig fra: <https://www.car-dio.dk/chf>
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Medicintilskudsnævnets indstilling – Entresto. Lægemiddelstyrelsen. Den 2. maj 2016. Besøgt 23. april 2021. Tilgængelig fra: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~/_media/F807B905E52A4C228ED3E90D2EB631D4.ashx