



Novartis Healthcare A/S
Att. Pia Krogsgaard Villadsen

1. maj 2019
Sagsnr. 2019023349

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

Entresto får generelt klausuleret tilskud

Lægemedelstyrelsen har den 21. februar 2019 modtaget jeres ansøgning om generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling til Entresto.

Afgørelse

Vi finder, at Entresto opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud *uden* vilkår om risikodeling.

Med virkning fra 20. maj 2019 får Entresto tabletter med indhold af sacubitril+valsartan i styrkerne 24+26 mg, 49+51 mg og 97+103 mg 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."

Entresto opfylder efter vores vurdering *ikke* kriterierne for generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling.

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens¹ § 1, stk. 1, 2 og 4 (meddelelse af generelt klausuleret tilskud) og § 2, stk. 1 og stk. 3, nr. 2 (afslag på generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling).

Sagsfremstilling

I har den 21. februar 2019 søgt om generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling til Entresto til følgende klausul:

- Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt med venstre ventrikel uddrivningsfunktion $\leq 35\%$
- og
- i maksimalt tolerable doser af rekommanderet antikongestiv behandling og 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
- og
- diagnosen er stillet af en speciallæge i relevant speciale (eller fra afdelinger, som behandler kardiologiske patienter), som også har indledt behandlingen.

Det fremgår af produktresumeeet, at *"Entresto er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion"*.

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

¹ Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud

I har tre gange tidligere søgt om generelt klausuleret tilskud til Entresto og fået afslag herpå. Senest har vi behandlet jeres ansøgning af 5. januar 2018, som vi forelagde for Medicintilskudsnettet den 23. januar 2018. På baggrund af nævnets indstilling af 7. februar 2018 gav vi den 19. april 2018 afslag på jeres ansøgning. Vi vurderede, at der var risiko for, at Entresto ville blive anvendt til patienter, der ikke var omfattet af den foreslåede klausul for eksempel til behandlingsnaive patienter eller patienter, hvor ikke alle forhold i den ansøgte klausul var opfyldt eksempelvis, hvor behandlingen var opstartet af en alment praktiserende læge.

Sammen med jeres første ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Entresto indsendte I den 1. oktober 2015 en sundhedsøkonomisk analyse. Denne analyse har indgået i vores vurdering af jeres ansøgning om generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling.

I vores vurdering har vi også lagt vægt på studier, behandlingsvejledninger og andre indhentede oplysninger.

Det fremgår af behandlingsvejledning for Kronisk hjertesvigt fra Dansk Cardiologisk Selskab², at behandling med Entresto er indiceret til hjertesvigtpatienter med venstre ventrikel EF≤40%, der er i den for patienten maksimalt tolerable doser af den basale hjertesvigtsbehandling. Entresto anbefales generelt til patienter, der er i måldosis af ACE-hæmmer/ARB, og bør overvejes til patienter med lavere stabil dosis af ACE-hæmmer/ARB. Forinden skal den diuretiske behandling være optimeret og et eventuelt behov for revaskularisering, kardial resynkronisering (CRT) eller behandling mod arytmi være afklaret. Når dette er sikret, er Entresto indiceret til patienter, der opfylder alle følgende kriterier:

- Fortsat symptomatisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel EF ≤35%
- Systolisk blodtryk >95 mmHg
- BNP >150 pg/ml eller NT-pro-BNP >600 pg/ml (71 pmol/l) ELLER have været hospitaliseret indenfor det sidste år for hjertesvigt samt have BNP >100 pg/ml eller NT-pro-BNP > 400 pg/ml (47 pmol/l); hvor BNP/NT-proBNP er målt inden for 6 mdr.

Der er udført et sammenlignende studie, PARADIGM-HF, af sacubitril+valsartan overfor enalapril. Studiet viser en risikoreduktion på 20% med sacubitril+valsartan på det primære endepunkt, der var sammensat af kardiovaskulær død og hospitalisering på grund af hjertesvigt. PARADIGM-HF-Studiet er gennemgået i medicinsk sagsfremstilling af den 11. oktober 2015.

Behandlingsprisen for Entresto er betydeligt højere end for enalapril.

Den ovennævnte sundhedsøkonomiske analyse bygger på resultaterne af PARADIGM-HF-studiet. Analysen viser, at behandling med Entresto er omkostningseffektivt for de patienter, der indgik i PARADIGM-HF-studiet.

Vi har i forbindelse med jeres ansøgning af 21. februar 2019 blandt andet gennemgået PIONEER-HF studiet.

PIONEER-HF studiet (N=881)³ er et randomiseret dobbelt-blindet kontrolleret studie, som viser en større reduktion af biomarkøren NT-pro-BNP efter 4 og 8 ugers behandling med Entresto sammenlignet med enalapril hos patienter, der blev indlagt med akut hjertesvigt. Studiet viste desuden, at der ikke var en statistisk signifikant forskel i forekomsten af forværret nyrefunktion, hyperkaliæmi, symptomatisk hypotension og angioødem mellem enalapril og Entresto hos disse patienter indlagt med akut hjertesvigt.

² Behandlingsvejledning for Kronisk hjertesvigt fra Dansk Cardiologisk Selskab, tilgængelig på <https://www.nbv.cardio.dk/chf>

³ Velazquez EJ 2019

Vi har indhentet oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret om forbruget af Entresto i primærsektoren. Tallene viser, at 1.602 personer har indløst mindst én recept på Entresto siden markedsføringen den 21. december 2015. Første recept er i 94% af tilfældene udskrevet af en sygehuslæge eller en privat praktiserende speciallæge og i 5,6% af tilfældene udskrevet af en alment praktiserende læge⁴. Data viser desuden, at stort set alle personer, der er opstartet i behandling med Entresto, tidligere har fået behandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-receptor blokker (ARB).⁵

Forudgående behandling med ACE-hæmmer/ARB samt iværksættelse af behandling med Entresto af en speciallæge i kardiologi indgår begge i vores nuværende vejledende kriterier for enkelttilskud til Entresto og er også i overensstemmelse med ovennævnte klausul.

Vi har siden markedsføringen af Entresto den 21. december 2015 og til nu behandlet 2094 ansøgninger om enkelttilskud, heraf har 2028 patienter fået enkelttilskud og 20 patienter har fået afslag.

I forbindelse med behandling af jeres ansøgning om generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling, har vi forelagt nogle spørgsmål for Medicintilskudsnet på nævnets møde den 26. marts 2019. Det var nævnets opfattelse, at der er en overvejende økonomisk betinget risiko for, at Entresto anvendes som førstevalg til behandling af patienter uden for ovennævnte klausul.

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.

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 finder, at der kan identificeres bestemte sygdomme eller persongrupper for hvilke behandlingsprisen for Entresto står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi lægger vægt på, at den ovennævnte sundhedsøkonomiske analyse viser, at Entresto er omkostningseffektivt for patienter omfattet af den ansøgte klausul, som er i overensstemmelse med inklusionskriterierne for de patienter, der indgik i PARADIGM-HF-studiet.

Vi har tidligere vurderet, at der var risiko for førstevalg til patienter uden for den ansøgte klausul for eksempel til behandlingsnaive patienter og til patienter, der ikke opfylder alle forhold i klausulen eksempelvis, hvor behandlingen opstartes af en alment praktiserende læge.

Vi vurderer nu, at denne risiko er minimal. Vi lægger afgørende vægt på data fra Lægemiddelstatistikregistret fra 2016-2018, som viser, at stort set alle patienter tidligere har fået standardbehandling med ACE-hæmmer eller ARB og at den første recept på Entresto kun i begrænset omfang er udskrevet af en alment praktiserende læge. Dette understøtter efter vores opfattelse, at Entresto i dag anvendes rationelt. Sammenholdt med vores erfaring med behandling af ansøgninger om enkelttilskud til Entresto, som har været på markedet i over tre år, og at Entresto er anbefalet i behandlingsvejledning for Kronisk hjertesvigt fra Dansk Cardiologisk Selskab til den pågældende patientgruppe, vurderer vi, at Entresto opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til patienter omfattet af følgende klausul:

⁴ Lægemiddelstyrelsens egne beregninger baseret på tal fra Sundhedsdatastyrelsen

⁵ Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret, opdateret til og med december 2018

"Patienter med symptomatisk kronisk systolisk hjertesvigt (NYHA II-IV) med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $\leq 35\%$, som er i maksimalt tolerable doser af re-kommanderet 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."

Vi har lagt vægt på de priser, der var gældende den 22. april 2019.

For at et lægemiddel kan meddeles generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling, skal der kunne identificeres bestemte sygdomme eller persongrupper for hvilke lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Samtidig skal der være en overvejende økonomisk betinget risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, selvom dette ikke bør være tilfældet, til behandling af andre end den identificerede patientgruppe⁶.

Da vi finder, at kriterierne for generelt klausuleret tilskud til Entresto er opfyldt, finder vi samtidig, at kriterierne for generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling ikke er opfyldt. Vi mener ikke, at der er en overvejende økonomisk betinget risiko for, at Entresto anvendes som førstevalg til behandling af patienter uden for den ansøgte klausul.

Vi giver på den baggrund Entresto generelt klausuleret tilskud og giver samtidig afslag på jeres ansøgning af 21. februar 2019 for så vidt angår generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling.

Med henblik på at vurdere, om tilskud gives i overensstemmelse med klausulen, vil vi følge udviklingen i såvel priser som forbrug af Entresto. Data fra Lægemiddelstatistikregistret kan vise, om der er forsøgt behandling med ACE-hæmmer eller ARB samt hvilken type læge, der har udskrevet første recept på Entresto.

Lovgrundlag

Vores afgørelse om generelt klausuleret tilskud er truffet med hjemmel i bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud¹ § 1, stk. 1, 2 og 4, jf. sundhedslovens⁷ § 152, stk. 1 og stk. 5.

Vores afgørelse om afslag på generelt klausuleret tilskud på vilkår om risikodeling er truffet med hjemmel i bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud¹, § 2, stk. 1 og stk. 3, nr. 2.

Revurdering

Vi har truffet afgørelsen 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 Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen, Sektionsleder

⁶ Jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsen, § 2, stk. 3.

⁷ Jævnfør lovbekendtgørelse nr. 1286 af 2. november 2018, som ændret ved lov nr. 1556 af 18. december 2018