

Refusjonsrapport

Sakubitril/valsartan (Entresto) til
behandling av kronisk hjertesvikt med
redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF).

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

02-09-2016

Statens legemiddelverk



FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)



OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for sakubitril/valsartan (Entresto) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne.

Bakgrunn:

Hjertesvikt er en betegnelse på en tilstand hvor hjertet er svekket og ikke i stand til å pumpe blod rundt i kroppen i tilstrekkelig grad. Omtrent 1-2 % av den norske befolkningen har hjertesvikt og prevalensen øker med alderen. Kronisk hjertesvikt er en alvorlig tilstand som fører til nedsatt livskvalitet og økt dødelighet. Legemiddelverket vurderer at kronisk hjertesvikt oppfyller kravet om alvorlighet i blåreseptforskriften. Alvorlighetsberegninger anslø et absolutt prognosetap på ca. 5 QALY og et relativt prognosetap på ca. 60 %.

Sakubitril/valsartan gir kombinert hemming av neprilysin og angiotensin og er et nytt prinsipp i behandlingen av hjertesvikt. Virkningen skjer gjennom en vedvarende hemming av renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) og en økning hjertets kompensatoriske aktivitet via økt nivå av natriuretiske peptider hjertet.

Effekten av sakubitril/valsartan 200 mg, 2 ganger daglig, ble evaluert mot enalapril i en randomisert, dobbelblind fase III studie (PARADIGM-HF). Sakubitril/valsartan viste signifikant bedre effekt enn enalapril på tid til kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt i studiepopulasjonen som helhet, og studien ble avsluttet tidlig i samsvar med at prespesifiserte grenseverdier satt for overlegen effekt av sakubitril/valsartan ble krysset. Effekten var imidlertid ikke like overbevisende i alle subgrupper, og studiedesignet, spesielt run-in fasene, gjør at det er usikkert hva som vil være det sanne nytte/risiko-forholdet når sakubitril/valsartan brukes i norsk klinisk praksis.

Novartis har levert en cost-utility analyse (CUA) som sammenligner kostnader og helsegevinster ved bruk av sakubitril/valsartan i tillegg til standardbehandling - med enalapril i tillegg til standardbehandling for pasienter med kronisk hjertesvikt og redusert venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon. Resultatene fra søkers hovedanalyse anslår en merkostnad per kvalitetsjusterte leveår (ICER) på 208 399 kroner.

Det var imidlertid flere forhold ved den helseøkonomiske modellen som bidro til at Legemiddelverket hadde vanskeligheter med stole på resultatene som ble beregnet i den helseøkonomiske analysen. På bakgrunn av dette leverte Novartis en modifisert modell hvor hovedforskjellen versus den opprinnelige var at denne er basert på effekten av sakubitril/valsartan i vesteuropeisk studiepopulasjon, som Legemiddelverket vurderer er mest relevant for norsk klinisk praksis. Det er sistnevnte modell som ligger til grunn for



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 4 av 40

Legemiddelverkets egne beregninger. I tillegg endret Legemiddelverket følgende forutsetninger i våre egne beregninger:

- Alder
- Tidsperspektiv
- Nyttevekter
- Opptitreringskostnader
- Sykehuskostnader
- Kostnader og nytte forbundet med bivirkninger

Ut fra dette beregnet Legemiddelverket en ICER på ca. 630 000 kr per vunnet QALY når sakubitril/valsartan sammenlignes med enalapril.

Dette er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt for tilstander med tilsvarende alvorlighet. Studiedesignet i den kliniske studien som ligger til grunn for vurderingen medfører dessuten usikkerhet vedrørende effektstørrelse og risiko i norsk klinisk praksis. Etter en totalvurdering vurderer Legemiddelverket derfor at behandling med sakubitril/valsartan (Entresto) ikke er kostnadseffektivt til dagens pris.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at sakubitril/valsartan (Entresto) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 5 av 40

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 HJERTESVIKT	7
1.2 ALVORLIGHETSBEREGNING OG PROGNOSETAP	7
1.3 BEHANDLING	8
1.3.1 Behandling med sakubitril/valsartan (Entresto)(8).....	11
1.3.2 Behandling med komparator	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SAKUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO) 13	
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	13
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	16
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	18
2.2.3 Oppsummering	18
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV SAKUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO)	19
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
3.1.1 Analyseperspektiv	21
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	22
3.1.3 Intervensjon	22
3.1.4 Komparator	23
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	23
3.1.6 Kostnader (input data).....	27
3.2 RESULTATER	29
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	29
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	30
3.4.1 Modellstruktur	30
3.4.2 Relevans av analysen mht søkt PICO	31
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	31
3.4.4 Kostnadsdata	33
3.4.5 Sensitivitetsberegninger.....	34
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	34
3.6 OPPSUMMERING.....	36
4 DISKUSJON	37
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	37
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	38
6 KONKLUSJON	38
REFERANSER.....	39



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 6 av 40

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Novartis
Preparat:	Entresto
Virkestoff:	Sakubitril/valsartan
Indikasjon:	Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne.
ATC-nr:	C09DX04
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 19-10-2015
	Saksbehandling startet: 30-11-2015
	Opphold i saksbehandlingen: 75 dager
	Vedtak fattet: 02-09-2016
	Saksbehandlingstid: 237 dager



1 BAKGRUNN

1.1 Hjertesvikt

Hjertesvikt er en betegnelse på en tilstand hvor hjertet er svekket og ikke i stand til å pumpe blod rundt i kroppen i tilstrekkelig grad. Tilstanden er alvorlig og fører til nedsatt livskvalitet og økt dødelighet. Koronarsykdom og høyt blodtrykk forårsaker 75-80 % av all hjertesvikt, mens klaffefeil, hjerterytmeforstyrrelser og skade på hjertet som følge av diabetes, alkoholforbruk eller infeksjon er andre årsaker. Typiske symptomer på hjertesvikt er tung pust og økt tretthet. Perifere ødemer er heller ikke uvanlig. I tillegg fører overbelastningen av hjertet over tid til strukturelle forandringer i muskelen og vevet rundt, såkalt kardial remodellering. Kronisk hjertesvikt defineres som et klinisk syndrom hvor pasienten har varierende grad av hjertedysfunksjon hele tiden. De strukturelle forandringene i hjertemuskelen gjør at hjertet er varig svekket, og forløpet er typisk progressivt selv om livsstiltak og legemiddelbehandling kan bedre tilstanden og prognosen. Behandlingen er som regel livslang.

Hjertesvikt klassifiseres etter alvorlighet av symptomer ut fra kriterier utarbeidet av New York Heart Association (NYHA), og etter om venstre ventrikkels funksjon er bevart eller ikke. Det kliniske bildet avhenger av årsaken til svikten, hvilke kompensasjonsmekanismer som er aktivert, og hvilke strukturelle endringer som har oppstått i hjertet og perifert vev. Basert på funn av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF), kan man skille mellom hjertesvikt med redusert-, mellomsjikt(midrange)-EF og bevart EF, betegnet henholdsvis HFrEF, HFmrEF og HFpEF. Hos pasienter som har redusert funksjon av venstre ventrikkel (HFrEF) er overlevelsen dårligere enn hos pasienter hvor funksjonen er normal, eller tilnærmet bevart (HFpEF). Skillet mellom redusert og bevart ejeksjonsfraksjon går ved 50 % av normalfunksjon. HFmrEF er en ny kategori innført i ESCs retningslinjer fra 2016, som betegner pasienter med LVEF mellom 40 og 49 %(1).

Til tross for optimal behandling er hjertesvikt fortsatt forbundet med høy dødelighet, hyppige sykehusinnleggelser og redusert livskvalitet. Omtrent 1-2 % av den norske befolkningen har hjertesvikt, hvorav ca halvparten har hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Prevalensen øker med alderen(2).

Denne refusjonsvurderingen gjelder behandling av kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF).

1.2 Alvorlighetsberegning og prognosetap

Hjertesvikt er en alvorlig tilstand som er forbundet med høy dødelighet, hyppige sykehusinnleggelser og redusert livskvalitet.

Det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften sier at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon.



Alvorlighetsgraden av hjertesvikt hos pasienter med redusert ejeksjonsfraksjon på gruppenivå, når man tar hensyn til dagens standardbehandling, er underbygget av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (3, 4).

Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den justerte helseøkonomiske modellen innsendt av Novartis. Beregningene tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på ca. 74 år. Standardbehandling er definert som behandling med enalapril. Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	73,7
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	8,73
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	3,41
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	5,23
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	60%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 60%. Høy alder hos pasientene gir beregningene et forholdsvis lavt absolutt prognosetap. På grunn av stor innvirkning på dødelighet hos pasientene mener Legemiddelverket likevel at hjertesvikt må klassifiseres som en alvorlig tilstand.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (5, 6).

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom anses oppfylt.

1.3 Behandling

Behandling av kronisk hjertesvikt er ofte en kombinasjon av fornuftig livsstil og legemiddelbehandling. Pasienten bør innta saltfattig kost og holde seg i aktivitet. Røykeslutt og vektreduksjon er viktig dersom dette er aktuelt.

ACE-hemmere (ACEi), ofte i kombinasjon med betablokkere, er grunnbehandlingen hos pasienter med hjertesvikt. Mange får dessuten vanndrivende medikamenter for å lette



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

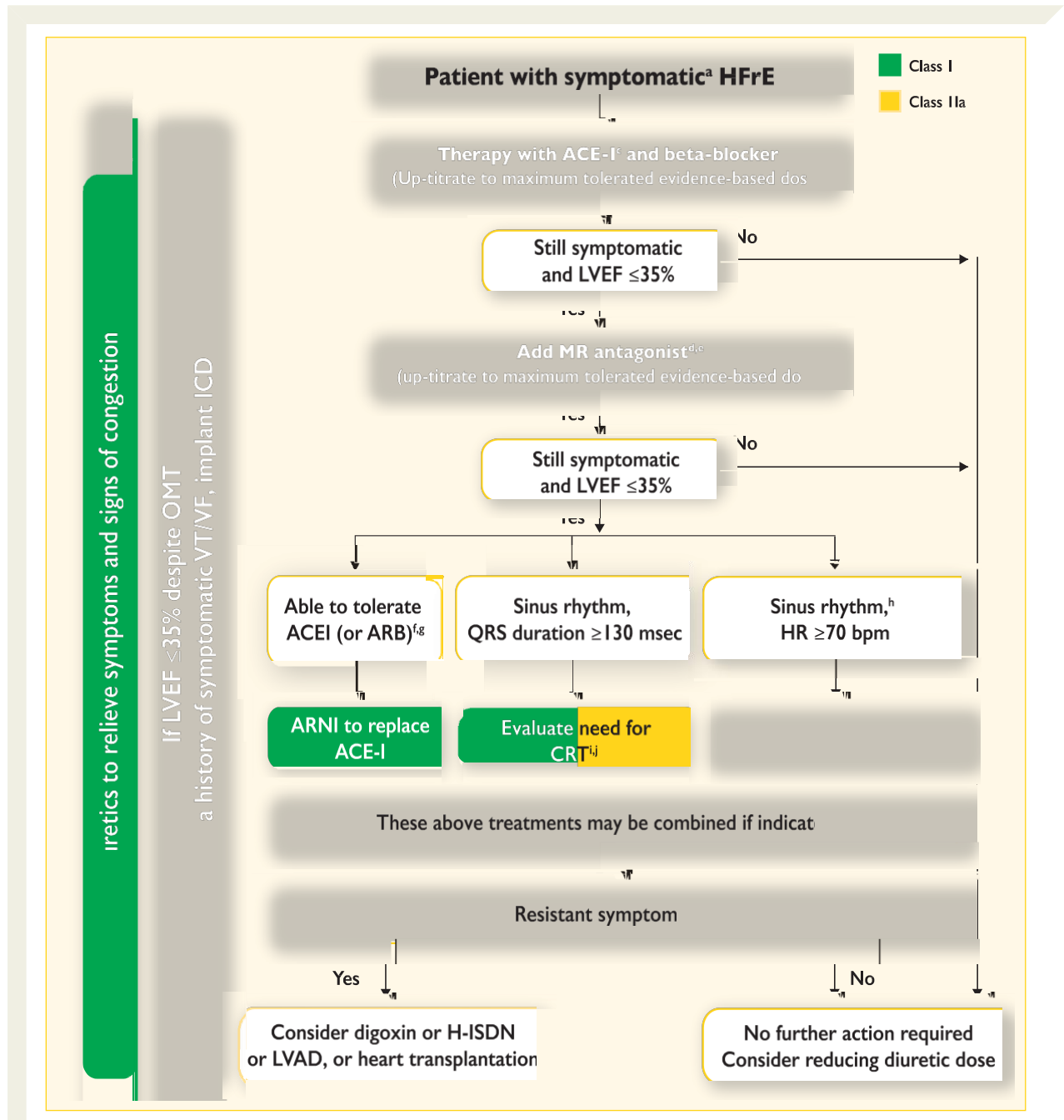
side 9 av 40

eventuelle ødemer. For pasienter som ikke kan bruke ACE-hemmere er Angiotensin reseptorblokkere (ARB) anbefalt som erstatning. Dersom trippelbehandling ikke er nok kan en aldosteronantagonist og digitalis være aktuelt(7).

Avhengig av hvor alvorlig hjertesvikten er (definert ut fra NYHA-kriteriene) fremgår ulike strategier for legemiddelbehandling. European Cardiology guidelines, som også legger føringen for legemiddelbehandlingen her i Norge, oppdaterte sine anbefalinger i mai 2016(1) I figur 1 (neste side) følger deres behandlingsalgoritme for pasienter med symptomatisk HFrEF:



Figur 1: Behandling av kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (European Cardiology guidelines)



ARNI: angiotensin reseptor neprilysin inhibitor, **BNP/ NT-proBNP:** B-type naturetisk peptid/ N-terminal pro-B-type naturetisk peptid, **CRT:** kardial resynkoriseringsterapi, **H-ISDN:** hydralasin og isosorbid nitrat, **HR:** hjerterytme, **ICD:** implanterbar kardiodefibrillator, **LBBB:** left bundle brach block, **LVAD:** venstre ventrikkel assisteringsdevice, **MR:** mineralokortikoid reseptor, **OMT:** optimal medisinsk behandling, **VF:** ventrikkelflimmer, **VT:** ventrikulær tachykardi

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av en kronisk tilstand med behov for gjentatt behandling over en langvarig periode anses oppfylt.



1.3.1 Behandling med sakubitril/valsartan (Entresto)(8)

Sakubitril/valsartan virker ved å hemme neprilysin via den aktive metabolitten til prodrugget sakubitril, og samtidig blokkere angiotensin II type-1 (AT1) reseptoren via valsartan. Hemming av neprilysin øker nivået av naturetiske peptider som har en viktig kompensatorisk rolle i et sviktende hjerte i form av vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt glomerulær filtrasjonshastighet og renal blodgjennomstrømning, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofiske og anti-fibrotiske effekter. Angiotensinreseptorblokkade hemmer på sin side skadelige kardiovaskulære og renale effekter av angiotensin II, som vasokonstriksjon, renal natrium- og væskeretensjon, aktivering av cellulær vekst og proliferasjon, og følgende maladaptiv kardiovaskulær remodellering.

Sakubitril/valsartan er det første legemidlet i klassen angiotensinreseptor-neprilysin inhibitor (ARNI), og er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejectionsfraksjon hos voksne pasienter.

Anbefalt startdose er 100 mg (49 mg/51 mg) to ganger daglig, etterfulgt av en opptitrering etter 2-4 uker. Måldosen er 200 mg (97 mg/103 mg) to ganger daglig, men vil kunne avhenge av hva pasienten tolererer. Ved toleranseproblemer (systolisk blodtrykk [SBP] $\leq$ 95 mmHg, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt), anbefales justering av samtidig brukte legemidler og midlertidig nedtitrering eller seponering av sakubitril/valsartan. For pasienter med systolisk blodtrykk mellom 100 og 110 mm Hg, moderat nedsatt leverfunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales en startdose på 50 mg (24 mg/26 mg) to ganger daglig. Grunnet begrenset erfaring hos pasienter som ikke tidligere har brukt ACE-hemmer eller ARB, eller tatt lave doser av disse, anbefales startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig, og langsam dosetitrering også hos disse pasientene.

Samtidig bruk av ACEi er kontraindisert, og oppstart hos pasienter som tidligere har brukt dette kan tidligst skje 36 timer etter seponering av ACE-hemmeren. Dette grunnet økt risiko for angioødem når bradykinin hemmes dobbelt. Samtidig bruk av sakubitril/valsartan og ARB frarådes under forsiktighetsregler i preparatomtalen, men er ikke kontraindisert.

De vanligste bivirkningene er hypotensjon, nedsatt nyrefunksjon og hyperkalemi. Angioødem er en mindre vanlig, men svært alvorlig bivirkning.

Sakubitril/valsartan er inkludert i de nye ESCs retningslinjene(1) som en anbefaling til HFrEF-pasienter som følges opp poliklinisk, og som forblir symptomatiske til tross for optimal terapi, forutsatt at de fyller inklusjonskriteriene fra registreringsstudien PARADIGM-HF(9)



1.3.2 Behandling med komparator

Kombinert neprilysin og angiotensinhemming er et nytt prinsipp innen behandling av kronisk hjertesvikt, i kombinasjon med betablokker, og evt. aldosteronhemmer og diuretika. Pasienter som er aktuelle for denne behandlingen bruker i dag en ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker i tillegg til overnevnte legemiddelgrupper.

ACE-hemmere

ACE-hemmere (ACEi) motvirker selektivt angiotensinkonverterende enzym (ACE) og nedsetter derved omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II og nedbrytningen av bradykinin som katalyseres av samme enzym. Nettoeffekten er en reduksjon i karmotstand, og dermed blodtrykk. ACEi har vært hjørnesteinen i behandling av hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon de siste tiårene, siden enalapril ble vist å redusere risikoen for død hos denne pasientgruppen (10, 11). Bruk av betablokkere (og aldosteronantagonister) i kombinasjon med ACE-hemmer, medfører ytterligere reduksjon i risiko for død.

Angiotensin II-reseptorblokkere

De markedsførte angiotensin II-reseptorantagonistene blokkerer AT1-reseptorene selektivt og hemmer derved en rekke effekter av angiotensin II i ulike vev bl.a. karvegg, hjerte, nyrer, binyrer, lever, nevroner i det sympatiske nervesystem og sentralnervesystemet. Blodtrykkssenkende effekt er sammenlignbar med effekten av ACE-hemmere. For Angiotensin II antagonister (ARBs) er ikke effekten på mortalitet like klar, og disse legemidlene er derfor i hovedsak anbefalt til pasienter som ikke kan bruke ACE-hemmere (f.eks. grunnet bivirkninger).



2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SAKUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO)

Søkers kliniske dokumentasjon består av den pivotale fase III studien PARADIGM-HF og dosetitreringsstudien TITRATION. Legemiddelverket vurderer at PARADIGM-HF er den som er relevant for å vurdere klinisk effekt av sakubitril/valsartan.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

PARADIGM-HF-studien var en fase III studie som sammenlignet effekten av sakubitril/valsartan og enalapril, begge i kombinasjon med standard grunnterapi. Formålet med studien var å vise at sakubitril/valsartan er bedre enn enalapril i å redusere risiko for kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt (sammensatt endepunkt), hos pasienter med kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF).

Tabell 1: PARADIGM-HF

PARADIGM-HF(9)

Design	Fase III, randomisert, dobbelblindet, internasjonal, multisenterstudie
Pasientpopulasjon	8442 voksne kvinner og menn med hjertesvikt i NYHA klasse II-IV og redusert venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF). Pasientene var i gjennomsnitt 64 år gamle og i underkant av 80 % var menn. 70 % av pasientene var i NYHA-klasse II
	Bakgrunnsterapi:
	• ACE-hemmer/ARB: > 99 % • Betablokkere: 94 % • Mineralkortikoidantagonist: 58 % • Diuretika: 82 %
	Viktigste inklusjonskriterier:
	• Behandling med en stabil dose av betablokker i kombinasjon med ACE-hemmer/ARB ekvivalent til minst 10 mg enalapril daglig ved screening. • Plasma BNP $\geq$ 150 pg/ml eller NT-proBNP $\geq$ 600 pg/ml (100/400 pg/ml dersom pasienten hadde vært hospitalisert siste 12 mnd) • LVEF under 40 % – underveis ble dette redusert til 35 %.
	Eksklusjonskriterier:
	• symptomatisk hypotensjon, systolisk blodtrykk på under 100 mm Hg ved screening (eller 95 ved randomisering) • nedsatt nyrefunksjon



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 14 av 40

- forhøyet kaliumnivå i serum

Intervensjon
(n=4187)

Sakubitril/valsartan 200 mg, 2 ganger daglig
Standard hjertesviktbehandling minus ACE-hemmer/ARB

Komparator
(n=4212)

Enalapril 10 mg, 2 ganger daglig
Standard hjertesviktbehandling

Primært utfallsmål

- Tid til kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt – det som skjer først.

Viktigste
sekundære
utfallsmål

- Kardiovaskulær død
- Sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt
- Død av alle årsaker
- Sykehusinnleggelser av alle årsaker
- Forandring fra baseline på Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (symptomskala fra 0-100 hvor 100 er best) ved 8 mnd.

Resultat primært
utfallsmål

Signifikant færre pasienter i intervensjonsarmen nådde det primære sammensatte endepunktet (kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt)

HR: 0,80 (95%KI: 0,73-0,87 – $p < 0,001$)
Relativ risikoreduksjon: 20 %
Absolutt risikoreduksjon: 4,7 %

Resultater viktigste
sekundære
utfallsmål

Kardiovaskulær død:
Relativ risikoreduksjon på 20 % i favør av sakubitril/valsartan
HR: 0,80 (95%KI: 0,71-0,89 – $p < 0,001$)

Første sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt:
Relativ risikoreduksjon på 21 % i favør av sakubitril/valsartan
HR: 0,79 (95%KI: 0,71-0,89 – $p < 0,001$)

Død av alle årsaker:
Relativ risikoreduksjon på 16 % i favør av sakubitril/valsartan
HR: 0,84 (95%KI: 0,76-0,93 – $p < 0,001$).

Sykehusinnleggelser av alle årsaker:
Relativ risikoreduksjon på 12 % i favør av sakubitril/valsartan (1. innleggelse)
HR: 0,88 (95%KI: 0,82-0,94 – $p < 0,001$).
Relativ risikoreduksjon på 16 % i favør av sakubitril/valsartan (totalt antall)



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 15 av 40

innleggelser)

HR: 0,84 (95%KI: 0,78-0,91 – $p < 0,001$).

Subgrupper

Analyser ble gjort på en rekke predefinerte subgrupper. Disse viste at mereffekten av sakubitril/valsartan er mer usikker (ikke signifikant bedre effekt) hos pasienter over 75 år, i NYHA-klasse III-IV, hos vesteuropeere og hos pasienter med ejeksjonsfraksjon mellom 35 og 40 %.

Resultater på det primære sammensatte endepunktet og kardiovaskulær død alene for nevnte subgrupper følger nedenfor:

Alder > 75 år:

Primært endepunkt: HR 0,86 (95%KI: 0,72-1,04)

Kardiovaskulær død: HR 0,84 (95%KI: 0,67-1,06)

Region Vest-Europa:

Primært endepunkt: HR 0,89 (95%KI: 0,74-1,07)

Kardiovaskulær død: HR 0,88 (95%KI: 0,69-1,14)

NYHA-klasse III og IV:

Primært endepunkt: HR 0,92 (95%KI: 0,79-1,08)

Kardiovaskulær død: HR 0,82 (95%KI: 0,68-1,00)

LVEF > 35 %:

Primært endepunkt: HR 0,89 (95%KI: 0,68-1,16)

Kardiovaskulær død: HR 0,92 (95%KI: 0,67-1,27)

SLV kommentar:

I forkant av randomisering ble det gjennomført to sekvensielle run-in perioder hvor alle pasientene ble behandlet, først med 10 mg enalapril 2 ganger daglig i 2 uker, og deretter med 200 mg sakubitril/valsartan 2 ganger daglig i 4-6 uker. Pasienter med uakseptable bivirkninger i run-in fasene ble ikke tatt med i randomiseringen.

Studien ble avsluttet tidlig, i samsvar med at prespesifiserte grenseverdier satt for overveldende effekt av Entresto ble krysset. Ved studiens slutt var median oppfølgingstid 27 måneder.

Bivirkninger

Det var signifikant flere tilfeller av symptomatisk hypotensjon hos pasientene som fikk sakubitril/valsartan sammenlignet med enalapril. Frekvensen av hoste, hyperkalemi og redusert nyrefunksjon var derimot mindre hos de som ble randomisert til sakubitril/valsartan.



Angioødem ble påvist i 19 sakubitril/valsartan-pasienter og 10 enalaprilpasienter. Ingen pasienter opplevde luftveisobstruksjon i forbindelse med dette. Eksklusjonskriteriene i studien utelukket imidlertid pasienter som hadde angioødem i epikrisen eller tidligere hadde opplevd uakseptable bivirkninger ved bruk av ACEi/ARB, så resultatet kan tenkes å være underestimert.

Totalt avsluttet færre pasienter behandling med sakubitril/valsartan grunnet bivirkninger sammenlignet med enalapril. Rapportert frafall inkluderer imidlertid ikke pasientene som avsluttet underveis i run-in periodene. Ved siden av den kjente andelen (5,8 %) som ikke tolererte sakubitril/valsartan i andre run-in fase, er det dessuten sannsynlig at en andel av pasientene som ikke tålte måldosen av enalapril heller ikke ville tålt sakubitril/valsartan. Det var 11 % av pasientene som begynte run-in perioden med enalapril som avsluttet studien på grunn av bivirkninger før randomiseringen fant sted. Hovedårsakene var hoste, hyperkalemi, renal dysfunksjon og hypotensjon. Dette medfører en underestimering av bivirkninger i studien sammenlignet med klinisk praksis hvor pasienter med bivirkninger ikke er luket ut på forhånd.

Legemiddelverket vurderer at sikkerhetsdataene fra PARADIGM-HF ikke gir et godt bilde av sann bivirkningsrisiko i norsk klinisk praksis.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Majoriteten av pasientene i PARADIGM-HF studien var menn, og gjennomsnittsalderen var 64 år. I norsk klinisk praksis er det en noe større andel kvinnelige pasienter, og gjennomsnittsalderen er høyere. Det var også større andel lave NYHA-klasser i studien sammenlignet med i den norske hjertesviktpopulasjonen. Studien inkluderte i utgangspunktet kun pasienter i NYHA-klasse II-IV, men da noen av studiedeltakerne fikk forbedret sin helsetilstand i løpet av run-in periodene ble det også randomisert en del pasienter i NYHA-klasse I. Disse utgjør om lag 5 % av intention to treat (ITT)-populasjonen.

Subgruppeanalysene fra de predefinerte subgruppene viser at mereffekten av sakubitril/valsartan er mer usikker hos pasienter over 75 år, i NYHA-klasse III-IV, og hos vesteuropeere. I Norge er den gjennomsnittlige hjertesviktpasienten 73,7 år ifølge Hjertesvikregisteret, noe som tilsier at mange vil være over 75 år. Halvparten av de norske hjertesviktpasientene tilhører dessuten NYHA-klasse III (12). Resultatene for pasienter over 75 år må tolkes med forsiktighet siden denne subgruppen var liten. Både NYHA-klasse III-IV (som samlet gruppe) og vesteuropeere var imidlertid representert i en så stor grad at det gir tiltro til studieresultatet. Begge disse gruppene utgjør om lag ¼ av ITT-populasjonen, tilsvarende ca. 1000 pasienter per studiearm.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome



Når det gjelder bakgrunnsterapi er studien relativt representativ. Andelene pasienter som behandles med betablokkere og ARB er noe høyere i PARADIGM-studien, men dette kan skyldes krav om grunnbehandling med ACEi/ARB og betablokker i inklusjonskriteriene. Dosene oppgis ikke, og det er derfor vanskelig å kommentere overførbarhet ut over dette.

I norske retningslinjer for kardial resynkroniseringsterapi (CRT) i Norge anbefales behandling av NYHA III-IV pasienter med verifisert redusert ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$ og venstre grenblokk i EKG med QRS-bredde ≥ 120 ms eller intraventrikulær ledningsforstyrrelse med QRS-bredde ≥ 150 ms(13). En lav andel av pasientene i studien som helhet hadde implantert medisinskteknisk utstyr sammenlignet med i norsk klinisk praksis. Andelen med CRT var imidlertid høyere i vesteuropeisk populasjon enn i studiepopulasjonen som helhet, noe vi også vil forvente i den aktuelle norske pasientpopulasjonen ut fra nevnte retningslinjer.

Inklusjonskriteriene i studien spesifiserte at pasientene skulle ha et BNP-nivå på minst 150 pg per ml (eller NTproBNP på minst 600 pg per ml). Dersom pasienten hadde vært hospitalisert siste 12 mnd, ble det akseptert en noe lavere cut-off verdi (100 pg/ml BNP eller 400 pg/ml NTproBNP). Resultatene er ikke nødvendigvis overførbare til pasienter med lavere BNP-nivåer. Brandsæter et al(12) viser lavere proBNP-verdier hos norske hjertesviktpasienter enn i studien, men dette er trolig av mindre klinisk betydning.

Studien inkluderer videre kun pasienter med etablert kronisk hjertesvikt (diagnostisert minst 3. mnd. før screening), som var symptomatiske tross tidligere behandling med ACEi/ARB. Resultatene er ikke uten videre overførbare til pasienter med ny/akutt hjertesvikt eller pasienter som ikke har blitt behandlet med ACEi/ARB tidligere.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Pasientene i intervensjonsarmen mottok i gjennomsnitt 375 mg sakubitril/valsartan daglig. Dette er i rimelig samsvar med anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalen på 200 mg x 2 daglig.

Komparator i forhold til klinisk praksis

ACE-hemmere

ACE-hemmere er hjørnesteinen i dagens hjertesviktbehandling og et relevant sammenligningsalternativ. Enalapril er, sammen med ramipril, den mest brukte ACE-hemmeren i Norge og anses derfor relevant.

Dosen enalapril som brukes i PARADIGM-HF studien er i nedre område av hva som anbefales i de europeiske retningslinjene, men i tråd med anbefalt vedlikeholdsdose i norsk preparatomtale. 18,9 mg daglig, som var gjennomsnittlig studiedose i enalaprilarmen, er lik eller høyere enn i de to studiene som viste effekt av enalapril på dødelighet hos pasienter med milde til moderate symptomer på hjertesvikt i sin tid (her var gjennomsnittlige doser hhv. 16,6 mg og 18,4 mg). Det understrekes imidlertid at pasientene i disse studiene ble opptitrert individuelt, mens pasientene i PARADIGM-HF fikk en fast dose, noe som utgjør



en ikke ubetydelig forskjell. I PARADIGM-HF studien er det en teoretisk mulighet for at pasientene i komparatorarmen har vært dårligere behandlet i studien enn før screening, dersom de tidligere brukte en ekvivalent døgndose ACEi/ARB som var høyere enn 20 mg enalapril.

Tatt i betraktning at sakubitril/valsartan inneholder den høyeste godkjente dosen av valsartan til behandling av hjertesvikt, kan det ikke utelukkes at valget av enalapril dose favoriserer sakubitril/valsartan-armen. Valsartan i sakubitril/valsartan har dessuten høyere biotilgjengelighet enn valsartan i andre markedsførte tabletter. Relativt til Diovan ble biotilgjengeligheten vist å være omtrent 160 %.

Angiotensin II-reseptorblokkere

Majoriteten av pasientene i PARADIGM-HF (77 %) brukte ACE-hemmer da de ble rekruttert til studien, mens ca en femtedel sto på en angiotensin II-reseptorblokker. Mens andelen på ACE-i er i samsvar med forholdene i norsk klinisk praksis (79 %), er andelen pasienter på ARBer høyere i studien enn rapportert fra norsk Hjertesviktregister (11 %).

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

The EMA guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of heart failure angir død uansett årsak som foretrukket endepunkt(14). Dette er kun et sekundært endepunkt i PARADIGM-HF. Effekten er imidlertid konsistent mellom det sammensatte primære endepunktet og kardiovaskulær død sett alene for alle relevante subgrupper, og effekten på død uansett årsak er også signifikant og av en overbevisende størrelse. Endepunktene ble ansett robuste og relevante for pasientpopulasjonen av CHMP(15).

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

PARADIGM-HF studien var en fase III, randomisert, dobbeltblindet, internasjonal multisenterstudie. Studien ble avsluttet før tiden da prespesifiserte grenseverdier satt for overveldende effekt av Entresto ble krysset, og effekten er overbevisende i studiepopulasjonen som helhet. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer og utfallsmålene er relevante og anerkjente. Studiedesignet, med run-in faser der pasienter som opplevde bivirkninger ble ekskludert fra å delta i den randomiserte delen av studien og dosering av hhv. intervensjon og komparator, fører imidlertid til at effekten kan være overestimert og bivirkninger underestimert i studiepopulasjonen sammenlignet med norsk klinisk praksis.

2.2.3 Oppsummering

Overlegenhet med hensyn til effekt av sakubitril/valsartan over enalapril på tid til kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse pga. forverring av hjertesvikt er overbevisende i studiepopulasjonen som helhet, men mindre sikker i enkelte av subgruppene. Alle punkttestimater tyder på en fordel av sakubitril/valsartan over enalapril, men flere forhold taler for at effekten trolig vil være mindre i den relevante norske studiepopulasjonen. Norske



pasienter er eldre, har generelt høyere NYHA-klasse og en høyere andel har medisinskteknisk utstyr som CRT.

NICE konkluderer med at størrelsen av effekt i England trolig er nærmere resultatene fra Vest-Europa. Legemiddelverket vurderer at dette også er tilfellet for norsk pasientpopulasjon. Dersom toleranseproblemer fører til lavere vedlikeholdsdoser i norsk klinisk praksis, vil dette også kunne påvirke størrelsen på behandlingseffekten. På samme tid fører studiedesignet, med run-in faser i forkant av randomisering, til at bivirkningsraten rapportert i studien ikke er egnet til å fullt ut belyse sikkerhetsprofilen til sakubitril/valsartan i norsk klinisk praksis, og grunn til å tro at den sanne bivirkningsrisikoen er underestimert.

I norsk klinisk praksis vil sakubitril/valsartan også fortrenge ARB-behandling. Klinisk effektforskjell mellom disse behandlingsalternativene belyses ikke i tilsendt dokumentasjon. Legemiddelverket vurderer imidlertid at effekt av sakubitril/valsartan hos pasienter som tidligere har brukt ARB er tilstrekkelig dokumentert, da denne gruppen utgjør 22 % av studiepopulasjonen, og både litteratur(16) samt uttalelser fra kliniske eksperter underbygger at det er rimelig å anta effektivitet mellom ACEi og ARB hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, inkludert pasienter som tidligere har brukt angiotensin II-reseptorblokkere, er oppfylt, men påpeker at det foreligger betydelig usikkerhet om det "sanne" nytte/risikoforholdet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer videre at størrelsen på effekten trolig vil ligge nærmere resultatene fra Vest-Europa enn studiepopulasjonen som helhet.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV SAKUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO)

Novartis har levert en cost-utility analyse (CUA) som sammenligner kostnader og helsegevinster ved bruk av sakubitril/valsartan i tillegg til standardbehandling, med enalapril i tillegg til standardbehandling for pasienter med kronisk hjertesvikt og redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon. Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnad per vunnet leveår (LYG).

3.1 Modell, metode og forutsetninger

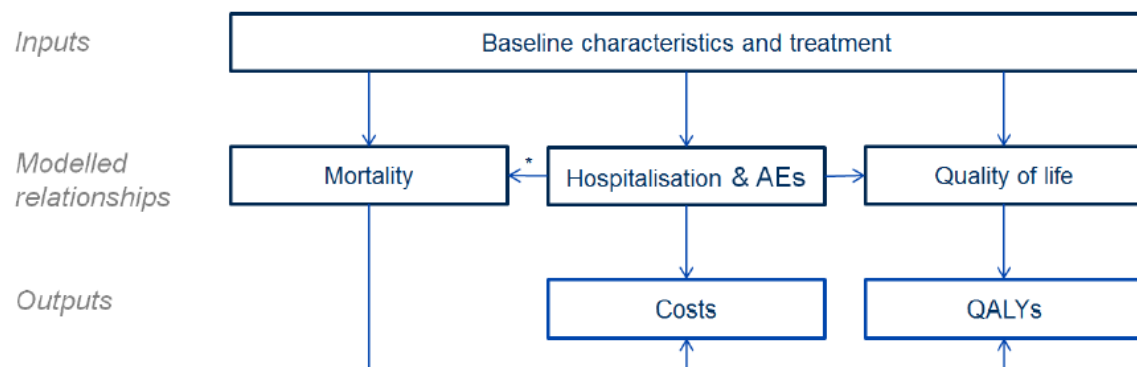
Den helseøkonomiske modellen er en Markov modell med to helsetilstander, levende og død. Modellen genererer nytte og kostnader per syklus relatert til hendelsene sykehusinnleggelser, bivirkninger og død. Sykluslengden i modellen er 1 måned, modellstrukturen er vist i Figur 2.

Modellen kan kjøres på pasientnivå eller som en kohortanalyse. I hovedanalysen har produsenten valgt å kjøre modellen på pasientnivå, dvs at hver pasient fra PARADIGM-HF studien (n=8399) med tilhørende pasientkarakteristikker simuleres en og en gjennom modellen. Alternativt kan man velge å kjøre modellen som en kohortanalyse. Da kan man



velge mellom å bruke gjennomsnittsverdiene for pasientkarakteristikken fra PARADIGM-HF (Mean patient characteristics), eller å bruke egen-definerte pasientkarakteristikker (User-defined Patient characteristics).

Figur 2: Modellstruktur



Et sammendrag av forutsetningene som ligger til grunn i hovedanalysen er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Forutsetninger i den helseøkonomiske analysen

Analysekomponenter	Beskrivelse
Komparator	Enalapril
Analyseperspektiv	Samfunnsperspektiv med begrensninger
Tidsperspektiv	Livstid
Vurderte hendelser	Mortalitet, sykehusinnleggelser og bivirkninger
Type analyse	Individnivå
Populasjonskarakteristikk	Pasienter som er inkludert i PARADIGM-HF (vektet for å tilnærmes norske pasienter)
Mortalitet	Gompertz modell baser på PARADIGM-HF for CV mortalitet, life-table for ikke-CV relatert død
Sykehusinnleggelse	Negativ binomial modell fra PARADIGM-HF
Livskvalitet	EQ-5D (britisk tariff) fra PARADIGM-HF
ENTRESTO/ACEi doser	Observerte døgndosen i PARADIGM-HF
Sykehuskostnader	Relevante DRG-kostnader for hver sykehusinnleggelse
Titreringskostnader	Antatt lik null
Indirekte kostnader	Ekskludert



Søker har ikke inkludert effekten av pasienter som eventuelt avslutter sin behandling underveis i modelleringsperioden (discontinuation) verken med hensyn til kostnader eller helsegevinster i sin hovedanalyse.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen er undersøkt i deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Parametere som påvirker dødelighet i modellen hadde størst innvirkning på resultatene.

3.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et begrenset samfunnsperspektiv der legemiddelkostnader er presentert uten merverdiavgift. Indirekte kostnader relatert til sykefravær er utelatt i hovedanalysen. Modellen følger pasientene i et livstidsperspektiv, satt til 30 år.



3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i modellen tar utgangspunkt i studiepopulasjonen fra PARADIGM-HF. Pasientkarakteristikker fra PARADIGM-HF er forsøkt justert slik at studiepopulasjonen tilpasses den norske hjertesviktpopulasjonen. Justeringen er basert på en studie av Brandsæter et al (12) med data fra det Norske Hjertesvikregisteret (NHSR). Pasientkarakteristika som inngår i modellen er vist i tabellene under.

Tabell 3: Pasientkarakteristika for pasientpopulasjon som er brukt i den helseøkonomiske analysen

Baseline demographics		
Mean age		67,4
% Female		26 %
Region	% North America	6 %
	% Latin America	14 %
	% Western Europe	24 %
	% Central Europe	43 %
	% Other	13 %
Race	% White	73 %
	% Black	4 %
	% Asian	13 %
	% Other	10 %
Previous HF medication		
% Prior ACEi use		79 %
% Prior ARB use		22 %
Background therapy at baseline		
% Beta blocker use		93 %
% Mineralocorticoid receptor antagonist use		56 %
% Digoxin use		31 %
% Lipid lowering medication use		52 %
% Allopurinol use		5 %
Baseline measurements		
% NYHA I		3 %
% NYHA II		45 %
% NYHA III		51 %
% NYHA IV		1 %
Mean LVEF (%)		29,9
Mean SBP (mmHg)		122,1
Mean heart rate (bpm)		72,3
Mean eGFR (mL/min/1.73m ²)		65,4
Mean NT-proBNP (pg/mL)		3182
Mean sodium (mmol/L)		141,9
Mean potassium (mmol/L)		4,5
Mean QRS duration (ms)		117,7
Mean BMI (kg/m ²)		27,9
Medical history		
Time since HF diagnosis	% ≤ 1 year	27 %
	% 1-5 years	40 %
	% > 5 years	33 %
% Ischaemic aetiology		62 %
% Prior stroke		10 %
% Prior atrial fibrillation/ flutter		44 %
% Prior angina		0 %
% Prior cancer		5 %
% Current smoker		18 %
% Previously hospitalised for HF		64 %
Co-morbidities at baseline		
% Diabetes		17 %
% Hypertension		73 %
Baseline utility		
Mean EQ-5D		0,75

3.1.3 Intervensjon

Intervensjonen i den helseøkonomiske analysen er behandling med sakubitril/valsartan i tillegg til standardbehandling. Dosering med sakubitril/valsartan er basert på den observerte



døgndosen fra PARADIGM-HF, som tilsvarte 375 mg per dag. Legemidler som inngår i standardbehandlingen er hovedsakelig basert på data fra NHSR, og er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Samtidig standardbehandling i PARADIGM og NHSR

Behandling	% av pasienter in PARADIGM-HF	% av pasienter i NHSR*
Vanndrivende	80	88
BB	94	80
MRA	54	54**
Digoxin	30	30**
Antikoagulerende	33	48
Aspirin	10	43
ADP antagonist	10	10**
Lipid senkende	59	51

Brandsæter et al 2011, EF < 50 %

** Ingen data i Norge

3.1.4 Komparator

Komparator i den helseøkonomiske analysen er behandling med enalapril i tillegg til standardbehandling. Dosering med enalapril er basert på den observerte døgndosen fra PARADIGM, som tilsvarte 18,9 mg per dag. Standardbehandling er definert likt som for behandling med sakubitril/valsartan.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt:

I den helseøkonomiske modellen er klinisk effekt av sakubitril/valsartan og enalapril basert endepunktene dødelighet og sykehusinnleggelser hentet fra PARADIGM-HF (9).

Dødelighet:

I hovedanalysen er dødelighet basert på kardiiovaskulær (CV) mortalitet fra PARADIGM-HF, justert med data for dødelighet i den generelle befolkningen. For å ekstrapolere CV mortalitet ut over oppfølgingstiden i PARADIGM-HF ble det brukt parametriske overlevelsesanalyser. En multivariat parametrisk regresjonstilnærming ble brukt for å predikere den relative behandlingseffekten av sakubitril/valsartan. Parametre som inngår i regresjonsanalysen er vist i Tabell 5. I modellering og framskrivning av CV mortalitet ble det valgt en Gompertz funksjon basert på statistiske tester, oppfylt antagelsen om proporsjonal hasard samt klinisk plausibilitet.

Alternativt, kan man i modellen velge å ekstrapolere dødelighet basert på data på total dødelighet fra PARADIGM-HF.



02.09.2016

15/13968-16

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 24 av 40

Tabell 5: Regresjonsanalyse - Kardiovaskulær dødelighet

	Coefficient	Hazard ratio
LCZ696	-0,216	0,806
6 Age*	-0,092	0,912
7 Age^2	0,001	1,001
8 Female	-0,357	0,699
9 Region - Latin America (vs. North America)	0,625	1,869
10 Region - Western Europe (vs. North America)	0,168	1,182
11 Region - Central Europe (vs. North America)	0,529	1,697
12 Region - Other (vs. North America)	-0,187	0,830
13 Race - Black (vs. Caucasian)	0,409	1,505
14 Race - Asian (vs. Caucasian)	0,962	2,618
15 Race - Other (vs. Caucasian)	0,168	1,184
19 NYHA class III/IV (vs. I/II)	0,296	1,344
20 LVEF*	-0,017	0,983
23 log(eGFR)*	-0,238	0,788
24 log(NT-proBNP)*	0,443	1,558
25 Sodium*	-0,027	0,974
27 QRS duration*	0,002	1,002
29 Diabetes	0,229	1,257
33 Beta blocker use	-0,320	0,726
38 1-5 years since HF diagnosis (vs. ≤1 year)	0,210	1,233
39 >5 years since HF diagnosis (vs. ≤1 year)	0,344	1,411
40 Ischaemic aetiology	0,156	1,168
46 Previously hospitalised for HF	0,159	1,172
47 EQ-5D*	-0,563	0,569
Constant	-12,665	-
Gamma	0,000	-



Sykehusinnleggelser:

Årlige sykehusinnleggelsesrater er ekstrapolert utover oppfølgingstiden i PARADIGM-HF. Raten for totale sykehusinnleggelser estimeres ved å bruke en negativ binominal regresjonsmodell. Parametre i regresjonsanalysen er vist under. I modellen antas det at forskjellen i sykehusinnleggelser er konstant over tid.

Tabell 6: Regresjonsanalyse – Sykehusinnleggelser

	Coefficient	Rate ratio
LCZ696	-0,173	0,841
6 Age*	-0,054	0,947
7 Age^2	0,000	1,000
8 Female	-0,297	0,743
9 Region – Latin America (vs. North America)	-0,362	0,696
10 Region – Western Europe (vs. North America)	0,017	1,017
11 Region – Central Europe (vs. North America)	-0,322	0,725
12 Region – Other (vs. North America)	-0,350	0,705
22 Heart rate*	0,007	1,007
23 log(eGFR)*	-0,477	0,621
24 log(NT-proBNP)*	0,228	1,256
25 Sodium*	-0,021	0,979
27 QRS duration*	0,003	1,003
29 Diabetes	0,333	1,395
31 Prior use of ACEi	-0,104	0,901
33 Beta blocker use	-0,328	0,721
36 Lipid lowering medication use	0,073	1,075
38 1-5 years since HF diagnosis (vs. ≤1 year)	0,265	1,303
39 >5 years since HF diagnosis (vs. ≤1 year)	0,402	1,494
40 Ischaemic aetiology	0,085	1,089
41 Prior stroke	0,147	1,159
42 Prior atrial fibrillation/ flutter	0,095	1,099
44 Prior cancer	0,164	1,178
45 Current smoker	0,209	1,232
46 Previously hospitalised for HF	0,334	1,396
47 EQ-5D*	-0,487	0,615
Constant	-2,844	-

Den relative effekten mellom sakubitril/valsartan og enalapril på sykehusinnleggelser er antatt å være konstant over tid.

Bivirkninger:

Bivirkningsrater er kalkulert ved å anvende det totale antallet av hendelser (hypotensjon, forhøyd serumkalium, forhøyd serumkreatinin, hoste og angioedem) og total eksponeringstid i hver av armene i studien. Årlige rater ble konvertert til månedlige sannsynligheter.

Helsenytt:

Livskvalitetsdata ble i PARADIGM-HF hentet inn med det sykdomsspesifikke måleinstrumentet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) og det generiske måleinstrumentet EQ-5D. En regresjonsmodell ble senere utviklet for å predikere nytteestimer som en funksjon av pasientkarakteristikk, sykehusinnleggelser, bivirkninger og tid fra randomisering. Regresjonsmodellen kontrollerer for alder, kjønn, region, NYHA-



klasse, puls, NT-proBNP, natrium, BMI, diabetes, hjertesviktens varighet, ischemisk etiologi, tidligere slag, nåværende røyker.

Forventet livskvalitet var estimert til 0,75 i starten av modellen, både for pasienter behandlet med sakubitril/valsartan og enalapril. Regresjonsmodellen viser at livskvaliteten ble redusert med 0,008 pr år. Videre estimerte regresjonsanalysen at pasienter som mottar sakubitril/valsartan hadde en forbedret livskvalitet, tilsvarende økt nyttevekt med 0,011 sammenlignet med enalapril. Dette forklares med at pasienter som fikk sakubitril/valsartan viste en liten forbedring av symptomer ved hjertesvikt målt med KCCQ. Forskjellen i livskvalitet mellom pasienter som fikk sakubitril/valsartan og enalapril var likevel mindre enn det som av KCCQ er definert å være klinisk relevant. Forskjellen i livskvalitet mellom sakubitril/valsartan og enalapril ble antatt å være konstant over tid. Parametre som inngår i regresjonsmodellen er vist i tabellen under.

Tabell 7: Regresjonsanalyse - Livskvalitet

	Coefficient
LCZ696	0,011
Age*	-0,001
Female	-0,031
Region - Latin America (vs. North America)	0,041
Region - Western Europe (vs. North America)	0,013
Region - Central Europe (vs. North America)	0,000
Region - Other (vs. North America)	0,041
NYHA class II (vs. I)	-0,009
NYHA class III (vs. I)	-0,051
NYHA class IV (vs. I)	-0,092
Heart rate*	0,000
log(NT-proBNP)*	-0,009
Sodium*	0,001
BMI	-0,002
Diabetes	-0,014
1-5 years since HF diagnosis (vs. ≤1 year)	-0,017
>5 years since HF diagnosis (vs. ≤1 year)	-0,023
Ischaemic aetiology	-0,007
Prior stroke	-0,012
Current smoker	-0,013
EQ-5D*	0,488
Hospitalised within previous 30 days	-0,105
Hospitalised 30-90 days previously	-0,054
Adverse event - cough	-0,028
Adverse event - hypotension	-0,029
Time (years)	-0,008
Constant	0,822



3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader:

Den helseøkonomiske analysen inkluderer følgende kostnader:

- *Legemiddelkostnader, som vist i Tabell 8.*

Tabell 8: Legemiddelkostnader pr dag (AUP eks mva)

Behandling	Daglige kostnader‡ (NOK)	Daglig dose	Kilde
Entresto*	43,46	375 mg†	Novartis
Enalapril*	1,98	18,9 mg†	[32]
Ramipril	1,96	Two 5mg tabs	[32]
Lisinopril	2,52	One 10mg tab and one 20mg tab	[32]
Carvedilol*	6,06	Two 25mg tabs	[32]
Bisoprolol	1,86	One 10mg tab	[32]
Spironolactone*	1,23	One 25mg or 50mg tab	[32]
Digoxin*	2,75	Two 62,5µg tabs	[32]
Atorvastatin*	2,25	One 10mg or 20mg tab	[32]
Simvastatin	5,51	One 40mg or 80mg tab	[32]
Furosemide*	0,36	One 20mg or 40mg tab	[32]
Aspirin*	0,82	One 75mg tab	[32]
Warfarin*	1,61	Two 2,5mg tab	[32]
Klopidogrel*	3,79	One 75mg tab	[32]

*Kostnaden brukt i hovedanalysen.

†Gjennomsnittlig Entresto-dose er 375 mg daglig i PARADIGM-HF; gjennomsnittlig enalapril-dose er 18,9 mg daglig i PARADIGM-HF [7].

‡ Bruker listepreiser (MAKS AUP ekskl. MVA) SLVs database og dosering fra relevante retningslinjer og Felleskatalogen

- *Kostnader ved sykehusinnleggelser.*

I hovedanalysen har søker brukt norske DRG-vekter fra 2015 for alle sykehusinnleggelser som ble observert i PARADIGM-studien. For å tilpasse til norske forhold ble det valgt å bruke data på sykehusinnleggelser fra en sub-gruppe av pasienter fra Vest-Europa fra PARADIGM studien. Denne metoden ga en gjennomsnittlig kostnad per sykehusinnleggelse på 60 435 kr.

Alternativt kan man i modellen velge å bruke et estimat for sykehuskostnader ved å benytte DRG-kode 127 Hjertesvikt og ikke-traumatisk stress. Basert på tilhørende DRG-vekt for 2015 tilsier dette en gjennomsnittlig kostnad per sykehusinnleggelse på 44 862 kr.

- *Kostnader ved oppfølging av pasienten.*

Oppfølgingskostnadene er basert på en helseøkonomisk modell relatert til hjerte- og karsykdommer (NorCad), utviklet av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(17). Ressursbruk ved oppfølging av pasientene er satt til 2 spesialistbesøk eller besøk ved poliklinikk, 3 konsultasjoner hos fastlege og 3 blodprøver per år. Basert på priser fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase ble oppfølgingskostnader estimert til 208 kr per måned (18).

- *Kostnader ved bivirkninger ved behandling med sakubitril/valsartan og enalapril.* Antall bivirkninger er basert på rapporterte bivirkninger fra PARADIGM. Ressursbruk ved behandling av bivirkningene er basert på NorCad modellen samt Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Kostnader forbundet med bivirkninger som er inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Kostnader forbundet med bivirkninger

Type bivirkning	Kostnader per hendelse (NOK)	Detaljer
Hypotensjon	580	2 fastlegeundersøkelser
Hoste	694	2 fastlegeundersøkelser og 1 blodprøve
Angiødem	1 576	Mildere: antihistaminer og 2 spesialistundersøkelser Alvorlig: glukokortikoider og 1 akuttbesøk og 2 spesialistundersøkelser
Forhøyd serumkreatinin	694	2 fastlegeundersøkelser og 1 blodprøve
Forhøyd serumkalium	694	2 fastlegeundersøkelser og 1 blodprøve

- *Kostnader ved titrering av sakubitril/valsartan:*
I hovedanalysen er det antatt at engangskostnader for titrering av sakubitril/valsartan ikke øker sammenlignet med titrering av enalapril. Kostnader ved titrering er derfor utelatt i hovedanalysen.

I sensitivitetsanalyser er det antatt merkostnader i forbindelse med titrering av sakubitril/valsartan på 1337 kr, dette inkluderer to fastlegeundersøkelser, en NTproBNP-test og en konsultasjon hos spesialist. Inklusjon av disse kostnadene hadde imidlertid minimal betydning for resultatene.

- *Indirekte kostnader:*
Indirekte kostnader er utelatt i produsentens hovedanalyse.

Indirekte kostnader relatert til sykefravær i forbindelse med sykehusinnleggelser er imidlertid inkludert i sensitivitetsanalyser. De indirekte kostnadene er da estimert å utgjøre 59 753 kr per sykehusinnleggelse. Dette bygger på en antagelse om et sykefravær per sykehusinnleggelse på en måned. Kostnad per måned er hentet fra



Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase for gjennomsnittlig bruttolønn per måned inkludert personalkostnader.

3.2 Resultater

Resultatene fra produsentens hovedanalyse er vist i tabellen under. Resultatene er basert på at den helseøkonomiske modellen kjøres på pasientnivå.

Tabell 10: Resultater fra hovedanalysen

	ACE-hemmer	Entresto	Inkrementell
Kostnader (NOK 2015)			
Legemiddel	4 509	107 784	103 275
Samtidige behandlinger	21 245	23 165	1 920
Sykehusinnleggelse	161 949	150 224	-11 724
Oppfølgingskostnader	15 544	16 949	1 405
Bivirkninger	868	918	50
Titring	0	0	0
Indirekte kostnader	0	0	0
Totale kostnader	204 115	299 041	94 925
Effekt			
Leveår	6,23	6,79	0,56
QALYs	4,48	4,94	0,46
Kostnader per leveår			168 637
Kostnader QALY (ICER)			208 399

Dersom man velger å kjøre modellen med 'Mean patient characteristics' ble ICER 193 749 kr per vunnet QALY. Resultatene av sensitivitets- og scenarioanalysene beskrevet nedenfor er basert på dette scenariet. Dersom man velger 'User-defined patient characteristics' ble ICER 187 083 kr per vunnet QALY. Disse resultatene er basert på identiske pasientpopulasjoner, så forskjellen i ICER skyldes tekniske detaljer i modellen.

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Novartis har levert enveis sensitivitetsanalyser som viser hvilke parametere i modellen som påvirker resultatene hovedanalysen i størst grad. Parametre som inngår i regresjonsmodellen for kardiovaskulær dødelighet påvirket ICER i størst grad. I probabilistiske sensitivitetsanalyser presenterte Novartis en sannsynlighet på 100 % for at behandling med sakubitril/valsartan var et kostnadseffektivt alternativ til enalapril ved en maksimal betalingsvillighet på 500 000 kr per vunnet QALY.



Det ble også levert scenarioanalyser der forutsetningene i modellen ble variert. Kortere tidsperspektiv i analysen (5 år) og en antagelse om at behandlingseffekten av sakubitril/valsartan opphører etter 5 år hadde størst innvirkning på resultatene, og ga en ICER på henholdsvis ca. 362 000 og ca. 356 000 kr per vunnet QALY. Det ble også presentert et scenario der det ikke ble antatt økt livskvalitet på behandling med sakubitril/valsartan sammenlignet med enalapril, dette ga en ICER på ca. 223 000 kr per vunnet QALY.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Modellstruktur

Legemiddelverket anser at den benyttede modellstrukturen i seg selv er relevant. I hovedanalysen er resultatene basert på en modellering av pasienter på individnivå fra PARADIGM-HF². Legemiddelverket mener at denne metoden er egnet for å modellere pasientene fra PARADIGM-HF studien, men på grunn av vesentlig forskjell mellom studiepopulasjonen i PARADIGM-HF og aktuell pasientpopulasjon i Norge er den mindre egnet for å modellere en norsk pasientpopulasjon. Legemiddelverket mener derfor at modellen må kjøres som en kohortanalyse der pasientkarakteristika kan endres for å tilpasses norske forhold.

Den innsendte modellen er komplisert og benytter seg av regresjonsanalyser for å modellere dødelighet, sykehusinnleggelser og livskvalitet. Regresjonsanalysene har dessuten mange regresjonskoeffisienter som er vanskelig å validere. Dette gjør det også problematisk å identifisere hva som driver resultatene i modellen. Den helseøkonomiske analysen er basert på å modellere hendelsene dødelighet og sykehusinnlegger i forbindelse med behandling med sakubitril/valsartan og enalapril. Disse endepunktene var primære og sekundære endepunkter i PARADIGM-HF, og Legemiddelverket mener derfor det hadde vært en bedre tilnærming å bruke en modell som baserte seg direkte på kliniske data fra PARADIGM-HF i stedet for å modellere disse ved regresjon.

Modellen er lite sensitiv for endringer i ulike parametre. Dette reflekteres også i PSA der Novartis hevder at sannsynligheten for at sakubitril/valsartan er kostnadseffektiv er 100 % ved en betalingsvillighet på 500 000 kr per QALY. Legemiddelverket finner dette lite troverdig med tanke den store prisforskjellen mellom sakubitril/valsartan og enalapril, samt vesentlig usikkerhet med hensyn til klinisk effektstørrelse og bivirkninger. Årsaken til de konstante resultatene er at den relative effekten (HR) mellom sakubitril/valsartan og enalapril er konstant i modellen. Effektforskjellen er basert på total populasjonen i PARADIGM-HF. Når vi endrer på parametre i modellen som vi vet fra PARADIGM påvirker den relative effektforskjellen³, gjenspeiles ikke dette i modellen. Eksempelvis endres ikke den relative effekten i modellen dersom man velger en vest-europeisk pasientpopulasjon, selv om resultatene fra PARADIGM-HF viste en vesentlig mindre effekt av sakubitril/valsartan i denne sub-gruppen.

² mikrosimulering

³ f eks vest-europeisk pasientpopulasjon og høy alder,



På grunn av dette var det ikke mulig for Legemiddelverket å tilpasse hovedanalysen til norske forhold med plausible resultater. Legemiddelverket etterspurte derfor en ny helseøkonomiske modell, se kap. 2.7. Novartis sendte inn en justert helseøkonomisk modell, som tok hensyn til blant annet dette.

3.4.2 Relevans av analysen mht søkt PICO

Pasientpopulasjonen som inngår i den helseøkonomiske analysen er vist i kapittel 3.1.2. Pasientpopulasjonen er basert på studiepopulasjonen fra PARADIGM-HF, og forsøkt tilpasset en norsk pasientpopulasjon ved hjelp av data fra studien til Brandsæter et al. Legemiddelverket mener likevel at den justerte pasientpopulasjonen som er brukt i modellen er vesentlig forskjellig fra pasientpopulasjonen som vil være aktuell i klinisk praksis i Norge, spesielt med tanke på alder og region. Legemiddelverket mener en pasientpopulasjon basert på den predefinerte sub-gruppen Vest-Europa fra PARADIGM-HF er mest relevant for norske forhold. Legemiddelverket mener også gjennomsnittsalderen for aktuelle pasienter i Norge er høyere enn det som er antatt i hovedanalysen. Etter innspill fra klinikere, og for å være konsekvent med Legemiddelverkets tidligere vurderinger av pasienter med hjertesvikt, mener Legemiddelverket at en gjennomsnittsalder på ca. 74 år er mer relevant (19). Legemiddelverket mener i forlengelse av dette at tidsperspektivet på 30 år i hovedanalysen var for langt, og at et tidsperspektiv på 15 år er mer realistisk. Dette tar, i tillegg til aldersforskjellen mellom søkers og Legemiddelverkets scenario, hensyn til at forventet gjenværende levetid for pasienter med kronisk hjertesvikt er relativt kort.

Når det gjelder intervensjon, komparator og utfallsmål i den helseøkonomiske analysen mener Legemiddelverket at disse er relevante.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt og helsenytt i modellen er basert på nevnte regresjonsanalyser som introduserer usikkerhet og utfordringer i hvordan resultatene kan tolkes. PARADIGM-HF rapporterte på endepunktene dødelighet, sykehusinnleggelser og livskvalitet med EQ-5D og Legemiddelverket mener at disse endepunktene med fordel kunne vært benyttet direkte i modellen.

Effekt:

Legemiddelverket mener at effektestimatene fra den pre-definerte subgruppen fra Vest-Europa er mest relevant for norske forhold. I den justerte modellen fra Novartis var det mulig å legge effektestimater fra Vest-Europa til grunn for beregning av resultatene. Legemiddelverket brukte derfor effektestimatene fra Vest-Europa i sine egne beregninger. Relativ effekt mellom sakubitril/valsartan og enalapril avhengig av studiepopulasjon er vist i tabellen under.



Tabell 11: Relativ effekt sakubitril/valsartan vs enalapril avhengig av pasientpopulasjon (kilde: Novartis)

	Hazard Ratio sakubitril/valsartan vs enalapril		
	Kardiovaskulær død	Total dødelighet	Sykehusinnleggelser
Total populasjon	0,81	0,85	0,84
PARADIGM			
Sub-gruppe Vest	0,81	0,94	0,82
Europa fra PARADIGM			

I PARADIGM måles både kardiovaskulær dødelighet og dødelighet av alle årsaker (totaldødelighet). Søker har valgt å bruke kardiovaskulær dødelighet fra studien, og beregnet død av alle årsaker ut fra dette ved hjelp av dødelighetstabeller fra den generelle befolkningen. Legemiddelverket mener dette overestimerer overlevelsen, fordi mortaliteten hos hjertesviktspasienter er høyere enn for den generelle befolkningen på grunn av komorbiditeter. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette lagt død av alle årsaker til grunn i sine egne analyser.

Når det gjelder sykehusinnleggelser, er Legemiddelverket skeptisk til antagelsen om at forskjellen i antall sykehusinnleggelser mellom sakubitril/valsartan og enalapril er konstant over tid. Med tanke på pasientenes alder, mener Legemiddelverket at det er mer sannsynlig at denne forskjellen vil avta over tid. I den justerte modellen innsendt av Novartis var det mulig å korrigere for dette.

Helsenytt:

Helserelatert livskvalitet er modellert med en mixed effekts lineær regresjonsmodell (LMM) med baseline EQ-5D skår som random effekt. Modellen ansees som relevant, men LMM har flere antagelser som må være oppfylt. Dette er ikke vist.

Regresjonsmodellen som estimerer livskvalitet, inkluderer mange parametre med tilhørende regresjonskoeffisienter beregnet på bakgrunn av upubliserte data fra PARADIGM-HF. Dette gjør det vanskelig å validere resultatene fra regresjonsanalysen. Det ble hentet inn data på helserelatert livskvalitet med EQ-5D direkte i PARADIGM-HF studien. Legemiddelverket mener derfor det hadde vært en bedre tilnærming å bruke EQ-5D data direkte i modellen, i stedet for regresjonsanalysen. Legemiddelverket har likevel akseptert regresjonsanalysen på bakgrunn av hvordan modellstrukturen i den helseøkonomiske analysen er bygget opp, men er skeptiske til reliabiliteten og validiteten av de benyttede regresjonskoeffisientene. Det vil si hvordan de enkelte parametrene påvirker pasientenes helserelaterte livskvalitet.

Regresjonsmodellen beregner at pasienter under behandling med sakubitril/valsartan generelt har en QALY-vekt som er 0,011 høyere enn pasienter som får behandling med enalapril. Forskjellen blir antatt å være konstant over tid. Ved bruk av EQ-5D og det sykdomsspesifikke måleinstrumentet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), har søker vist endringer i livskvalitet fra baseline i PARADIGM-HF for både sakubitril/valsartan og enalapril. Her fremkom en noe bedre livskvalitet hos pasientene som fikk sakubitril/valsartan sammenlignet med enalapril, men utgangsverdiene ved baseline ble ikke oppgitt. Legemiddelverket mener dette er problematisk da verdiene ved baseline sannsynligvis har sammenheng med størrelsen på endringene. PARADIGM-HF studien var



også utformet slik at baseline var definert først etter run-in perioden der pasienter som ikke tålte behandlingene var ekskludert. Resultatene er derfor vanskelig overførbare til klinisk praksis. I tillegg er studiedesignet til PARADIGM uegnet som beslutningsgrunnlag når det gjelder bivirkninger ved sakubitril/valsartan i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er sannsynlig å anta at bivirkninger ved bruk av sakubitril/valsartan er underestimert i forhold til hva som kan forventes i klinisk praksis, noe som også vil kunne påvirke den estimerte forskjellen i livskvalitet mellom sakubitril/valsartan og enalapril. Forskjellene mellom sakubitril/valsartan og enalapril i KCCQ-score var dessuten mindre enn det som er definert å være klinisk relevant. Etter en helhetsvurdering har Legemiddelverket derfor vurdert at forskjellen i QALY-vekter mellom behandling med sakubitril/valsartan og behandling med enalapril ikke er godt nok dokumentert, og har i sine egne analyser derfor antatt lik QALY-vekt mellom behandlingsalternativene.

Bivirkninger

På grunn av studiedesignet er det ikke grunnlag for å kunne si noe om bivirkningsprofilen til sakubitril/valsartan i forhold til enalapril. Tilgang til pasientkarakteristika og bivirkningsresultatene fra fase II studien TITRATION ble etterspurt av Legemiddelverket, men disse dataene var lite anvendbare i modelleringssammenheng. Legemiddelverket mener at det ikke er god nok dokumentasjon til å sammenligne bivirkningsprofilene til sakubitril/valsartan og enalapril, og velger derfor å utelate disse i sine egne beregninger. Det samme gjelder for «discontinuation» som Legemiddelverket mener er tett knyttet til bivirkninger, all den tid hjertesvikt er en tilstand som krever livsvarig behandling. Discontinuation er heller ikke inkludert i søkers basecasescenario.

3.4.4 Kostnadsdata

Legemiddelverket mener de inkluderte kostnadene er relevante.

Søker har imidlertid valgt å utelate titreringskostnader for sakubitril/valsartan i hovedanalysen. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at pasienter som får behandling med sakubitril/valsartan vil få en tettere oppfølging enn pasienter som får enalapril, og at titreringskostnader derfor bør inkluderes.

Novartis inkluderte indirekte kostnader ved sykefravær i sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket mener dette ikke er relevant med tanke på pasientenes helsetilstand og høye alder.

Når det gjelder kostnader relatert til sykehusinnleggelser mener Legemiddelverket det er problematisk å ta utgangspunkt i alle typer sykehusinnleggelser som ble observert i PARADIGM-HF. Dette begrunnes med at det ikke nødvendigvis er årsakssammenheng mellom legemiddelbehandling for hjertesvikt (sakubitril/valsartan eller enalapril), og alle typer sykehusinnleggelser som ble observert i PARADIGM. Legemiddelverket mener et alternativ som bygger på DRG-koden for hjertesvikt er mer relevant. Dette er også konsekvent med kostnadsestimater som er brukt i tidligere refusjonssøknader i forbindelse med hjertesvikt (19).



3.4.5 Sensitivitetsberegninger

Novartis har levert relevante sensitivitets- og scenarioanalyser. Legemiddelverket er imidlertid bekymret for at benyttede regresjonsmodeller for dødelighet, sykehusinnleggelser og livskvalitet gjør det vanskelig å vurdere hvordan endringer i disse påvirker resultatene i sin helhet. Regresjonsmodellene inkluderer mange parametere, der endringer i hver enkelt av disse påvirker resultatene i liten grad. Det er en svakhet at det ikke er vist sensitivitetsanalyser som belyser hvor følsomme resultatene er dersom den relative effekten på dødelighet og sykehusinnleggelser varieres.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket mente at den innsendte hovedanalysen ikke var egnet for å beregne kostnadseffektiviteten av sakubitril/valsartan i Norge. Dette først og fremst på grunn av at den relative effekten mellom sakubitril/valsartan og enalapril ikke hentet fra den pasientpopulasjonen Legemiddelverket mener er mest relevant for norsk praksis, se kap. 2.6.2. Novartis sendte derfor, på forespørsel, inn en justert analyse der effektestimaterne er basert på kliniske data fra PARADIGM-HF for den vesteuropeiske sub-gruppen. Den justerte modellen gjør det også mulig å ta hensyn til at forskjell i sykehusinnleggelser kan avta over tid. Legemiddelverkets egne beregninger er basert på den justerte analysen innsendt av Novartis. Legemiddelverket gjorde også endringer i noen av forutsetningene som lå til grunn i hovedanalysen. Endringer i forutsetninger fra hovedanalysen, og som ligger til grunn for Legemiddelverkets analyse er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Endring av forutsetninger i Legemiddelverkets beregninger

Forutsetninger	Hovedanalyse	Legemiddelverkets analyse
Pasientpopulasjon	PARADIGM - Total populasjon	PARADIGM - Vest europa
Alder	67,4 år	73,7 år
Nyttevekt sakubitril/valsartan vs enalapril	0,011 høyere nyttevekt ved behandling med sakubitril/valsartan	Lik nyttevekt
Tidsperspektiv	30 år	15 år
Kostnader ved titrering av sakubitril/valsartan	Utelatt	Inkludert
Bivirkninger	Inkludert	Utelatt
Kostnad sykehusinnleggelser	Gjennomsnittskostnad av alle sykehusinnleggelser observert i PARADIGM	Kostnad ved behandling av hjertesvikt
Dødelighet	Kardiovaskulær dødelighet	Død av alle årsaker
Relativ forskjell i sykehusinnleggelser sakubitril/valsartan vs enalapril	Konstant	Avtagende

I Legemiddelverkets beregninger gir behandling med sakubitril/valsartan en ICER på ca. 630 000 kroner per vunnet QALY, sammenlignet med enalapril. Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarigbehandling og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene, at dette er høyere enn det som anses å være



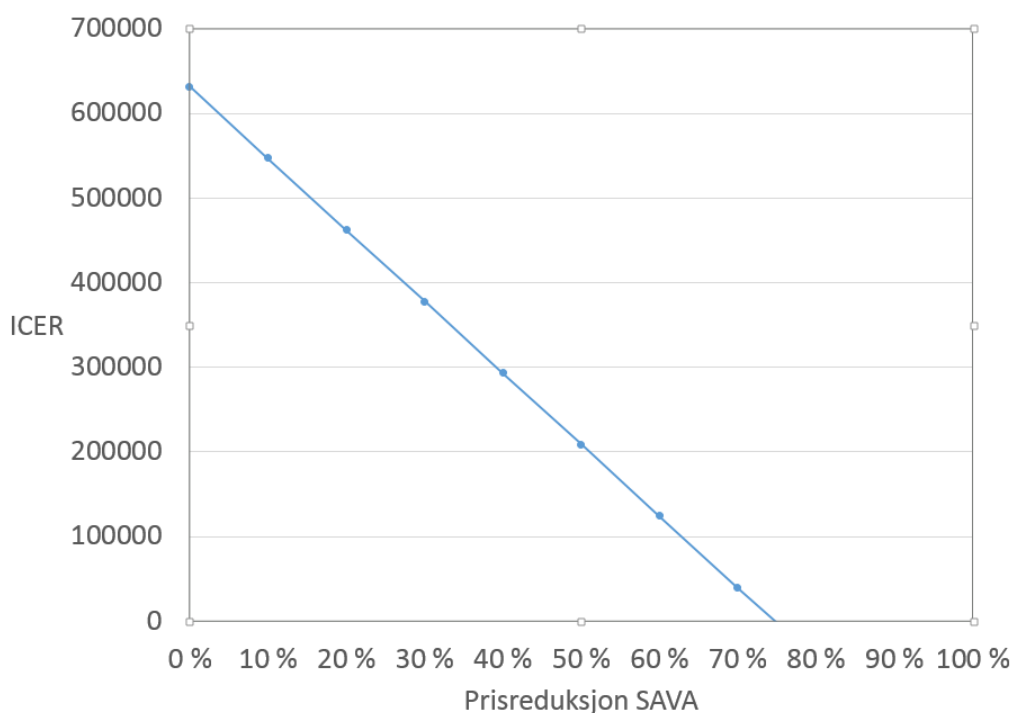
kostnadseffektiv behandling. Detaljerte resultater fra Legemiddelverkets egne beregninger er vist i tabellen under.

Tabell 13: Resultater - Legemiddelverkets beregninger

	Enalapril	Sakubitril/valsartan	Inkrementell
Kostnader (NOK)			
Legemiddel	3 194	71 993	68 799
Tilleggsbehandling	15 050	15 473	423
Sykehusinnleggelser	123 131	106 029	-17 102
Oppfølgingskostnader	11 011	11 321	310
Bivirkninger	0	0	0
Titring	0	1337	1337
Indirekte kostnader	0	0	0
Totale kostnader	152 386	206 153	53 767
Effekt			
Leveår	4,41	4,54	0,12
QALYs	3,03	3,12	0,09
Kostnad pr vunnet leveår		433 355	
Kostnad pr vunnet QALY		631 661	

En reduksjon i prisen på sakubitril/valsartan vil gjøre behandlingen mer kostnadseffektiv. Hvordan en eventuell prisreduksjon på sakubitril/valsartan påvirker ICER er vist i Tabell 14.

Tabell 14: Enveis sensitivitetsanalyse av ICER med hensyn på pris av sakubitril/valsartan (SAVA)





Novartis har gitt innspill på Legemiddelverkets endrede forutsetninger, og argumenterer for hvorfor de mener deres scenario bedre reflekterer kostnadseffektiviteten til sakubitril/valsartan i Norge. Legemiddelverket har tatt stilling til disse aspektene, men ikke vurdert det nødvendig å endre vår analyse på bakgrunn av dette.

Novartis har også kommet med et tilbud om en noe redusert refusjonspris, betinget forhåndsgodkjent refusjon i henhold til søkt indikasjon. Legemiddelverket vurderer at denne er for liten til å endre vår konklusjon, alt annet likt.

3.6 Oppsummering

Den innsendte helseøkonomiske analysen ble vurdert av Legemiddelverket til ikke å være egnet som beslutningsgrunnlag. Dette var først og fremst fordi effektestimatene i den opprinnelige analysen ikke var hentet fra den pasientpopulasjonen som Legemiddelverket mener er mest relevant for klinisk praksis i Norge. Novartis ble derfor bedt om å sende inn en justert modell, hvor effektestimatene var basert på resultatene fra den predefinerte subgruppen fra Vest-Europa i PARADIGM-HF. Den justerte modellen ble brukt i Legemiddelverkets egne beregninger, hvor det også ble endret på noen av forutsetningene som lå til grunn. Legemiddelverket beregnet et scenario som vi anser å være mest relevant for klinisk praksis i Norge. Resultatet fra Legemiddelverkets beregninger gir en ICER på ca. 630 000 kr per vunnet QALY når sakubitril/valsartan ble sammenlignet med enalapril. På bakgrunn av alvorlighetsberegninger, samt vurdering av usikkerhet, mener Legemiddelverket at sakubitril/valsartan ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med enalapril med dagens pris (maksimal AUP).

Legemiddelverket har konkludert med at kostnadene ved dagens legemiddelpris ikke står i rimelig forhold til behandlingsmessig verdi, når sakubitril/valsartan sammenlignes med enalapril.



4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Hjertesvikt er en alvorlig tilstand som fører til nedsatt livskvalitet og økt dødelighet. Strukturelle forandringer i hjertemuskelen gjør at hjertet er varig svekket, selv om livsstiltiltak og legemiddelbehandling kan bedre prognosen.

Legemiddelverket vurderer at kravene til alvorlighet og langvarighet i legemiddelforskriften er oppfylt.

PARADIGM-HF studien ble avsluttet før tiden da prespesifiserte grenseverdier satt for overveldende effekt av Entresto ble krysset, og effekten er overbevisende i studiepopulasjonen som helhet. Alle punktestimater tyder på en fordel av sakubitril/valsartan over enalapril, men flere forhold taler for at effekten trolig vil være mindre i den relevante norske studiepopulasjonen.

Studiedesignet, spesielt run-in fasene, fører dessuten til usikkerhet med hensyn til det sanne nytte/risiko-forholdet siden pasienter som opplevde bivirkninger i run-in-periodene ble ekskludert fra å delta i den randomiserte delen av studien.

Legemiddelverket vurderer at det er vist klinisk effekt i en relevant pasientpopulasjon, til tross for noen begrensninger med hensyn til overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis. Studiedesignet medfører usikkerhet om effektstørrelse og bivirkningsrisiko i norsk klinisk praksis.

Den helseøkonomiske analysen er følsom for variasjon i effektestimatene (dødelighet og sykehusinnleggelser) som ligger til grunn. Dersom effekten av sakubitril/valsartan viser seg å være bedre i klinisk praksis i Norge enn det som ble rapportert i den vest-europeiske subgruppen i PARADIGM, vil dette redusere ICER. Effekten av sakubitril/valsartan for totalpopulasjonen i PARADIGM var bedre enn i Vest-Europa, men Legemiddelverket har likevel vurdert den Vest-europeiske pasientpopulasjonen som mest relevant.

Et annet forhold som potensielt kan påvirke resultatene i betydelig grad er knyttet til en eventuell forskjell i livskvalitet hos pasienter som får sakubitril/valsartan og pasienter som får enalapril. I hovedanalysen til Novartis opererte man med en nyttevekt for pasienter som fikk sakubitril/valsartan som var 0,011 høyere enn pasienter som fikk enalapril. På bakgrunn av studiedesignet til PARADIGM, samt at livskvalitetsmålingene med KCCQ viste at forskjellene ikke var klinisk relevante, mente Legemiddelverket at det ikke var hensiktsmessig å operere med forskjellige nyttevekter mellom behandlingsalternativene. Dersom det skulle foreligge ny og bedre dokumentasjon som tilsier at pasienter som får sakubitril/valsartan har bedre livskvalitet enn pasienter som får enalapril, vil dette kunne også ha betydning for konklusjon i denne rapporten.



Legemiddelverket har konkludert med at kostnadene ved dagens legemiddelpris, gitt tilstandens alvorlighet og usikkerhet i analysen, ikke står i rimelig forhold til behandlingsmessig verdi, når sakubitril/valsartan sammenlignes med enalapril.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

På grunn av Legemiddelverkets konklusjon om at sakubitril/valsartan ikke oppfyller kravene for forhåndsgodkjent refusjon, er de budsjettmessige konsekvensene ved å inkludere sakubitril/valsartan i blåreseptordningen heller ikke vurdert i detalj.

Novartis beregnet budsjettkonsekvensene i år 5 til ca. 160 millioner kr dersom sakubitril/valsartan ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Både søker og Legemiddelverket er enige i at virkningene på Folketrygdens legemiddelbudsjett vil være godt over bagatellgrensen på 25 millioner kroner i år 5 ved innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

6 KONKLUSJON

Den foreliggende søknaden om refusjon for sakubitril/valsartan (Entresto) oppfyller ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd.

Legemiddelverket har vedtatt at sakubitril/valsartan (Entresto) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 02-09-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Rita Hvalbye
Kristian Samdal
Saksutredere



REFERANSER

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <div xmlns="http://www3org/1999/xhtml">The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC</div>. 2015.
2. Aarønæs M, Atar D, Bonarjee V, Gundersen T, Løchen M-L, Mo R, et al. Kronisk hjertesvikt – etiologi og diagnostikk. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2007;127:171-3.
3. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002 2006. Available from: [http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
4. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
5. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>.
6. Magnussen. På ramme alvor- alvorlighet og prioritering. In: Omsorgsdepartementet Ho, editor. www.regjeringen.no2015.
7. Norsk legemiddelhåndbok, T8.6.1 Kronisk hjertesvikt. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/12580/?ids=12581#i12581>.
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Entresto. 2015.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993-1004.
10. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl j Med. 1987;316:1429-35.
11. Investigators SoLVD. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl j Med. 1991;325(5):293-302.
12. Brandsaeter B, Atar D, Agewall S. Gender differences among Norwegian patients with heart failure. International journal of cardiology. 2011;146(3):354-8.
13. Holm T, Færevstrand F, Larsen AI, Jønland KB, Gullestad L, Dickstein K, et al. Kardial resynkroniseringsterapi ved hjertesvikt – norske retningslinjer 2014. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/3176135>.
14. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute heart failure 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133497.pdf.
15. European Medicines Agency. EPAR Entresto.
16. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(4).



17. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – en simuleringsmodell for estimering av helse og kostnader relatert til hjerte- og karsykdom. 2008.

18. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. 2015. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabase/Sider/default.aspx.

19. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Ivabradin (Procoralan) til behandling av kronisk hjertesvikt. 2014.