

Refusjonsrapport – Diovan til behandling av hjertesvikt

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent bruksområde det søkes refusjon for: behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggshandling til ACE-hemmer når betablokkere ikke kan brukes

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggshandling til ACE-hemmer når betablokkere ikke kan brukes					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
K77	Hjertesvikt		I50	Hjertesvikt	

Bakgrunn: Hjertesvikt er en hyppig forekommende lidelse som er forbundet med høy sykkelighet og dødelighet. Hjertesvikt er en alvorlig tilstand der halvparten av pasienter med kronisk hjertesvikt dør innen fire år. Ved alvorlig hjertesvikt er prognosen som ved lungekreft, og nesten 50 % dør innen ett år.

I 75-80 % av tilfellene skyldes hjertesvikten hypertensjon og koronarsykdom. Andre årsaker kan være høyt blodtrykk og klaffesykdommer. En rekke tilstander som anemi, infeksjoner, feber, hjerterytmeforstyrrelser, organsvikt, overvekt og alkoholbruk kan dessuten forverre hjertesvikten. Hjertesvikt kan oppstå plutselig, for eksempel i forbindelse med et akutt hjerteinfarkt, eller utvikles langsomt over tid.

Forekomsten av hjertesvikt i Norge er anslått til 2 % av befolkningen, det vil si mellom 80 000-100 000 mennesker. Tallet er stigende. Insidensen øker med alder, og i dag er ca 75 % av hjertesviktpasientene over 75 år.

Det finnes både ikke-medikamentell og medikamentell behandling. For hjertesviktpasienter vil medikamentell behandling med angiotensinhemmere (ACE-hemmere) og betablokkere utgjøre hovedbehandlingen. Angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) anbefales til pasienter med symptomatisk hjertesvikt og intoleranse for ACE-hemmere. Kombinasjonsbehandling med ARB og ACE-hemmere er anbefalt til pasienter som forblir symptomatiske til tross for optimal ACE-hemmerdose. Valsartan

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

er en ARB som er indisert for behandling av hypertensjon, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, og hjertesvikt. I denne rapporten omtales kun hjertesviktindikasjonen.

Pasienter har som følge av uklare vilkår i blåreseptordningen hittil fått valsartan mot hjertesvikt på blå resept, men 1. september 2008 er overgangsperioden til ny blåreseptordning er over, og fra den datoen vil de ikke lenger kunne få valsartan refundert. For pasientene som allerede står på valsartan er dette uheldig, og av hensyn til disse pasientene ba Legemiddelverket Novartis om å sende refusjonssøknad.

Resultat: Legemiddelverket mener, med bakgrunn i innlåsnings effekter som følge av at pasientene har fått valsartan refundert hittil, sykdommens alvorlighet, samt økte saksbehandlingskostnader ved eventuelt bruk av individuell refusjon, at forhåndsgodkjent refusjon bør innvilges.

Foreliggende dokumentasjon har vist at sammenlignet med placebo reduserer behandling med valsartan dødelighet og sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt i tillegg til at det bedrer symptomene hos pasienter med hjertesvikt. Effekten er bedre dokumentert hos pasienter som får valsartan som tillegg til ACE-hemmer enn for ACE-intolerante pasienter som får valsartan i stedet for ACE-hemmer. Behandling med valsartan er noe dyrere enn behandling med andre ARB når man tar utgangspunkt i anbefalt vedlikeholdsdose i preparatomtalen.

Vedtak: Legemiddelverket vedtar forhåndsgodkjent refusjon av valsartan (Diovan) til behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggsbehandling til ACE-hemmer når betablokkere ikke kan brukes. Vedtaket er tidsbegrenset i tre år og gjelder frem til 1. september 2011. For at refusjon skal opprettholdes bes Novartis i god tid innen denne datoen om å sende ny søknad der kostnadseffektiviteten av valsartan, samt effekten for ACE-intolerante pasienter dokumenteres ytterligere.

INNHALDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	HJERTESVIKT	4
3.1.1	<i>Etiologi</i>	5
3.1.2	<i>Diagnostiske kriterier</i>	5
3.1.3	<i>Funksjonsbedømmelse</i>	5
3.1.4	<i>Forekomst</i>	6
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	6
3.2.1	<i>Ikke-medikamentell behandling</i>	6
3.2.2	<i>Medikamentell behandling</i>	7
4	BEHANDLING MED VALSARTAN (DIOVAN)	8
4.1	INNLEDNING	8
4.2	EFFEKTSTUDIER	8
4.2.1	<i>ValHeFT-studien</i>	8
4.2.2	<i>Subgruppeanalyser</i>	10
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV VALSARTAN (DIOVAN)	11
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	11
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV	12
5.2.1	<i>Kandesartan</i>	12
5.2.2	<i>Losartan</i>	13
5.2.3	<i>Valsartan</i>	13
5.3	KOSTNADER.....	14
5.3.1	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingssalternativer</i>	14
6	DISKUSJON	15
7	VEDTAK	17
8	REFERANSER	18

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Diovan tabletter	
Virkestoff:	valsartan	
Indikasjon:	Hjertesvikt: behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggshandling til ACE-hemmer når betablokkere ikke kan brukes.	
ATC-nr:	C09C A03	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	02-07-2008
	Saksbehandling startet:	03-07-2008
	Opphold i saksbehandlingen:	Nei
	Saken behandlet i Blåreseptnemnda:	Nei
	Vedtatt fattet:	19-08-2008
	Saksbehandlingstid:	47 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Hjertesvikt

Når hjertets pumpefunksjon ikke svarer til kroppens behov, aktiveres ulike kompensasjonsmekanismer. Dette er bakgrunnen for symptomer og tegn som oppstår ved hjertesvikt. Hjertesvikt er en hyppig forekommende lidelse som er forbundet med høy sykkelighet og dødelighet. Hjertesvikt er en alvorlig tilstand der halvparten av pasienter med kronisk hjertesvikt dør innen fire år. Av pasienter med alvorlig hjertesvikt dør nesten 50% innen ett år (1).

Hjertesvikt kan klassifiseres på ulike måter avhengig av bl.a. tidsforløp og de patofysiologiske mekanismer. Det kan forekomme både som kronisk vedvarende svikt, og som akutt svikt. Ved akutt hjertesvikt kan svikten være forbigående, men den kan også utvikle seg til å bli kronisk. Denne inndelingen sier lite om årsaken til svikt, men er nyttig når det gjelder behandling. Akutt svikt (f.eks. ved akutt hjerteinfarkt) krever ofte annen behandling enn kronisk svikt (ved følgetilstander etter infarkt, kardiomyopati m.m.).

Hjertesvikt kan også klassifiseres etter om den er høyresidig eller venstresidig. Ved høyresidig svikt får en vannansamlinger og leverstuvning, mens en venstresidig svikt kan gi lungestuvning og vann i lungene. Venstresidig svikt fører ofte til høyresidig svikt, og i de fleste tilfeller foreligger svikt av begge ventriklar.

En tredje måte å klassifisere på er etter om funksjonsforstyrrelsen er systolisk eller diastolisk. Systolisk funksjonsforstyrrelse oppstår når hjertets pumpeevne er nedsatt og gir lavt minuttvolum. Årsaker til systolisk funksjonsforstyrrelse kan være redusert muskelmasse etter infarkt og dilatert kardiomyopati. Diastolisk funksjonsforstyrrelse kan oppstå for eksempel ved iskemi, hypertrofi og visse former for kardiomyopati og gjør ventriklene stive slik at det kreves et større trykk for at de skal fylles tilstrekkelig. Dette kan gi lungestuvning og lungeødem.

På tross av moderne behandling er den gjennomsnittlige prognosen ved alvorlig hjertesvikt tilsvarende som for lungekreft (1, 2)

3.1.1 Etiologi

I 75-80 % av tilfellene skyldes hjertesvikten hypertensjon og koronarsykdom. En rekke tilstander som anemi, infeksjoner, feber, hjerterytmeforstyrrelser, organsvikt, overvekt og alkoholbruk kan dessuten forverre hjertesvikten (2). Hjertesvikt kan oppstå plutselig, for eksempel i forbindelse med et akutt hjerteinfarkt, eller utvikles langsomt over tid.

3.1.2 Diagnostiske kriterier

Diagnosen hjertesvikt bygger på sykehistorie, klinisk status og objektive målinger. Sentrale symptomer ved hjertesvikt er vanskeligheter for å puste (dyspné), tretthet og ankelødem. Det kan være vanskelig å tolke symptomene, særlig hos eldre. Tegn på hjertesvikt bedømmes ved grundig klinisk undersøkelse og objektiv påvisning av eksempelvis nedsatt ejeksjonsfraksjon og endret fyllingsmønster i hjertet. Ved usikker diagnose kan klinisk bedring etter medikamentell hjertesviktbehandling bekrefte diagnosen (2).

3.1.3 Funksjonsbedømmelse

Det finnes flere måter å bedømme grad av hjertesvikt. En mye benyttet inndeling er NYHA-klassifiseringen (New York Heart Association), der klinisk hjertesvikt blir inndelt i fire grader I-IV.

Klasse	Definisjon
NYHA I	Hjertesvikt uten kliniske symptomer
NYHA II	Hjertesviktsymptomer (dyspné, takykardi, tretthet) kun ved større fysiske anstrengelser som rask gange i motbakke. Pasienten kan gå to-tre etasjer i trapp sammenhengende.
NYHA III	Hjertesviktsymptomer ved moderat fysisk anstrengelse som dagliglivets aktiviteter, rolig gange på flat vei eller gange opp en etasje i trapp.
NYHA IV	Symptomer i hvile eller ved minimal aktivitet som personlig stell.

Tabell 1: Klassifisering av hjertesvikt i fire grader etter New York Heart Association

Inndeling i NYHA-klasser kan være nyttig ved valg og oppfølging av behandling. Inndelingen er også sterkt assosiert til prognose idet NYHA III og IV er forbundet med høy

dødelighet over 1-2 år. I amerikanske retningslinjer benyttes en stadieinndeling A-D som tar hensyn til risikofaktorer, og at intervensjon kan hindre svikt. Vurdering av svikt kan også gjøres ut i fra ejeksjonsfraksjon (EF). Ejeksjonsfraksjon under 40 % bekrefter en betydelig nedsatt pumpefunksjon. Ingen av metodene kan erstatte hverandre, men gir uavhengig informasjon om prognose.

3.1.4 Forekomst

I følge Legemiddelhåndboka (1) anslås forekomsten i Norge til 2 %, det vil si mellom 80 000-100 000 mennesker. Tallet er stigende. Insidensen øker med alder, og i dag er ca 75 % av hjertesviktpasientene over 75 år. Det er vanskelig å forutsi hvordan endring av risikofaktorer, slik som redusert kolesterolnivå, redusert blodtrykk, redusert antall røykere, økt antall overvektige og flere personer med diabetes, vil påvirke forekomst av kronisk hjertesvikt.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Hjertesvikt utløser flere kompensasjonsmekanismer som sørger for at hjertets minuttvolum i størst mulig grad opprettholdes. Renin-angiotensinsystemet og det adrenerge system er viktige i denne sammenhengen. Etter hvert kan kompensasjonsmekanismene gå over fra å hjelpe til å skade organismen. Behandling av hjertesvikt søker derfor å redusere aktiveringen av kompensasjonsmekanismene. Målsettingen med behandlingen er å behandle underliggende sykdom, forebygge progresjon og redusere sykelighet og dødelighet.

3.2.1 Ikke-medikamentell behandling

Kost og livsstil

Ikke-medikamentell behandling kan bedre symptomene. For å unngå unødig væskeretensjon bør sterkt saltholdig mat unngås. Hos pasienter med store ødemer bør væskeinntaket begrenses. Vektreduksjon kan være nyttig for overvektige med en kroppsmasseindeks over 28 kg/m². Opplæring av pasienter og pårørende på hjertesviktpoliklinikker kan være nyttig.

Kirurgisk behandling

Revaskularisering kan være nyttig for pasienter med tegn på iskemi. Bedret blodgjennomstrømning vil redusere iskemi. På den annen side øker dødeligheten ved operasjon hos pasienter med lav ejeksjonsfraksjon. Hjertetransplantasjon kan være et alternativ ved alvorlig hjertesvikt (vanligvis NYHA-klasse IV) der annen behandling ikke har gitt tilstrekkelig symptomlindring, men dette vil kun være aktuelt for et mindre antall.

3.2.2 Medikamentell behandling

Generelt bør hjertesvikt behandles medikamentelt uavhengig av funksjonsklasse. Unntaket vil være pasienter i NYHA-klasse I som har tilnærmet normal ejejsjonsfraksjon (EF>40%). Grunnbehandlingen ved hjertesvikt består av ACE-hemmer og betablokker som gradvis økes til optimal dose. Ved mer avansert svikt kan angiotensinantagonist og/eller aldosteronantagonist legges til. Diuretika gis ved behov (2).

Tabellen under er basert på Norsk cardiologisk selskaps arbeidsgruppe for hjertesvikt sitt forslag til behandlingsretningslinjer fra 2007 (3), og gir en oversikt over tilgjengelig medikamentell behandling som er i bruk mot hjertesvikt.

Legemiddelgrupper	Indikasjon og virkningsmekanisme
Angiotensin konverterende enzymløkkere (ACE-hemmere)	Førstevalg hos pasienter med ejejsjonsfraksjon < 40 %, med eller uten symptomer. Hemmer danning av angiotensin II og dermed renin-angiotensin-systemet. Gir bedre overlevelse og redusert behov for sykehusinnleggelse. Ikke vist effekt ved kronisk høyre ventrikkelsvikt. Kontraindisert ved nyrearteriestenose og tidligere angioødem.
Beta-blokkere	Indisert for alle pasienter med kronisk venstresidig hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV, men pasienter med alvorlig svikt har best nytte. Blokkerer betareseptorene slik at aktiviteten i det sympatiske nervesystemet bremses. Gir redusert mortalitet og morbiditet og bremser utviklingen av hjertesvikt.
Diuretika	Slyngediuretika er mest aktuelt. Brukes i kombinasjon med ACE-hemmer og betablokker hos pasienter med væskeoverskudd. Det er ikke vist effekt på mortalitet.
Angiotensin II-reseptorblokkere (ARB)	Anbefales til pasienter med symptomatisk hjertesvikt og intoleranse for ACE-hemmere. Kombinasjon med ACE-hemmere til pasienter som forblir symptomatiske til tross for optimal ACE-hemmerdose. Kombinasjonen gir økt risiko for renale bivirkninger. Hemmer renin-angiotensin-systemet.
Aldosteronantagonister	Anbefales for pasienter i NYHA-klasse III-IV, i tillegg til ACE-hemmere, diuretika og betablokkere. Effekt på morbiditet og mortalitet.
Digitalis	Indisert ved alvorlig hjertesvikt og atrieflimmer. Bedrer symptomene og reduserer behov for sykehusinnleggelser. Ikke vist effekt på mortalitet.
Andre vasodilaterende legemidler	Pasienter med hjertesvikt kan ha god symptomatisk effekt av nitrater. Kombinasjonsbehandling med langtidsnitrater og hydralazin kan vurderes til pasienter med samtidig nyresvikt. Kalsiumblokkere kan vurderes til pasienter ved hypertoni hos pasienter med ikke-iskemisk kardiomyopati.
Antikoagulasjonsbehandling	Warfarin er indisert ved atrieflimmer, tidligere tromboembolisk episode eller påvist mobil trombe i venstre ventrikkel. Acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt.

Tabell 2: Oversikt over aktuell medikamentell behandling ved kronisk hjertesvikt. Basert på Aarønes og medarbeidere (3).

4 BEHANDLING MED VALSARTAN (DIOVAN)

4.1 Innledning

Valsartan er en ARB som er indisert for behandling av hypertensjon, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og hjertesvikt. I denne rapporten omtales kun bruk av valsartan ved hjertesvikt. Bruksområdet det er søkt refusjon for er : *Behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggsbehandling til ACE-hemmere når betablokkere ikke kan brukes* (4).

Valsartan (Diovan) administreres som tabletter. Tablettene finnes i styrkene 40 mg, 80 mg, 160 mg og 360 mg, hvorav kun de tre første har indikasjon for hjertesvikt. Anbefalt startdose ved hjertesvikt er 40 mg 2 ganger daglig. Dosen titreres deretter til opp til 80 mg og videre til 160 mg 2 ganger daglig til den høyeste tolererte dosen. Maksimal daglig dose er 360 mg fordelt på flere doser. Valsartan kan gis sammen med annen hjertesviktbehandling, men samtidig behandling med både ACE-hemmer og betablokker anbefales ikke (4).

4.2 Effektstudier

4.2.1 ValHeFT-studien

I Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT) ble effekten av valsartan i behandling mot hjertesvikt undersøkt (5). Studien var randomisert, placebokontrollert og dobbelt blindet og inkluderte 5010 pasienter ved 302 sentre i 16 land. Pasientene var diagnostisert med hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV minst tre måneder før randomisering og måtte stå på standard hjertesviktbehandling fra før, samt ha en dokumentert nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon med ejeksjonsfraksjon på < 40 %. De ble randomisert til valsartan opptitrert til 160 mg x 2 per dag eller placebo som tillegg til annen hjertesviktbehandling. Det var ingen klinisk relevante forskjeller mellom de to gruppene ved baseline. Pasientene ble fulgt opp i gjennomsnittlig 23 måneder.

Det var to primære endepunkter:

- Mortalitet (dødelighet)
- Et kombinert endepunkt for sykелighet og død, definert som hjertestans med gjenoppliving, sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, eller administrasjon av inotrope eller vasodilaterende legemidler i mer enn fire timer uten sykehusinnleggelse.

Sekundære endepunkt var ejeksjonsfraksjon, NYHA-klasse, livskvalitet og hjertesviktsymptomer.

Resultater primære endepunkter (se Tabell 3)

- Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell i mortalitet mellom de to gruppene.
- Det kombinerte endepunktet ble signifikant redusert for valsartan-gruppen sammenliknet med placebo-gruppen (RR 0,87; 97,5 % KI 0,77-0,97). Det var først og fremst sykehusinnleggelsene som ble redusert.
- I subgruppen som ble behandlet med valsartan i tillegg til både ACE-hemmer og beta-blokker ble det observert negative effekter på mortalitet (ikke statistisk signifikant) og morbiditet. Denne kombinasjonen er unntatt fra indikasjonen.

EVENT	VALSARTAN GROUP (N=2511)	PLACEBO GROUP (N=2499)	RELATIVE RISK (CI)*	P VALUE†
	no. with event (%)			
Death from any cause (during entire trial)	495 (19.7)	484 (19.4)	1.02 (0.88–1.18)	0.80
Combined end point	723 (28.8)	801 (32.1)	0.87 (0.77–0.97)	0.009
Death from any cause (as first event)	356 (14.2)	315 (12.6)		
Hospitalization for heart failure	346 (13.8)	455 (18.2)		
Cardiac arrest with resuscitation	16 (0.6)	26 (1.0)		
Intravenous therapy	5 (0.2)	5 (0.2)		

*The 98 percent confidence interval (CI) was calculated for the mortality end point (death from any cause), and the 97.5 percent confidence interval was calculated for the combined mortality–morbidity end point.

†P values were calculated by the log-rank test from time to first event.

Tabell 3: Insidens og relativ risiko for primære endepunkter (5)

Resultater sekundære endepunkter:

- Sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt ble redusert med 27,5 % med valsartan ($P < 0,001$).
- Gjennomsnittlig endring i ejetsjonsfraksjon fra baseline til siste observasjon var 4 % i valsartangruppen og 3,2 % i placebogruppen ($P=0,001$).
- Flere pasienter i valsartangruppen enn i placebogruppen hadde forbedring i NYHA-klasse (23,1 % vs 20,7 %).
- I valsartangruppen var det lite endring i livskvalitet fra baseline til siste observasjon, men gjennomsnittlig skåre for placebogruppen gikk statistisk signifikant ned sammenliknet med valsartangruppen.
- Hjertesviktsymptomer som dyspné, tretthet og ødemer ble redusert i større grad for valsartangruppen ($P < 0,01$).

Bivirkninger:

I ValHeFT var valsartan generelt godt tolerert, men totalt 249 pasienter av de som fikk valsartan, mot 181 av de som fikk placebo opplevde bivirkninger som førte til at behandlingen ble avsluttet. Svimmelhet (1,6 % av valsartanpasientene, 0,4 % i placebogruppen, $P < 0,001$), hypotensjon (1,3 % vs 0,8 %, $P = 0,124$) og nyresvikt (1,1 % vs 0,2 %, $P < 0,001$) var bivirkningene som hyppigst ble rapportert.

4.2.2 Subgruppeanalyser

Det er publisert subgruppeanalyser i etterkant der pasientene får valsartan i tillegg til ACE-hemmer men ikke beta-blokker (6) og en annen studie av pasienter som ikke står på ACE-hemmer (7). Med tanke på medisinsk indikasjon og søkt refusjonsberettiget bruk er subgruppeanalysene mer relevante enn hovedanalysen i denne sammenhengen fordi de ekskluderer pasientene som får valsartan i tillegg til både ACE-hemmer og beta-blokker. Resultater fra disse studiene presenteres nedenfor:

Effekt av valsartan som tillegg til ACE-hemmer

I ValHeFT var det totalt 3034 pasienter som fikk ACE-hemmer, men ikke beta-blokker ved studiens begynnelse. Blant disse var det 1532 pasienter som ble randomisert til valsartan og 1502 pasienter som fikk placebo. Endepunkter i studien, som ble utført av Krum med medarbeidere (6), var som i hovedanalysen beskrevet over.

Resultatene for mortalitet var sammenlignbar i de to gruppene (21,8 % i valsartangruppen mot 22,5 % i placebogruppen, hazardratio 0,959, 95 % KI: 0,824-1,116), mens morbiditet var signifikant lavere for valsartangruppen (hhv 31 % og 36,3 %, hazardratio 0,817, 95 % KI 0,722-0,924). Resultatene for morbiditet var statistisk signifikant kun for de pasientene som fikk ACE-hemmer-dose lavere enn medianen. Disse pasientene var eldre og sykere enn pasientene som fikk høyere doser av ACE-hemmere. Sykehusinnleggelseser som følge av hjertesvikt ble redusert med 34,4 % i valsartangruppen ($P = 0,0007$). En statistisk signifikant bedring i livskvalitet ble også målt. Det ble i tillegg målt en rekke statistisk signifikante fysiologiske effekter som blodtrykk, BNP og aldosteron i favør av valsartan.

Effekt av valsartan hos pasienter som ikke står på ACE-hemmer

Subgruppeanalysen av pasienter som ikke sto på ACE-hemmer ved base line (7) inkluderte 366 individer, hvorav 185 ble randomisert til valsartan og 181 til placebo. Disse utgjorde 7,3 % av den totale pasientgruppen inkludert i ValHeFT. Av disse var det 38,3 % som fikk beta-blokker. Pasientgruppen var eldre og hadde høyere gjennomsnittlig NYHA-klasse enn gruppen som fikk ACE-hemmer.

Det ble målt statistisk signifikant reduksjon i favør av valsartan for begge de primære endepunktene (se Tabell 4). Også flere av de sekundære endepunktene hadde signifikante resultater.

A	Valsartan Group (n = 185)	Placebo Group (n = 181)	RR*	95% CI*	p Value†
Primary end points					
All-cause mortality	32 (17.3%)	49 (27.1%)	0.67	0.42–1.06	0.017‡
Mortality/morbidity	46 (24.9%)	77 (42.5%)	0.56	0.39–0.81	< 0.001‡
Secondary mortality/morbidity end points (first occurrence)					
Cardiovascular deaths	29 (15.7%)	40 (22.1%)	0.76	0.46–1.24	0.074
Nonfatal morbid event	24 (13.0%)	49 (27.1%)	0.46	0.28–0.76	< 0.001‡
Sudden death with resuscitation	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0.46	0.04–5.25	0.529
Therapy for HF	0	1 (0.6%)	—	—	—
Hospital admission for HF	24 (13.0%)	48 (26.5%)	0.47	0.29–0.78	< 0.001‡

*Risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) obtained using Cox regression, adjusting for New York Heart Association (NYHA) class, left ventricular ejection fraction baseline beta-blocker usage, etiology, and age group. †Based on log-rank tests. ‡Statistically significant at $p < 0.05$. §Difference (valsartan – placebo); % Diff = $100 \times \text{Diff}/\text{placebo}$. ¶Based on the Cochran-Mantel-Haenszel test for the number of hospital admissions stratified by beta-blocker usage and NYHA class, using modified ridit scores.
HF = heart failure.

Tabell 4: Resultater på primære og sekundære endepunkter for pasienter som ikke ble behandlet med ACE-hemmere (7)

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV VALSARTAN (DIOVAN)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det er ikke gjort noen legemiddeløkonomisk analyse av valsartan. Dette begrunner refusjonssøker slik:

Novartis har ikke vurdert det som hensiktsmessig å gjøre en legemiddeløkonomisk analyse for Diovan sammenlignet med Atacand og Cozaar. De kliniske dataene kommer fra forskjellige studier og legemidlene har ulik indikasjonssordlyd. Novartis konkluderer derfor med at alle 3 legemidlene har godkjent indikasjon for hjertesvikt, det benyttes i gjennomsnitt like mange tabletter per pasient per år og den totale legemiddelkostnaden per pasient er sammenlignbar. Det antas derfor at det vil være mest hensiktsmessig at alle 3 legemidlene innvilges refusjon for hjertesvikt, slik at hver lege kan vurdere forskrivning i hvert tilfelle i forhold til pasienthistorikk, legemidlenes dokumentasjon og indikasjon.

Novartis argumenterer med at for hjertesviktpasienter som allerede står på valsartan vil det være medisinsk uforsvarlig å bytte til en annen ARB. For disse er derfor eneste alternativ til refusjon på blå resept at de får individuell refusjon. Forhåndsgodkjent refusjon vil derfor være

kostnadsbesparende for disse pasientene på grunn av reduserte saksbehandlingskostnader knyttet til individuell refusjon.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

ACE-hemmere reduserer sykelighet og dødelighet hos en stor andel av pasienter med hjertesvikt og er anbefalt førstelinjebehandling alene eller sammen med betablokkere. Det er imidlertid en viss andel av pasientene som er intolerante mot ACE-hemmere. Bart og medarbeidere (8) fant i 1999 at 9 % av pasientene i et register over hjertesviktpasienter (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry) var intolerante. Dette tallet er usikkert og sannsynligvis noe høyere, da registreringen av årsak til at ACE-hemmere ikke ble brukt var mangelfull. De hyppigst rapporterte årsakene til intoleransen var hoste, nyresvikt og hypotensjon. Disse pasientene er i behov av et alternativ til ACE-hemmere for å behandle hjertesvikten, og ARB er anbefalt brukt.

Andre pasienter har ikke tilstrekkelig effekt av ACE-hemmere og da kan tillegg av ARB være gunstig. Dette er vist både i CHARM-studien (9) og ValHeFT-studien (6).

I tillegg til valsartan er kandesartan og losartan to andre ARB som er indisert mot hjertesvikt. Kandesartan har en videre indikasjon enn losartan, noe som trolig skyldes at den dokumentasjon som ligger til grunn er noe ulik. Verken Novartis eller Legemiddelverket kjenner til noen sammenlignende studier av disse legemidlene. Som følge av farmakologiske forskjeller kan man heller ikke uten videre anta noen klasseeffekt av ARB, se for eksempel Hudson med medarbeidere (10).

5.2.1 Kandesartan

Effekten av kandesartan hos pasienter med systolisk venstre ventrikkelfunksjon ble undersøkt i programmet "Candesartan Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity" (CHARM). Dette multinasjonale, placebokontrollerte, dobbeltblinde studieprogrammet med hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II til IV besto av tre separate studier: CHARM-Alternative (n=2 028) med pasienter med EF \leq 40 % som ikke ble behandlet med en ACE-hemmer på grunn av intoleranse (hovedsakelig på grunn av hoste, 72 %), CHARM-Added (n=2 548) med pasienter med EF \leq 40% og behandlet med ACE-hemmer, og CHARM-Preserved (n=3 023) med pasienter med EF $>$ 40 %. Pasienter med optimal hjertesviktbehandling som grunnmedisinering ble randomisert til placebo eller kandesartan og fulgt i en periode på 37,7 måneder.

Det sammensatte endepunktet "kardiovaskulær død eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt" ble signifikant redusert med kandesartan sammenlignet med placebo i CHARM-Alternative. Det sammensatte endepunktet "totalmortalitet eller første hospitalisering på grunn av hjertesvikt" ble også signifikant redusert med kandesartan. Både mortalitets- og

morbiditetskomponenten av disse sammensatte endepunktene bidro til den positive effekten av kandesartan i CHARM-Alternative-studien. Behandling med kandesartan resulterte i forbedring av NYHA-klasse.

Total dødelighet var ikke statistisk signifikant når man så på de enkelte CHARM-studiene for seg. Totaldødeligheten ble også vurdert i sammenslåtte pasientpopulasjoner, CHARM-Alternative og CHARM-Added (HR 0,88, 95 % CI 0,79-0,98, p= 0,018) og alle tre studiene (HR 0,91, 95 % CI 0,83-1,00, p=0,055). Effekten av kandesartan på kardiovaskulær død og sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt var uavhengig av alder, kjønn og samtidig behandling. Kandesartan var også effektiv hos pasienter som brukte både betablokkere og ACE-hemmere samtidig, og virkningen ble oppnådd uavhengig av om pasientene tok den anbefalte ACE-hemmer dosen eller ikke.

På grunnlag av blant annet disse studiene har kandesartan følgende indikasjon, som nylig ble innvilget refusjon:

Behandling av hjertesviktpasienter med nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ≤ 40 %) som tilleggsbehandling til ACE-hemmer eller når ACE-hemmere ikke tolereres.

5.2.2 Losartan

Losartan ble innvilget refusjon for hjertesvikt allerede i 2002 på bakgrunn av Elite-II-studien (11). I denne studien, som var en dobbelt blind, randomisert kontrollert studie, ble losartan sammenlignet med ACE-hemmeren Captopril hos pasienter med NYHA-klasse II-IV og EF ≤ 40 %. Primære og sekundære endepunkt var "all-cause mortality", plutselig død eller hjertestans. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i mortalitet eller plutselig død, men signifikant færre pasienter i losartan-gruppen falt fra på grunn av bivirkninger. På dette grunnlaget fikk losartan indikasjonen:

Hjertesvikt, når behandling med ACE-hemmere ikke anses som hensiktsmessig.

5.2.3 Valsartan

Indikasjonen for valsartan er litt videre enn for losartan og litt mer snever enn for kandesartan:

Behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggsbehandling når betablokkere ikke kan brukes.

Novartis søker refusjon for hele den medisinske hjertesviktindikasjonen. Effekt av valsartan er diskutert i kapittel 4. Kort oppsummert hadde valsartan har moderat effekt på dødelighet, men noe bedre effekt på det sammensatte endepunktet i ValHeFT-studien.

5.3 Kostnader

5.3.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

De tre medikamentene doseres ulikt i de ulike studiene. Valsartan doseres to ganger 160 mg per dag, kandesartan en gang 32 mg per dag, og losartan tre ganger 50 mg per dag. Dette stemmer godt med anbefalte vedlikeholdsdoser i preparatomtalene, bortsett fra for losartan der anbefalt dose er 50 mg ganger én (4, 12, 13). Tabellen under viser hvordan døgnekostnaden varierer for de ulike medikamentene med utgangspunkt i anbefalte vedlikeholdsdoser i preparatomtalene.

	Styrke (mg)	Doser pr døgn	Enhetspris	Døgnekostnad
Valsartan	160	2	8,39	16,64
Kandesartan	32	1	9,02	9,02
Losartan	50	1	6,67	6,67

Tabell 5: Anbefalt vedlikeholdsdose i henhold til SPC samt legemiddelkostnad per døgn for de ulike alternativene. Priser per 04.08.08.

Novartis antar at mange pasienter, totalt 60 %, foretrekker å benytte valsartan med én daglig dosering. I disse antagelsene inngår at 10 % bruker 320 mg en gang daglig fremfor 160 mg to ganger daglig på tross av at 320 mg ikke har indikasjonen hjertesvikt. Denne doseringen innebærer en døgnekostnad på 10,61 kroner. Novartis antar at flest pasienter (35 %) vil stå på 160 mg ganger én, fulgt av 160 mg ganger to (25 %). På bakgrunn av antagelsene om fordeling på ulike styrker og doser regner Novartis seg frem til en gjennomsnittskostnad (AUP) per dag på 11,15 kr, noe som tilsvarer en gjennomsnittlig årskostnad på 4070 kr.

Novartis har ved hjelp av data fra Reseptregisteret beregnet at kostnad per bruker er sammenlignbar for de tre legemidlene. Nærmere bestemt kostet en gjennomsnittspasient på valsartan, kandesartan og losartan kostet henholdsvis kr 2 373, 2 077 og 2 482. På samme måte er det beregnet at antall tabletter solgt per pasient var noenlunde likt for de tre alternativene til tross for ulike antall doseringer per døgn i studiene. Novartis mener dette tyder på at valsartan ikke doseres hyppigere i praksis, til tross for anbefalingen om 160 mg ganger to per dag. I denne forbindelse er det verdt å merke seg at i disse tallene inngår også bruk av legemidlene mot hypertensjon. Anbefalt dosering av valsartan mot hypertensjon er 80 mg kun en gang per dag. Antall pasienter som får valsartan på grunn av hypertensjon må antas å være vesentlig høyere enn antall som får valsartan som følge av hjertesvikt. Novartis anslår selv at 1 000 pasienter i dag står på hjertesviktbehandling med valsartan mens antall brukere av valsartan totalt var 19 491 i 2007 i følge Reseptregisteret. Som følge av dette betrakter Legemiddelverket beregningene av gjennomsnittskostnad og antall tabletter per pasient per år som usikre i hjertesviktsammenheng.

6 DISKUSJON

Valsartan har i flere år blitt brukt i hjertesviktbehandling, og Novartis anslår at det per i dag er 1 000 pasienter som står på valsartan mot hjertesvikt. Som følge av uklare kriterier for refusjon før den nye blåreseptordningen trådte i kraft 3. mars har noen pasienter fått valsartan refundert uten at det har vært godkjent for refusjon. Overgangsperioden til ny blåreseptordning er slutt 1. september 2008, og fra denne datoen vil det ikke lenger være mulig etter den gamle ordningen å forskrive valsartan på blå resept til pasienter med hjertesvikt. For en velbehandlet hjertesviktpasient ansees det som medisinsk uforsvarlig å bytte behandling. Pasienter som allerede står på behandling med valsartan vil etter 1. september derfor måtte betale behandlingen selv eller søke om individuell refusjon.

Legemiddelverket mener, med bakgrunn i denne innlåsningseffekten, sykdommens alvorlighet, samt økte saksbehandlingskostnader ved individuell refusjon, at forhåndsgodkjent refusjon bør innvilges.

Legemiddelverkets gjennomgang av refusjonssøknaden har vist at den på flere områder er av god kvalitet og bygger på solid dokumentasjon. Det er imidlertid også avdekket en del mangler. Dette gjelder særlig dokumentasjonen av effekt av valsartan hos ACE-intolerante pasienter og manglende dokumentasjon av kostnadseffektivitet.

Av de over 5000 pasientene som var inkludert i ValHeFT var det kun 366 som ikke fikk behandling med ACE-hemmer og som dermed var inkludert i Maggioni sin subgruppeanalyse (7). Maggioni skriver i artikkelen at på grunn av den typen sentre som var inkludert og den høye andelen av den generelle befolkningen som bruker ACE-hemmere er det sannsynlig at ACE-intoleranse var den vanligste årsaken til at ACE-hemmer ikke ble brukt. Det ble imidlertid ikke registrert om førstelinjebehandling i det hele tatt var forsøkt eller hva som var årsaken til at disse pasientene ikke fikk ACE-hemmer. Dette gjør at pasientene inkludert i Maggioni ikke nødvendigvis var ACE-intolerante, noe som er en alvorlig svakhet ved studien. Behandling med ARB var eksklusjonskriterie i ValHeFT, og fordi ARB er anbefalt til pasienter med ACE-intoleranse innebærer det sannsynligvis at mange pasienter med ACE-intoleranse som ble vurdert for å delta i studien ble ekskludert. Samlet sett er disse forholdene uheldig når effekten av ARB hos ACE-intolerante pasienter, som er det som er interessant i denne sammenhengen, skal vurderes.

Sammen med ACE-hemmere er betablokkere førstelinjebehandling ved hjertesvikt. For å oppnå jevn bruk av betablokkere i de ulike gruppene i ValHeFT var pasientene stratifisert i henhold til betablokkerbruk. Av de som ikke fikk ACE-hemmer var det i underkant av 40 % som fikk betablokker. Hvilken behandling den resterende gruppen fikk er ikke kjent. Som følge av dette er det ikke mulig å vurdere om behandlingen var optimal i utgangspunktet og dermed om effekten av valsartan i Maggioni sin studie er overdrevet. Effekten av valsartan til ACE-intolerante pasienter er derfor uavklart.

Også bruken av placebo som sammenligningsalternativ kan gjøre at effekten kan være overdrevet i ValHeFT fordi det finnes annen behandling som kan være aktuell. Dette gjelder imidlertid hele ValHeFT-studien, og også CHARM-studien som lå til grunn for refusjonssøknaden for kandesartan.

Valsartan ser ut til å komme ut noe dyrere enn alternativene. Søknaden inneholder ingen økonomisk evaluering der kostnadseffektiviteten til valsartan dokumenteres. Dette strider med Legemiddelverkets retningslinjer for refusjonssøknader (14) der det heter at:

Legemiddeløkonomiske analyser skal utføres for alle legemidler det søkes refusjon for, unntatt:

- *Legemidler med samme virkestoff som allerede refundert legemiddel, herunder generika, parallellimporterte preparater og preparater i nye pakninger. Dette er under forutsetning av at legemidlet det søkes om refusjon for har det samme godkjente indikasjonsområdet som det allerede refunderte legemidlet, og at kostnadene ikke er høyere, eller helse-effektene er forskjellig i forhold til legemidlet det er naturlig å sammenligne med.*
- *Legemidler der en ny formulering helt klart ikke endrer kostnader og helseeffekter ved behandling*

Hensikten med en økonomisk evaluering er å vise om kostnadene forbundet med en behandling kan forsvares av den helsenytt som oppnåes av behandlingen. Analysene utgjør en viktig del av Legemiddelverkets beslutningsgrunnlag i refusjonssaker, og manglende økonomisk analyse vil normalt være tilstrekkelig for å avvise en søknad om refusjon.

Som en konsekvens av uavklart effekt hos ACE-intolerante og manglende dokumentasjon av kostnadseffektivitet i refusjonssøknaden velger Legemiddelverket å tidsbegrense vedtaket om forhåndsgodkjent refusjon.

7 VEDTAK

Legemiddelverket vedtar forhåndsgodkjent refusjon av valsartan (Diovan) til behandling av symptomatisk hjertesvikt når ACE-hemmere ikke kan brukes, eller som tilleggsbehandling til ACE-hemmer når betablokkere ikke kan brukes. Vedtaket er tidsbegrenset i tre år og gjelder frem til 1. september 2011. For at refusjon skal opprettholdes bes Novartis i god tid innen denne datoen om å sende ny søknad der kostnadseffektiviteten av valsartan, samt effekten for ACE-intolerante pasienter dokumenteres ytterligere.

Statens legemiddelverk, 19-08-2008

Erik Hviding
seksjonssjef

Janicke Nevjar
forsker

8 REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. [cited]; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/>.
2. Gullestad L, Madsen S. Moderne diagnostikk og behandling av kronisk hjertesvikt. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004 Apr 22;124(8):1107-10.
3. Aaronaes M, Atar D, Bonarjee V, Gundersen T, Lochen ML, Mo R, et al. Behandling av kronisk hjertesvikt. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Jan 18;127(2):174-7.
4. Preparatomtale (SPC) for Diovan tabletter.
5. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
6. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. Eur J Heart Fail. 2004 Dec;6(7):937-45.
7. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2002 Oct 16;40(8):1414-21.
8. Bart BA, Ertl G, Held P, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. Eur Heart J. 1999 Aug;20(16):1182-90.
9. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):767-71.
10. Hudson M, Humphries K, Tu JV, Behloul H, Sheppard R, Pilote L. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of heart failure: a class effect? Pharmacotherapy. 2007 Apr;27(4):526-34.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2000 May 6;355(9215):1582-7.
12. Preparatomtale (SPC) for Cozaar tablett.
13. Preparatomtale (SPC) for Atacand tablett.
14. Statens legemiddelverk. Retningslinjer til refusjonssøknad. [cited]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_60863.aspx.