

Hurtig metodevurdering

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

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2.

-Oppdatering av budsjettkonsekvenser

03-04-2018

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, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, 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 legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

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

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere budsjettmessige konsekvenser for Folketrygden av å gi 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.

Generell bakgrunn

Entresto er et legemiddel til behandling av hjertesvikt. Entresto er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne pasienter. Den generelle kliniske effekten ved behandling er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Det er søkt om refusjon for en begrenset gruppe pasienter i samsvar med den pasientgruppen som fra 1. juli 2017 kunne få refusjon under ordningen med individuell refusjon. Denne pasientgruppen vil utgjøre om lag 5500 pasienter hvert år i Norge.

Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS samt tidligere Hurtig metodevurdering for Entresto (1) og tilhørende notat utarbeidet av Statens Legemiddelverk (2).

Bakgrunn fra tidligere Hurtig metodevurdering for Entresto (2016)

Tidligere metodevurdering for Entresto med tilhørende notat på reduserte legemiddelpriser slår fast at kriterier om klinisk relevant effekt, alvorlighet og kostnadseffektivitet er oppfylt (2). På bakgrunn av de høye budsjettkonsekvensene hadde Legemiddelverket ved tidligere vurdering likevel ikke fullmakt til å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Entresto ved §2. Fra 01.01.2018 er fullmaktsgrensen for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon endret j.fr Legemiddelforskriftens § 4-17.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekten ved bruk av Entresto sammenlignet med enalapril, er godt dokumentert i henhold til en randomisert, dobbelblind fase III studie (PARADIGM-HF) (3).

Langvarighet

Legemiddelverket mener at symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne (medisinsk godkjent indikasjon) oppfylder kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at kronisk hjertesvikt for denne populasjonen behandlet med dagens standarbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8.2 QALY (2).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har tidligere vurdert at kostnadene per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling når det også tas hensyn til alvorligheten av tilstanden. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er merkostnad for Entresto, sammenlignet med enalapril (med dagens legemiddelpriser ved maks AUP):

464 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Budsjettkonsekvenser – nye beregninger

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for folketrygden ved å ta i bruk Entresto ved behandling av hjertesvikt hos en begrenset pasientgruppe vil være om lag 57 millioner NOK i år fem. Flere ulike scenarier for budsjettkonsekvenser er vurdert som gir resultater i intervallet 56 til underkant av 70 millioner. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har tidligere vurdert at Entresto oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at Entresto ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke vil medføre ekstra utgifter for Folketrygden som overstiger 100 millioner kroner i minst ett av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket.

Refusjon forutsetter at prisen er lik eller lavere enn dagens prisnivå. Hvis antall pasienter behandlet med Entresto overstiger 5500 pasienter per år, basert på data fra reseptregisteret, vil dette gi grunnlag for en revurdering av refusjonsvedtaket.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Entresto innvilges forhåndsgodkjent refusjon som følger:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos pasienter som tidligere er behandlet både med en betablokker og en ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist (ARB)

Refusjonskoder:

	ICPC		ICD
K77	Hjertesvikt	I50	Hjertesvikt
<i>Vilkår: 236</i>	<i>Refusjon ytes kun for pasienter med</i>		
	<i>-NYHA klasse II-IV</i>		
	<i>-Ejeksjonsfraksjon (EF) \leq 35 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR)</i>		
	<i>EF \leq 35 % skal være påvist under behandling med maksimalt tolererbare doser av betablokker, ACE-hemmer eller ARB og eventuelt mineralkortikoidantagonist</i>		

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	4
INNHOLDSFORTEGNELSE	7
SØKNADSLØGG	8
ORDLISTE	9
1 BUDSJETTKONSEKVENSER	10
1.1 GODKJENT MAKSIMALPRIS	10
1.2 BUDSJETTBREGNINGER	10
1.3 BUDSJETTBREGNING BASERT PÅ DATA FRA RESEPTREGISTERET	12
6.2 BUDSJETTBREGNING BASERT PÅ DATA FRA NORSK PASIENTREGISTER (NPR)	17
6.3 BUDSJETTBREGNING OVERLEVERT LEGEMIDDELVERKET 19.10.2015	17
6.4 BUDSJETTVIRKNING	17
7 DISKUSJON	18
7.1 REFUSJONSVILKÅR.....	19
8 KONKLUSJON	21
REFERANSER	22
APPENDIKS 1 BUDSJETTKONSEKVENSER NPR	23
APPENDIKS 2 BUDSJETTKONSEKVENSER PREVALENS	24
APPENDIKS 3 TALL FRA HELFO (INNVILGEDE SØKNADER, AVSLAG OG AIP)	25

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Norvartis Norge AS
Preparat:	Entresto
Virkestoff:	sakubitril/valsartan
Indikasjon:	Symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne
ATC-nr:	C09DX04
Prosess	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-10-2017
Saksbehandling startet	04-11-2017
Opphold i saksbehandlingen	0 dager
Vedtak fattet	15-02-2018
Saksbehandlingstid:	103 dager
Saksutredere:	Søren Toksvig Klitkou Hilde Røshol
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ACEI	ACE-hemmere (ATC:C09A usammensatte preparater og C09B ACE-hemmere, kombinasjoner)
ARB	Angiotensin II-antagonister (ATC:C09C, usammensatte preparater og C09D Angiotensin II-antagonister, kombinasjoner)
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) klassifikasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
BB	Betablokkere (ATC: C07A og C07B)
EF	Ejeksjonsfraksjon
ESC	European society of cardiology
HF	Hjertesvikt
HFpEF	Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon
HFrEF	Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases
ICPC-2	International Classification of Primary Care
MRA	Mineralkortikoidantagonist (ATC: C03D)
NPR	Norsk pasientregister
NYHA	New York Heart Association klassifikasjon

1 BUDSJETTKONSEKVENSER

Entresto ved kronisk hjertesvikt er tidligere utredet av Legemiddelverket. For informasjon om sykdommen og behandling med sakubitril/valsartan sammenlignet med enalapril samt helseøkonomisk modell vises til tidligere utarbeidet Hurtig metodevurdering (1).

Denne oppdaterte rapporten vurderer utelukkende budsjettkonsekvensene ved å ta sakubitril/valsartan i bruk.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at Entresto får refusjon er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

A) Preparatet får innvilget refusjon

B) Preparatet får ikke innvilget refusjon og blir følgelig ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

1.1 GODKJENT MAKSIMALPRIS

Tabell 1. Priser på Entresto

Legemiddel	Vare nr.	Pakning	Maks AIP (kr)	Maks AUP (kr) i analysen*	Gjeldende Maks AUP (kr)
ENTRESTO 24 mg/26 mg	104675	28	531,96	723,00	716,2
ENTRESTO 49 mg/51 mg	577135	28	1 063,92	1 402,90	1396,1
ENTRESTO 49 mg/51 mg	448897	56	3 191,76	4 122,60	4115,7
ENTRESTO 97 mg/103 mg	466739	28	1 063,92	1 402,90	1396,1
ENTRESTO 97 mg/103 mg	409547	56	3 191,76	4 122,60	4115,7

*Hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase 24.11.2017. Merknad: Gjeldende Maks AUP er rundt 7 kr lavere enn hva som var tilfellet ved analysetidspunktet.

1.2 BUDSJETTBEREGNINGER

Novartis har utarbeidet tre estimater på budsjettkonsekvenser av å innføre Entresto på generell refusjon for årene 2018-2022. Bakgrunnen for at det er valgt tre ulike tilnærminger er at budsjettberegningen (nr 3) overlevert Legemiddelverket 19.10.2015 er svært usikker og i stor grad er skjønnsbasert, og ikke basert på registerdata fra norsk klinisk praksis (nr 1 og nr 2).

Det gjøres ikke utvidede budsjettberegninger utover budsjettkonsekvenser for Folketrygdens legemiddelbudsjett.

1. Budsjettberegning basert på data fra Reseptregisteret

2. Budsjettberegning basert på data fra Norsk Pasientregister (NPR)
3. Budsjettberegning fra refusjonssøknad overlevert Legemiddelverket 19.10.2015

Legemiddelverket støtter opp om at budsjettberegningen med utgangspunkt i Reseptregisteret vil være mest i tråd med hjertesvikt-populasjonen som den er, dvs. behandling mottas både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Budsjettberegningen fra Reseptregisteret tas derfor som utgangspunktet for Legemiddelverkets videre behandling. Informasjon om budsjettberegninger i henhold til NPR og ved tidligere overlevert refusjonssøknad legges som støtte til Appendikset.

Eventuelle besparelser ved reduksjon av sykehusinnleggelse inngår ikke i budsjettberegningen, dette selv om Paradigm-HF viste en reduksjon i sykehusinnleggelse som skyldtes hjertesvikt (3).

De tre metodene identifiserer hjertesviktpopulasjonen og de som er aktuelle for behandling med Entresto på ulikt vis. De vil derfor variere etter utvalget som er inkludert.

Følgende antagelser er de samme uavhengig av datagrunnlag:

- a. Sammenligning.

Tabell 2. Sammenligning av alternativer

Entresto på generell refusjon (A)	Entresto uten generell refusjon (B)
Omsetning Entresto (måldose)	
Omsetning ACEI (måldose) for pasienter som ikke mottar Entresto	Omsetning ACEI (måldose)
Omsetning ARB (måldose) for pasienter som ikke mottar Entresto	Omsetning ARB (måldose)
Budsjettkonsekvens: A-B	

- b. *Fremskrivning av pasientpopulasjonsstørrelse.*
Utgangspunktet for fremskrivelsene er antatt årlig vekst i Norges befolkning i henhold til SSBs prognoser for aldrene 65-85 år, Hovedalternativet (4). Sett under ett er det ventet at denne befolkningsgruppen vil øke med 11% i perioden 2018-2022.
- c. *Entresto pris (se avsnitt om godkjent maksimalpris 1.1).*
Prisene forutsettes videre å være faste over relevant femårsperiode (2018-2022). Brukskostnaden ved ettårs forbruk av Entresto er beregnet som følger:
(Maks AUP / Pakning ≈ 25 kroner) x 2 tabletter per dag x 365 dager, som tilsvarer 18251 kroner.
For brukskostnadene for tilsvarende bruk gjennom et år for ARB beregnes ut ifra nåværende trinnpris for Atacand 32mg x 1 gang daglig x 365 dager, kroner 1756 og for ACEI tas utgangspunkt i nåværende trinnpris for Enalapril Sandoz 20mg x 2 ganger daglig x 365 dager, kroner 514.

- d. *Helårspasienter – ingen justering for når pasienter starter og avslutter behandling.*
Novartis begrunner tilnærmingen ved å si at én pasient mottar behandling hele året med at dette antakeligvis er konservativt. Til støtte for dette vises det til statistikk fra HELFO og salgsstatistikk tyder på at det er en høy turnover for denne pasientgruppen slik at kun de færreste vil stå på behandling ett helt år. Med henvisning til forholdet mellom innvilgede søknader for individuell refusjon og total omsetning viser statistikken at omsetning ikke akkumuleres i særlig grad. Dette kan skyldes enten toleranseproblematikk eller høy dødelighet som er oppgitt til 13.4% per august 2017 for potensielle Entresto brukere som har hatt hjertesvikt i henhold til Reseptregisteret i 2016.
- e. *Etterlevelse (compliance) - satt til 80%.*
Det er antatt 80% etterlevelse i analysen til Novartis. Dette begrunnes med at etterlevelse ved bruk av medikamenter typisk er lavere i virkeligheten enn i kliniske studier. Novartis henviser til tidligere metodevurdering hvor lignende antakelse er gjort.
- f. *Andel av relevant pasientpopulasjon som vil starte opp behandling med Entresto.*
Det er knyttet stor usikkerhet til opptaket av Entresto for relevant pasientpopulasjon. I henhold til en ekstrapolering av salgsdata for 2017 med individuell refusjon antas en dobling av opptaket i 2018 dersom generell refusjon innvilges. I senere år antas en betydelig økning etter hvert som behandlingen etableres i klinisk praksis. I det siste året for beregningene er andelen av relevant marked satt til 88% som følge av at det ikke er kjent at det vil komme konkurrenter på markedet.

Tabell 3. Stipulert markedsandel for Entresto

Entresto opptak	2018	2019	2020	2021	2022
Pasientandel	33%	55%	66%	77%	88%

1.3 BUDSJETTBEREGNING BASERT PÅ DATA FRA RESEPTREGISTERET

Reseptregisteret fanger den delen av hjertesvikt-populasjonen som mottar legemiddelbehandling både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Datasettet fra Reseptregisteret inkluderer pasienter som har hatt diagnosen hjertesvikt i 2016 og som har mottatt behandling tilsvarende den refusjonsberettigede pasientpopulasjonen på individuell refusjon. Deskriptiv statistikk for faktiske brukere av Entresto i perioden januar 2016-oktober 2017 angis også.

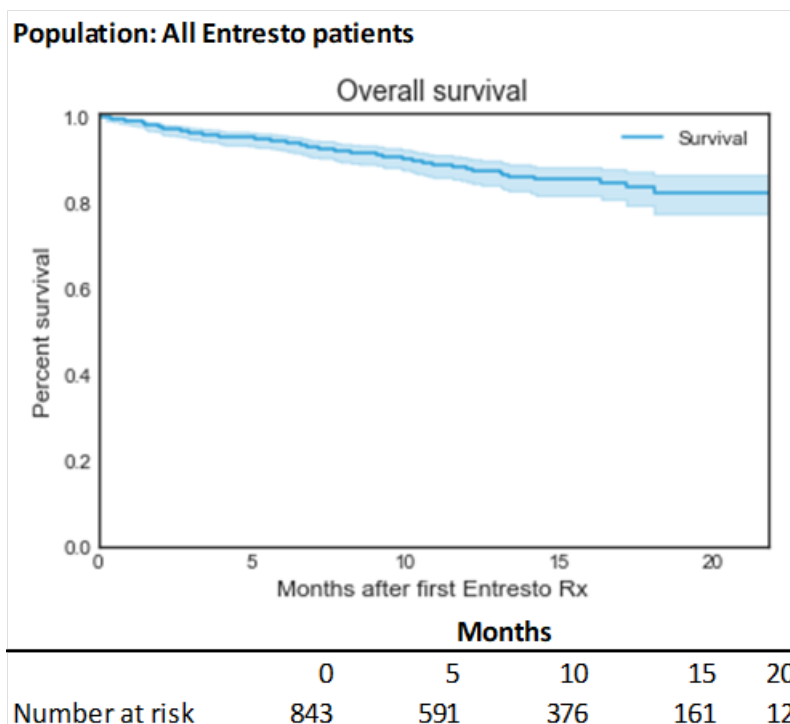
Tabell 4. Utvalg fra Reseptregisteret

Utvalg	Pasienter diagnostisert med hjertesviktdiagnosen i 2016 (I50 i ICD-10 eller K77 i ICPC-2) som har mottatt resepter ATC C09A/B (ACEI) ¹ eller ATC C09C/D (ARB) ² og ATC C07A/B (BB) ³ eller ATC C03D (MRA) ⁴ i 2016
Antall pasienter	12 879 pasienter i 2016, fremskrevet til 13 211 i 2018 og 14 706 i år 2022
Dødelighet	1 728 av de 12 879 pasientene døde i perioden 1.1.2016 – 30.08.2017 (13,4 %)
Gjennomsnittsalder	72,6 år. Menn: 70,7 år. Kvinner: 75,8 år.
Kjønnfordeling	63 % menn (8 143). 37 % kvinner (4 736)

Brukere av Entresto jan 2016- oktober 2017

Antall pasienter	843
Gjennomsnittsalder	67,5 år. Menn: 67,5 år. Kvinner: 67,7 år.
Kjønnfordeling	83 % menn (697). 17% kvinner (146).

Overlevelse
82.6% ved 20 måneder.



¹ ATC: C09A (ACE-hemmere, usammensatte preparater) og C09B (ACE-hemmere, kombinasjoner)

² ATC: C09C (Angiotensin II-antagonister, usammensatte preparater) og C09D (Angiotensin II-antagonister, kombinasjoner)

³ ATC: C07A (Betablokkere) og C07B (Betablokkere og tiazider)

⁴ ATC: C03D (Kaliumsparende midler inkludert aldosteronantagonister)

6.1.1 NYHA-klasse

Som følge av at pasientene har mottatt behandling med ACEI eller ARB og betablokkere og evt. MRA antas det at så mange som 80 % er innenfor NYHA-klasse II-IV. Klinikere Novartis har vært i kontakt med oppgir at mange pasienter beveger seg til NYHA-klasse I som følge av effekten av medikamentene. Det informeres om at dette også er i tråd med hjertesviktregisterets rapportering av NYHA-klasser etter siste justeringsbesøk.

6.1.2 HFrEF med ejeksjonsfraksjon (EF) \leq 35 %

Novartis viser til at ESC-retningslinjene rapporterer at hjerteviktinsidensen sannsynligvis er fallende, og relativt mer for HFrEF (hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon) (\leq 35%) enn HFpEF (hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon) (\geq 50%) (5). Hjertesvikt med hhv. redusert og bevart ejeksjonsfraksjon har ulike etiologiske profiler hvor pasienter med bevart EF oftere er eldre og kvinner.

Novartis har lagt til grunn at andelen med ejeksjonsfraksjon (EF) \leq 35 % er 60%. Hjertesviktregisteret har henvist Legemiddelverket til en svensk studie som de anser å være relevant også for den norske hjertesviktpopulasjonen. I denne studien var andelen pasienter med LVEF $<$ 35 ca. 40 % av hjertesviktpasienter med redusert ejeksjonsfraksjon. Fra en studie fra UK hvor man vurderte hvorvidt HFrEF-pasientene faktisk oppfyller PARADIGM-HF-studiens randomiseringskriterier fant man at kun 21% av de 1396 pasientene med LVEF \leq 40% oppfylte PARADIGM-HF sine kriterier (6).

Antakelsen til Novartis om EF \leq 35% satt til 60% av alle hjertesviktpasienter fremstår i dette lys konservativt, som vil gi inntrykk av høyere budsjettkonsekvenser enn det som reelt vil påløpe.

Epidemiologiske studier har vist at omtrent halvparten av hjertesviktpasientene har bevart EF (7, 8). For denne pasientgruppen finnes er det ikke dokumentert at medikamentell behandling reduserer dødelighet (9). På tross av dette vil en stor andel av disse pasientene i klinisk praksis behandles medikamentelt med konvensjonell hjertesviktterapi (10), sannsynligvis grunnet kardiovaskulær komorbiditet, ekstrapolering av studieresultater, vansker med å skille mellom hjertesvikt med bevart og redusert ejeksjonsfraksjon eller en tro på at kliniske studier har tilført en viss grad av evidens (11). Analyser i Sverige på liknende datamateriale viser at ca. 60% av pasientene som mottar ovennevnte behandling har en EF \leq 50 % (11).

6.1.3 Maksimalt tolererbare dose av ACEI/ARB, BB og evt. MRA

Novartis fremhever i sin søknad at det i stor grad vil være en vurdering hvorvidt pasienten står på maksimal tolererbare dose av ACEI/ARB og BB og at dette følgelig ikke kan ekstraheres fra Reseptregisteret. Det påpekes at en svensk observasjonsstudie utført i 2009 på mer enn 2000 hjertesviktpasienter fordelt på 200 fastlegesentre i Sverige viste at kun 42 % av pasientene ble behandlet med både ACE eller ARB og BB, og at kun 20 % av pasientene oppnådde doser \geq 50% av dosering som anbefalt i ESC-guidelines (12).

Novartis har antatt at forskrivere som følger ESC-guidelines (5) antakeligvis vil opptitrere annen medikasjon før oppstart med Entresto og at et konservativt anslag er at pasientpopulasjonen vil reduseres med 20 %.

6.1.4 Toleranseproblematikk knyttet til behandling med Entresto

Blant pasienter som står på maksimalt tolererbare doser av ACEI/ARB, BB og evt. MRA vil en viss andel pasienter anses å være uegnet for oppstart på Entresto grunnet eksempelvis nedsatt nyrefunksjon, hyperkalemi og hypotensjon. Dette medfører at forskriver vil være tilbakeholden med å igangsette behandling med Entresto hos pasienter i henhold til forsiktighetsreglene i SPC.

I PARADIGM-HF-studien var pasientene tidligere behandlet med ACEI eller ARB (3). Pasientene måtte fullføre en sekvensiell innkjøringsperiode med enalapril og Entresto før den randomiserte dobbeltblinde perioden. Median legemiddeleksponering var på henholdsvis 15 og 29 dager i enalapril og Entresto fasene. 10,5 % av pasientene avbrøt studien permanent under innkjøringsperioden med enalapril, 5,6 % grunnet bivirkninger. Under innkjøringsperioden med Entresto avbrøt 10,4 % av pasientene studien permanent, derav 5,9 % grunnet bivirkninger. Av pasientene som ble randomisert måtte totalt 10,7 % av pasientene i Entresto-armen avbryte studien grunnet bivirkninger. På grunn av avbruddene i innkjøringsperioden, forventes det at bivirkningsratene i klinisk praksis vil være noe høyere. Dette er også påpekt av Legemiddelverket i forhåndsvarsel mot reklameopplegg datert 19.04.2016.

Novartis legger til grunn at 90% av pasientene blir vurdert dithen at de tolererer behandling med Entresto og blir værende på behandling.

Konklusjon Reseptregisteret

I henhold til data fra Reseptregisteret antas budsjettpåvirkningen å være 19 millioner i 2018 som øker til 57 millioner i 2022, se

Tabell 5.

Tabell 5. Budsjettberegning med data fra Reseptregisteret

Entresto med generell refusjon	2018	2019	2020	2021	2022	Entresto uten refusjon	2018	2019	2020	2021	2022
Pasienter med HF-diagnose behandlet med ACEI, ARB, BB og evt. MRA	13 211	13 561	13 931	14 313	14 706	Pasienter med HF-diagnose behandlet med ACEI, ARB, BB og evt. MRA	13 211	13 561	13 931	14 313	14 706
NYHA klasse II-IV (%)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	NYHA klasse II-IV (%)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
HFrEF med EF ≤35%	60 %	60 %	60 %	60 %	60 %	HFrEF med EF ≤35%	60 %	60 %	60 %	60 %	60 %
Maksimalt tolererbar dose av ACEI/ARB og BB og evt. MRA	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Maksimalt tolererbar dose av ACEI/ARB og BB og evt. MRA	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Pasiener relevante for Entresto	5 073	5 207	5 350	5 496	5 647	Pasiener relevante for Entresto	5 073	5 207	5 350	5 496	5 647
Entresto pasientandel	33 %	55 %	66 %	77.0 %	88 %	ACEI %-andel	100 %	100 %	100 %	100.0 %	100 %
ACEI %-andel	70 %	51 %	41 %	30.7 %	21 %	ARB %-andel	100 %	100 %	100 %	100.0 %	100 %
ARB %-andel	70 %	51 %	41 %	30.7 %	21 %	<i>Pasienter behandlet med ACEI</i>	5 073	5 207	5 350	5 496	5 647
Pasienter behandlet med Entresto hvorav 10 % seponerer/ikke starter grunnet toleranseproblematikk)	1 507	2 578	3 178	3 809	4 473	<i>Pasienter behandlet med ARB</i>	5 073	5 207	5 350	5 496	5 647
<i>Pasienter behandlet med ACEI</i>	3 566	2 630	2 172	1 687	1 175	ACEI vektet kostnad per år (AUP)	kr 8 912 589	kr 9 148 667	kr 9 398 607	kr 9 656 082	kr 9 921 540
<i>Pasienter behandlet med ARB</i>	3 566	2 630	2 172	1 687	1 175	ARB vektet kostnad per år (AUP)	kr 2 607 420	kr 2 676 486	kr 2 749 607	kr 2 824 932	kr 2 902 593
Entresto kostnad per år (AUP)	kr 27 497 727	kr 47 043 486	kr 57 994 445	kr 69 513 737	kr 81 628 296	Totalt kostander ekskl. compliance	kr 11 520 008	kr 11 825 153	kr 12 148 213	kr 12 481 014	kr 12 824 133
ACEI vektet kostnad per år (AUP)	kr 6 265 550	kr 4 620 077	kr 3 815 834	kr 2 964 417	kr 2 063 680	Compliance (% av 365 dager)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
ARB vektet kostnad per år (AUP)	kr 1 833 016	kr 1 351 625	kr 1 116 340	kr 867 254	kr 603 739	ACEI totalt salg per år (AUP)	kr 7 130 071	kr 7 318 934	kr 7 518 885	kr 7 724 865	kr 7 937 232
Totalt kostander ekskl. compliance	kr 35 596 292	kr 53 015 188	kr 62 926 620	kr 73 345 409	kr 84 295 715	ARB totalt salg per år (AUP)	kr 2 085 936	kr 2 141 188	kr 2 199 685	kr 2 259 946	kr 2 322 074
Compliance (% av 365 dager)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Totalt kostander inkl. compliance	kr 9 216 007	kr 9 460 122	kr 9 718 571	kr 9 984 811	kr 10 259 306
Entresto totalt salg per år (AUP)	kr 21 998 181	kr 37 634 789	kr 46 395 556	kr 55 610 990	kr 65 302 637						
ACEI totalt salg per år (AUP)	kr 5 012 440	kr 3 696 062	kr 3 052 667	kr 2 371 534	kr 1 650 944						
ARB totalt salg per år (AUP)	kr 1 466 413	kr 1 081 300	kr 893 072	kr 693 803	kr 482 991						
Totalt kostander inkl. compliance	kr 28 477 034	kr 42 412 151	kr 50 341 296	kr 58 676 327	kr 67 436 572						
Budsjettvirkning	kr 19 261 027	kr 32 952 028	kr 40 622 725	kr 48 691 516	kr 57 177 266						

6.2 BUDSJETTBEREGNING BASERT PÅ DATA FRA NORSK PASIENTREGISTER (NPR)

Data fra NPR omfatter pasienter i spesialisthelsetjenesten. Dette er en pasientgruppe som ofte mottar behandling i sykehus og poliklinikk.

I årsrapporten for 2015 fra hjerte- og karregisteret fikk totalt 7 644 unike pasienter på poliklinikk og 5 171 unike pasienter med sykehusopphold hjertesviktdiagnose, totalt 12 815 unike pasienter (13). For antakelser og beregninger med utgangspunkt i NPR vises det til Appendiks 1.

Konklusjon basert på NPR

Budsjettkonsekvensen ved å ta Entresto i bruk i henhold til NPR beløper seg til 19 millioner i 2018 og til 56 millioner kroner i 2022.

6.3 BUDSJETTBEREGNING OVERLEVERT LEGEMIDDELVERKET 19.10.2015

Denne tilnærmingen er basert på en antatt prevalens av hjertesvikt i Norges befolkning. Basert på tilbakemeldingene fra Legemiddelverket om at det er ønskelig med en oppdatert modell har Novartis gjennomført en beregning der det er tatt utgangspunkt i den opprinnelige prevalensen på 2,2 %. For antakelser og beregninger med utgangspunkt i prevalens vises det til Appendiks 2.

Konklusjon prevalens

Med prevalens som utgangspunkt antas budsjettkonsekvensen ved å ta Entresto i bruk til 25 millioner i 2018 som øker til 70 millioner kroner i 2022.

6.4 BUDSJETTVIRKNING

De antatte budsjettvirkningene i millioner kroner ved innføring av Entresto er presentert i Tabell 6. Dette baseres på data fra Reseptregisteret med tilhørende utregninger utført av Novartis.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning i millioner kroner av Entresto ved hjertesvikt.

År	2018	2019	2020	2021	2022
Entresto (Sakubitril/valsartan) får refusjon	28,5	42,4	50,3	58,7	67,4
Entresto (Sakubitril/valsartan) refunderes ikke	9,2	9,5	9,7	10,0	10,3
Budsjettvirkning av anbefaling	19,3	33,0	40,6	48,7	57,2

Legemiddelverket foretrekker i sine anslag beregningene på bakgrunn av data fra Reseptregisteret. Hovedgrunnene til dette er at Reseptregisteret omfatter pasienter som har mottatt behandling i primærhelsetjenesten og hvor det er sannsynlig at spesialisthelsetjenesten også har involvert. Videre begrenser pasientpopulasjonen seg her til den refusjonsberettigede i henhold til krav som har vært gjeldende for individuell refusjon. Estimater inneholder derfor færre antagelser enn beregningene med utgangspunkt i data fra enten NPR eller estimat som bygger på antatt hjertesviktprevalens.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på Reseptregisteret og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Entresto (Sakubitril/valsartan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 57 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

7 DISKUSJON

Etter Legemiddelverkets vurdering har Novartis sannsynliggjort at budsjettkonsekvensene for Folketrygden av å gi generell refusjon for Entresto for en begrenset pasientgruppe ved behandling av hjertesvikt er lavere enn fullmaktsgrensen på 100 millioner NOK. Det er Legemiddelverkets syn at antakelsene som er gjort gjennomgående er konservative slik at de gjengitte konsekvensene for Folketrygden er høyere enn det som bruk av mer nøyaktige data vil føre fram til.

Det er tatt utgangspunkt i datagrunnlaget fra Reseptregisteret. I tillegg er følgende antakelsene lagt til grunn:

- NYHA klasse II-IV – satt til 80% i analysen.
- HFrEF med EF \leq 35% - satt til 60% i analysen.
- Maksimalt tolererbar dose av ACEI/ARB og BB og evt. MRA – satt til 80% i analysen.
- Markedsandel for Entresto – i respektive år satt til 33%, 55%, 66%, 77% og 88%.
- Andel behandlet etter seponering/frafall pga. toleranseproblematikk – satt til 90%.
- Compliance for de pasientene som fortsatt får behandling– satt til 80% av 365 dager.

Antakelsene synes i utgangspunktet å være rimelige. De er imidlertid omfattet av varierende usikkerhet og hvordan de forholder seg til tidligere praksis for budsjettberegninger. Det kan eksempelvis nevnes at selv om Legemiddelverket tidligere har vurdert etterlevelse lavere enn 100% bl.a basert på data fra kliniske studier, så er det også brukt antagelser om 100% etterlevelse/compliance i budsjettberegningene. Det har også vært praksis å sette frafall blant pasienter som starter til 0%.

Ved å anta 0% frafall av pasienter og 100% etterlevelse for de som står på behandling er budsjettvirkningen i år 2022 beregnet til 80 millioner.

Det kan imidlertid synes rimelig på bakgrunn av PARADIGM-HF at etterlevelse ikke vil være 100% samt at det også vil være urimelig å anta at ingen pasienter faller fra/seponerer grunnet tolerabilitet.

I stedet for å vurdere hver enkelt antakelse separat har Legemiddelverket lagt til grunn en enkel sensitivetsanalyse der alle de ovennevnte antakelsene er feil med en øvre grense på 10%.

Antakelsene i sensitivetsanalysen blir dermed følgende:

- NYHA klasse II-IV – satt til 88% i sensitivetsanalysen.
- HFrEF med EF \leq 35% - satt til 66% i sensitivetsanalysen.
- Maksimalt tolererbar dose av ACEI/ARB og BB og evt. MRA – satt til 88% i sensitivetsanalysen.
- Markedsandel Entresto – i respektive år satt til 36%, 61%, 73%, 85% og 97% i sensitivetsanalysen.
- Andel behandlet etter seponering/frafall – satt til 99% i sensitivetsanalysen.
- Compliance – satt til 88% av 365 dager i sensitivetsanalysen.

Med alle disse endringene vil budsjettvirkningen i år 2022 komme opp i 101 millioner kroner. Det er altså rom for en del usikkerhet oppover før Entresto overstiger fullmaktsgrensen på 100 millioner.

Tilsvarende kan budsjettvirkningen gjengis hvor antakelsene er feil med en nedre grense på 10%. Med dette vil budsjettvirkningen komme opp i 30 millioner i år 2022.

Usikkerhet om behandlingsvarighet

En antakelse i analysen er at hver pasient står på behandling tilsvarende ett års forbruk av Entresto, hvor antall pasienter ikke summeres fra år til år. Rimeligheten i denne antakelsen begrunnes av Novartis med at salgsstatistikk og statistikk fra Helfo på antall innvilgede søknader viser en høy grad av turnover. Sammen med at 13,6% av pasientene i 2016 var døde per august 2017 kan dette være en konservativ tilnærming. Legemiddelverket har imidlertid gjennomgått statistikken nærmere og sett på hva pasientene i gjennomsnitt har mottatt av behandling.

Tall fra Helfo gjengitt i Figur 1 (Appendiks 3) viser utviklingen i antall innvilgede søknader til Helfo under individuell refusjon, andelen med avslag, utviklingen i AIP og utviklingen i AIP per innvilget søknad. Årlig var det 592 nye innvilgede søknader (KI 581-601) og 20% fikk avslag i 2017 (KI 16%-25%). Kumulativt ble det løst inn Entresto resepter for 15,2 millioner kroner (AIP) under individuell refusjon fra 2016 til utgangen av 2017 eller kr 13546 per innvilget søknad. Forholdet per tablett mellom AIP og maks AUP er i oppgitt Tabell 1 oppgitt til 1,32. Omregnet til maks AUP ble det derfor gitt ut resepter for 9270 kroner per innvilget søknad per år (KI kr 9100-9442). Som utgangspunkt for budsjettberegningene er ett års forbruk av Entresto er oppgitt av Novartis til å koste kr 18251 på maks AUP, hvilket vil tilsvare at hver enkelt pasient i gjennomsnitt mottok Entresto tilsvarende 185 dagers forbruk (KI 182-189), eller i 51% av et år.

Med de ovenstående tallene på gjennomsnittlig årlig forbruk synes antakelsen om helårspasienter konservativ.

Konklusjon

Legemiddelverket har mottatt vesentlig mer dokumentasjon i siste innsending fra Novartis som grunnlag for å vurdere størrelsen på budsjettkonsekvensene. På bakgrunn av dette anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Entresto ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke vil medføre ekstra utgifter for Folketrygden som overstiger 100 millioner kroner i minst ett av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket.

7.1 REFUSJONSVILKÅR

Refusjon innvilges for den avgrensede pasientgruppen som fra 1. juli 2017 har fått refusjon under ordningen med individuell refusjon.

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejectionsfraksjon hos pasienter som tidligere er behandlet både med en betablokker og en ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist (ARB)

Refusjonskoder:

K77	ICPC Hjertesvikt	I50	ICD Hjertesvikt
Vilkår: 236	<i>Refusjon ytes kun for pasienter med</i> <i>-NYHA klasse II-IV</i> <i>-Ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ 35 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR)</i> <i>EF ≤ 35 % skal være påvist under behandling med maksimalt tolererbare doser av betablokker, ACE-hemmer eller ARB og eventuelt mineralkortikoidantagonist</i>		

8 KONKLUSJON

Legemiddelverket har tidligere vurdert at Entresto oppfyller kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Med ny innsendt informasjon om sannsynlige budsjettkonsekvenser vurderer Legemiddelverket at Entresto ikke vil medføre en merkostnad for Folketrygden som overstiger fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner.

Statens legemiddelverk, 03-04-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Saksutredere
Hilde Røshol
Søren Toksvig Klitkou

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Sakubitril/valsartan (Entresto) til behandling av kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF). Oslo: Statens legemiddelverk; 2016.
2. Statens legemiddelverk. Endrede forhold etter ferdigstilt refusjonsrapport. 2017.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
4. SSB. Befolkningsframskrivninger. Tabell: 11168: Framskrevet folkemengde 1. januar, etter kjønn og alder, i 9 alternativer (K) (B). Hovedalternativet: Statistisk sentralbyrå; 2017.
5. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891-975.
6. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, MacNamara A, Kazmi S, Dierckx R, et al. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):768-78.
7. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-7.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251-9.
9. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Multiorgan Roadmap. 2016;134(1):73-90.
10. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-84.
11. Wikstrom G, Lindmark K, Olofsson M, Stalhammar J, Bergman GJ, Tornblom M, et al. Drug treatment patterns in patients newly diagnosed with heart failure : a retrospective population-based cohort study in Sweden. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Supplement: 1):55-.
12. Dahlstrom U, Hakansson J, Swedberg K, Waldenstrom A. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):92-8.
13. Akerkar R, Bøyum B, Dyngeland J, Ebbing M, Egeland G, Eileng J, et al. Hjerteregisteret, rapport for 2015. FHI2016.

APPENDIKS 1 BUDSJETTKONSEKVENSER NPR

Tabell 7. Budsjettberegning med utgangspunkt i NPR

Entresto med generell refusjon	2018	2019	2020	2021	2022	Entresto uten refusjon	2018	2019	2020	2021	2022
Hjertesvikt-pasienter i spesialisthelsetjenesten	13 851	14 218	14 607	15 007	15 420	Hjertesvikt-pasienter i spesialisthelsetjenesten	13 851	14 218	14 607	15 007	15 420
Andel på behandling	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Andel på behandling	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
NYHA klasse II-IV (%)	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	NYHA klasse II-IV (%)	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
HFrEF med EF ≤35%	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %	HFrEF med EF ≤35%	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Tolerabilitetsproblematikk	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	Tolerabilitetsproblematikk	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
Pasiener relevante for Entresto	4 488	4 607	4 733	4 862	4 996	Pasiener relevante for Entresto	4 488	4 607	4 733	4 862	4 996
Entresto pasientandel	33 %	55 %	66 %	77.0 %	88 %	ACEI %-andel	4 488	4 607	4 733	4 862	4 996
ACEI %-andel	67 %	45 %	34 %	23.0 %	12 %	ABR %-andel	4 488	4 607	4 733	4 862	4 996
ABR %-andel	67 %	45 %	34 %	23.0 %	12 %	Pasienter behandlet med ACEI	4 488	4 607	4 733	4 862	4 996
Pasienter behandlet med Entresto	1 481	2 534	3 124	3 744	4 396	Pasienter behandlet med ARB	4 488	4 607	4 733	4 862	4 996
Pasienter behandlet med ACEI	3 007	2 073	1 609	1 118	600	ACEI vektet kostnad per år (AUP)	kr 7 884 613	kr 8 093 463	kr 8 314 574	kr 8 542 352	kr 8 777 192
Pasienter behandlet med ARB	3 007	2 073	1 609	1 118	600	ARB vektet kostnad per år (AUP)	kr 2 306 681	kr 2 367 781	kr 2 432 468	kr 2 499 105	kr 2 567 809
Entresto kostnad per år (AUP)	kr 27 029 053	kr 46 241 672	kr 57 005 982	kr 68 328 938	kr 80 237 015	Totalt kostander ekskl. compliance	kr 10 191 294	kr 10 461 243	kr 10 747 042	kr 11 041 457	kr 11 345 001
ACEI vektet kostnad per år (AUP)	kr 5 282 691	kr 3 642 058	kr 2 826 955	kr 1 964 741	kr 1 053 263	Compliance (% av 365 dager)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
ARB vektet kostnad per år (AUP)	kr 1 545 476	kr 1 065 501	kr 827 039	kr 574 794	kr 308 137	ACEI totalt salg per år (AUP)	kr 6 307 691	kr 6 474 770	kr 6 651 659	kr 6 833 882	kr 7 021 754
Totalt kostander ekskl. compliance	kr 33 857 220	kr 50 949 232	kr 60 659 976	kr 70 868 473	kr 81 598 415	ARB totalt salg per år (AUP)	kr 1 845 345	kr 1 894 224	kr 1 945 974	kr 1 999 284	kr 2 054 247
Compliance (% av 365 dager)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Totalt kostander inkl. compliance	kr 8 153 035	kr 8 368 995	kr 8 597 634	kr 8 833 166	kr 9 076 001
Entresto totalt salg per år (AUP)	kr 21 623 242	kr 36 993 338	kr 45 604 786	kr 54 663 151	kr 64 189 612						
ACEI totalt salg per år (AUP)	kr 4 226 153	kr 2 913 647	kr 2 261 564	kr 1 571 793	kr 842 610						
ARB totalt salg per år (AUP)	kr 1 236 381	kr 852 401	kr 661 631	kr 459 835	kr 246 510						
Totalt kostander inkl. compliance	kr 27 085 776	kr 40 759 385	kr 48 527 981	kr 56 694 779	kr 65 278 732						
Budsjettvirkning	kr 18 932 740	kr 32 390 391	kr 39 930 347	kr 47 861 613	kr 56 202 731						

I forhold til budsjettberegningen med utgangspunkt i Reseptregisteret er det gjort følgende justeringer for pasientpopulasjonen som den fremstår fra NPR.

Andel pasienter på behandling

Novartis har lagt til en antakelse om at 80% av pasientene i spesialisthelsetjenesten vil stå på behandling relevant for Entresto. Novartis har ved uttrekk fra reseptregisteret estimert hvor stor andel av populasjonen med hjertesviktdiagnose I50 som står på behandling med ACEI eller ARB og BB eller MRA. I 2015 var det 10 171 pasienter, dvs. 80% av pasientene med hjertesviktdiagnose fra spesialisthelsetjenesten.

NYHA-klasse II-IV

Novartis har antatt at om lag 90% av pasientene i spesialisthelsetjenesten vil være i NYHA-klasse II-IV, en økning på 10%. Dette begrunnes med at dette anses å være en sykere populasjon enn den som er beskrevet for reseptregisteret.

HFrEF med EF ≤ 35%

Novartis har antatt at 50% av pasientene vil ha HFrEF og EF ≤ 35% i denne populasjonen. Etter Novartis sitt skjønn er dette konservativt siden de på bakgrunn av ekspertvurderinger har fått denne prosentandelen oppgjort til sannsynligvis å være i størrelsesordenen 35 – 40%.

Tolerabilitetsproblematikk

Novartis har antatt at færre vil ha problemer med å kunne vedvarende stå på behandling i denne populasjonen. Andelen som med tolerabilitetsproblematikk reduseres derfor med 10% jfr. reseptregisteret.

APPENDIKS 2 BUDSJETTKONSEKVENSER PREVALENS

Tabell 8. Budsjettberegning med utgangspunkt i prevalens

Entresto med generell refusjon	2018	2019	2020	2021	2022	Entresto uten refusjon	2018	2019	2020	2021	2022
Totalpoulasjon (i tusen)	5 328	5 384	5 435	5 483	5 532	Totalpoulasjon (i tusen)	5 328	5 384	5 435	5 483	5 532
Hjertesvikt prevalens	2.20 %	2.20 %	2.20 %	2.20 %	2.20 %	Hjertesvikt prevalens	2.20 %	2.20 %	2.20 %	2.20 %	2.20 %
Hjertesvikt prevalens (1000 pasienter)	117	118	120	121	122	Hjertesvikt prevalens (1000 pasienter)	117	118	120	121	122
NYHA klasse II-IV (%)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	NYHA klasse II-IV (%)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Behandlet NYHA klasse II-IV	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Behandlet NYHA klasse II-IV	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
HFrEF med EF ≤35%	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %	HFrEF med EF ≤35%	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Tolerabilitetsproblematikk	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Tolerabilitetsproblematikk	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Behandlet med ACEI eller ARB og BB eller MRA	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	Behandlet med ACEI eller ARB og BB eller MRA	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %
Ekkokardiografi el.l. på maksimalt tolererbar dose	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %	Ekkokardiografi el.l. på maksimalt tolererbar dose	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Entresto potensielle pasienter	6 002	6 065	6 122	6 176	6 231	Entresto potensielle pasienter	6 002	6 065	6 122	6 176	6 231
Entresto pasientandel	33 %	55 %	66 %	77.0 %	88 %	ACEI %-andel	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
ACEI %-andel	67 %	45 %	34 %	23.0 %	12 %	ABR %-andel	100 %	100 %	100 %	100.0 %	100 %
ABR %-andel	67 %	45 %	34 %	23.0 %	12 %	Pasienter behandlet med ACEI	6 002	6 065	6 122	6 176	6 231
Pasienter behandlet med Entresto	1 981	3 336	4 041	4 756	5 483	Pasienter behandlet med ARB	6 002	6 065	6 122	6 176	6 231
Pasienter behandlet med ACEI	4 021	2 729	2 082	1 421	748	ACEI vektet kostnad per år (AUP)	kr 10 543 952	kr 10 655 480	kr 10 756 327	kr 10 851 239	kr 10 946 487
Pasienter behandlet med ARB	4 021	2 729	2 082	1 421	748	ARB vektet kostnad per år (AUP)	kr 3 084 683	kr 3 117 311	kr 3 146 814	kr 3 174 581	kr 3 202 446
Entresto kostnad per år (AUP)	kr 36 145 465	kr 60 879 657	kr 73 747 008	kr 86 797 359	kr 100 067 696	Totalt kostander ekskl. compliance	kr 13 628 634	kr 13 772 791	kr 13 903 141	kr 14 025 819	kr 14 148 933
ACEI vektet kostnad per år (AUP)	kr 7 064 448	kr 4 794 966	kr 3 657 151	kr 2 495 785	kr 1 313 578	Compliance (% av 365 dager)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
ARB vektet kostnad per år (AUP)	kr 2 066 737	kr 1 402 790	kr 1 069 917	kr 730 154	kr 384 294	ACEI totalt salg per år (AUP)	kr 8 435 161	kr 8 524 384	kr 8 605 062	kr 8 680 991	kr 8 757 189
Totalt kostander ekskl. compliance	kr 45 276 650	kr 67 077 413	kr 78 474 076	kr 90 023 298	kr 101 765 568	ARB totalt salg per år (AUP)	kr 2 467 746	kr 2 493 849	kr 2 517 451	kr 2 539 665	kr 2 561 957
Compliance (% av 365 dager)	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Totalt kostander inkl. compliance	kr 10 902 907	kr 11 018 233	kr 11 122 513	kr 11 220 656	kr 11 319 146
Entresto totalt salg per år (AUP)	kr 28 916 372	kr 48 703 726	kr 58 997 606	kr 69 437 887	kr 80 054 157						
ACEI totalt salg per år (AUP)	kr 5 651 558	kr 3 835 973	kr 2 925 721	kr 1 996 628	kr 1 050 863						
ARB totalt salg per år (AUP)	kr 1 653 390	kr 1 122 232	kr 855 933	kr 584 123	kr 307 435						
Totalt kostander inkl. compliance	kr 36 221 320	kr 53 661 931	kr 62 779 260	kr 72 018 638	kr 81 412 454						
Budsjettvirkning	kr 25 318 413	kr 42 643 698	kr 51 656 748	kr 60 797 983	kr 70 093 308						

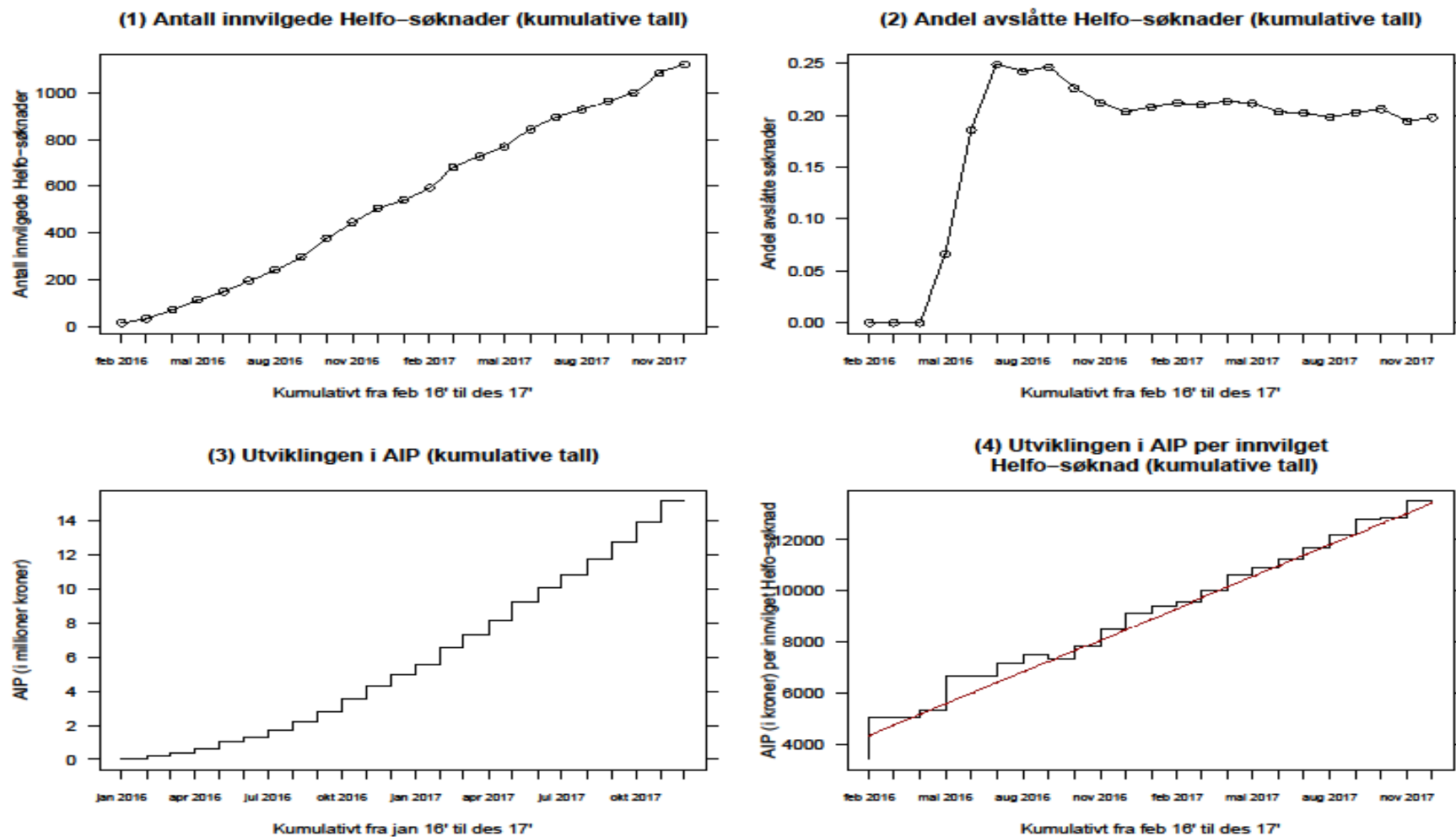
I forhold til budsjettberegningen med utgangspunkt i Reseptregisteret er det gjort følgende justeringer for pasientpopulasjonen som den fremstår i henhold til tall på prevalens.

Novartis antar at populasjonen i denne beregningen skiller seg fra den for Reseptregisteret med tanke toleranseproblematikk. Bakgrunnen for dette angis til at også andre begrensninger som som blant annet hypotensjon og hyperkalemi vil være tilstede i prevalensberegningen. Argumentet er at populasjonen derfor med sannsynlighet vil inneholde flere pasienter som ikke tolererer den refusjonsberettigede legemiddelbehandlingen. Denne faktoren er derfor følgelig redusert fra 90 % til 80 %.

«Behandlet med ACEI eller ARB og BB eller MRA» er lagt til for å tilpasse hjertesviktpopulasjonen til refusjonsvilkårene.

«Ekkokardiografi eller lignende på maksimalt tolererbar dose» er lagt til for å reflektere refusjonskriteriet som sier at pasienten skal ha påvist ejsjonsfraksjon (EF) ≤ 35 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi eller magnettomografi (MR). Et argument fra Novartis er at ekko er en flaskehals i dagens behandling av hjertesvikt. Ved krav om nylig gjennomført ekko på en maksimalt tolererbar dose vil dette utfordre en begrenset kapasitet ytterligere.

APPENDIKS 3 TALL FRA HELFO (INNVILGEDE SØKNADER, AVSLAG OG AIP)



Figur 1. Utviklingen i kumulative antall innvilgede Helfo-søknader, andelen avslag, AIP og AIP per innvilget søknad.