

Refusjonsrapport

Ivabradin (Procoralan) til behandling av kronisk hjertesvikt

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

24-09-2014

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.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

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 ivabradin (Procoralan) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Ivabradin er indisert i kronisk hjertesvikt NYHA klasse II til IV med systolisk dysfunksjon, hos pasienter i sinusrytme som har en puls på ≥ 75 slag/minutt, i kombinasjon med standardbehandling inkludert behandling med betablokkere, eller når behandling med betablokkere er kontraindisert eller ikke tålt.

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.

Ivabradin er et pulssenkende middel som virker ved spesifikk hemming av hjertets pacemakerpotensiale, I_f , som kontrollerer spontan diastolisk depolarisering i sinusknuten og regulerer pulsen.

Effekten av ivabradin 7,5 mg, 2 ganger daglig, ble evaluert mot placebo i en randomisert, dobbelblind fase III studie (SHIFT) som gikk over tre år. Pasienter med stabil hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV, dokumentert sinusrytme og puls ≥ 70 slag/minutt og venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) ≤ 35 % ble inkludert. Det ble observert en klinisk og statistisk signifikant reduksjon i det sammensatte primærendepunktet, tid til kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse for forverring av hjertesvikt. Størst var effekten i subgruppen av pasienter med baseline hjerterytme ≥ 75 slag/minutt.

Legemiddelverket anser ivabradin som et nytt tilleggsalternativ til nåværende optimal behandling hos pasienter med høy hvilepuls. Vi vurderer at ivabradin kan dekke et område hvor det ikke finnes god behandling per i dag, og anser dermed placebo som relevant komparator. Dette forutsetter imidlertid at ivabradin ikke erstatter optimal behandling med betablokker.

Søker har levert inn en cost-utility analyse (CUA) med placebo som komparator. Behandling med ivabradin i kombinasjon med standardterapi gir både en leveårsgevinst og en noe bedre livskvalitet sammenlignet med standardterapi alene. Merkostnadene av ivabradin-behandlingen veies i hovedsak opp av færre sykehusinnleggelser og noe redusert ressursbruk. Resultatene fra søkers hovedanalyse anslår merkostnad per vunne og kvalitetsjusterte leveår på henholdsvis 56 013 og 67 309 kroner. Etter endring av noen av forutsetningene i modellen

kommer Legemiddelverket i sine beregninger til merkostnader på 60 947 kroner per vunne leveår og 79 260 kroner per kvalitetsjusterte leveår.

Resultatene både fra søkers analyse, og Legemiddelverkets egne beregninger ligger innenfor det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. Det antas at budsjettvirkningene om fem år ikke vil overstige bagatellgrensen.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at ivabradin (Procoralan) innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av stabil, kronisk hjertesvikt i NYHA klasse II til IV med systolisk dysfunksjon, hos pasienter i sinusrytme som har en puls på ≥ 75 slag/minutt, i kombinasjon med standardbehandling inkludert behandling med betablokkere, eller når behandling med betablokkere er kontraindisert eller ikke tålt.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
K77	Hjertesvikt		I50	Hjertesvikt	

Vilkår:

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 KRONISK HJERTESVIKT	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 <i>Behandling med ivabradin (Procoralan)</i>	10
1.2.2 <i>Behandling med komparator</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	16
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	17
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	17
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	17
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	17
3.1.4 <i>Komparator</i>	17
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	18
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	21
3.2 RESULTATER	23
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	23
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	23
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	24
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	24
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	25
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	25
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	26
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	27
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	27
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	27
3.5.1 <i>Beregning av alvorlighetsgrad</i>	28
3.6 OPPSUMMERING.....	29
4 DISKUSJON	29
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	29
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	30
6 KONKLUSJON	32
REFERANSER	33

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Servier Danmark A/S

Preparat: Procoralan
Virkestoff: Ivabradin
Indikasjon: Behandling av kronisk hjertesvikt NYHA klasse II til IV med systolisk dysfunksjon, hos pasienter i sinusrytme og som har en puls på ≥ 75 slag/minutt, i kombinasjon med standardbehandling inkludert behandling med betablokkere, eller når behandling med betablokkere er kontraindisert eller ikke tålt.

ATC-nr: C01EB17

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 22-01-2014
Saksbehandling startet: 29-01-2014
Opphold i saksbehandlingen: 69 dager
Vedtak fattet: 24-09-2014
Saksbehandlingstid: 169 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Kronisk 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. 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 remodelering. Høy hjerterytme (hvilepuls) øker hjertets arbeid og sees i klar sammenheng med økt sykkelighet og dårlig prognose.

Kronisk hjertesvikt defineres som et klinisk syndrom hvor pasienten har varierende grad av hjertedysfunksjon hele tiden. 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, men tilstanden er typisk progressiv. Omtrent 1-2 % av den norske befolkningen har hjertesvikt og prevalensen øker med alderen[1].

Hjertesvikt klassifiseres etter alvorlighet av symptomer ut fra kriterier utarbeidet av New York Heart Association (NYHA):

NYHA-klasse I

- Hjertesvikt uten begrensninger i vanlig fysisk aktivitet.
- Vanlig fysisk aktivitet medfører ikke følelse av utmattelse, tungpusthet, hjertebank eller angina

NYHA-klasse II

- Hjertesvikt med lett begrensning i fysisk aktivitet
- Pasienten er velbefinnende i hvile og ved lett fysisk anstrengelse, men større belastninger gir tydelig utmattelse, tungpusthet, hjertebank eller angina

NYHA-klasse III

- Hjertesvikt med markert begrensning i fysisk aktivitet
- Pasienten er velbefinnende i hvile, men lett fysisk aktivitet som påkledning eller gange i lett motbakke gir utmattelse, tungpusthet, hjertebank eller angina

NYHA-klasse IV

- Hjertesvikt som ikke tillater noen form for fysisk aktivitet uten ubehag
- Symptomer som skyldes hjertesvikt er til stede i hvile

Kronisk hjertesvikt er en alvorlig tilstand som fører til nedsatt livskvalitet og økt dødelighet. Strukturelle forandringer i hjertemuskel gjør at hjertet er varig svekket, og forløpet er typisk progressivt selv om livsstiltak og legemiddelbehandling kan bedre tilstanden og prognosen. Behandlingen er typisk livslang.

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

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for langvarig behandling er oppfylt.

1.2 Behandling

Behandling av kronisk hjertesvikt er et oftest et samvirke mellom fornuftig livsstil og legemiddelbehandling. Tilstanden krever god pasientforståelse og oppfølging fra behandlende lege, som regel livet ut. Pasienten bør innta saltfattig kost og holde seg i aktivitet. Røykeslutt og vektreduksjon er dessuten viktig dersom dette er aktuelt[2].

ACE-hemmere (evt Angiotensin reseptorblokkere (ARB) dersom ikke tolerert), ofte i kombinasjon med betablokkere, er grunnbehandlingen hos pasienter med hjertesvikt. Mange får dessuten vandrivende medikamenter for å lette eventuelle ødemer. Dersom ikke dette er nok kan en aldosteronantagonist og digitalis være aktuelt[3].

ACE-hemmere

Hemmer selektivt angiotensinkonverterende enzym (ACE) og nedsetter derved omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II (karkontraherende) og nedbrytningen av bradykinin (vasodilaterende) som katalyseres av samme enzym. ACE-hemmere minsker dødeligheten og har en god symptomatisk effekt ved hjertesvikt.

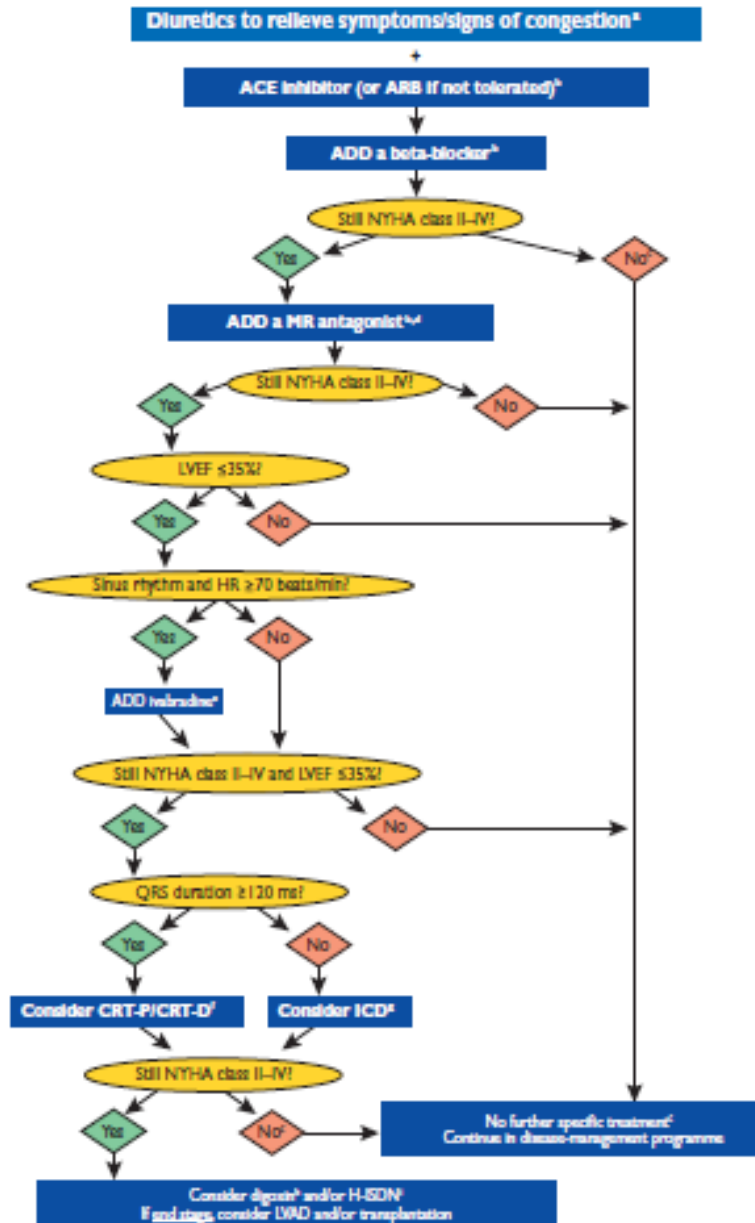
Angiotensin II reseptorblokkere

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.

Betablokkere

Den gunstige effekten av betareseptorantagonistene ved koronarsykdom består i at de nedsetter hjertets oksygenforbruk ved å redusere hjertets arbeid (reduert hjertefrekvens og kontraktilitet, samt blodtrykk) og hjertets metabolisme. Den reduserte hjertefrekvensen tilgodeser også en relativt bedre koronarblodstrøm. Det er sannsynlig at hemmende effekter på overordnede sentra i CNS bidrar til den beskyttende effekten på hjertet.

Avhengig av hvor alvorlig hjertesvikten er (definert ut fra NYHA-kriteriene) fremgår ulike strategier for legemiddelbehandling. European Cardiology guidelines, som også legger føringer for legemiddelbehandlingen her i Norge, oppdaterte sine anbefalinger i mai 2012[2]. I figur 1 følger deres behandlingsalgoritme:



ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; H-SDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR antagonist = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

*Diuretics may be used as needed to relieve the signs and symptoms of congestion (see Section 7.5) but they have not been shown to reduce hospitalization or death.

†Should be stratified to evidence-based dose or maximum tolerated dose below the evidence-based dose.

‡Asymptomatic patients with an LVEF $\leq 35\%$ and a history of myocardial infarction should be considered for an ICD.

§If mineralocorticoid receptor antagonist not tolerated, an ARB may be added to an ACE inhibitor as an alternative.

*European Medicines Agency has approved ivabradine for use in patients with a heart rate ≥ 75 b.p.m. May also be considered in patients with a contraindication to a beta-blocker or beta-blocker intolerance.

†See Section 9.2 for details—indication differs according to heart rhythm, NYHA class, QRS duration, QRS morphology and LVEF.

‡Not indicated in NYHA class IV.

§Digoxin may be used earlier to control the ventricular rate in patients with atrial fibrillation—usually in conjunction with a beta-blocker.

¶The combination of hydralazine and isosorbide dinitrate may also be considered earlier in patients unable to tolerate an ACE inhibitor or an ARB.

1.2.1 Behandling med ivabradin (Procoralan)

Ivabradin er et pulssenkende middel som virker ved spesifikk hemming av hjertets pacemakerpotensiale, I_f , som kontrollerer spontan diastolisk depolarisering i sinusknuten og regulerer pulsen. Hjerteeffektene er spesifikke for sinusknuten, uten effekt på intraatriell, atrioventrikulær eller intraventrikulær overledningstid, hjertekontraktilitet eller ventrikulær repolarisering. Ivabradin letter dermed hjertets arbeid uten å føre med seg ytterligere strukturelle endringer i hjertemuskel. Før indikasjonen for kronisk hjertesvikt ble klar var legemidlet i bruk for stabil angina hos pasienter som ikke kontrolleres tilfredsstillende med, eller ikke kan bruke betablokkere, men det er så langt ikke markedsført i Norge. Servier har ikke på nåværende tidspunkt søkt forhåndsgodkjent refusjon for indikasjonen angina.

Vanlig anbefalt startdose ivabradin ved behandling av kronisk hjertesvikt er 5 mg to ganger daglig. Etter to ukers behandling kan dosen økes til 7,5 mg to ganger daglig dersom hvilepuls vedvarer over 60 slag/minutt eller reduseres til 2,5 mg (en halv 5 mg tablett) to ganger daglig ved hvilepuls under 50 slag/minutt, eller i tilfeller med bradykardirelaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon. Ved hvilepuls mellom 50 og 60 slag/minutt, bør dosen på 5 mg to ganger daglig opprettholdes. Tilsvarende justering fortsetter frem til pasienten oppnår en stabil hvilepuls mellom 50 og 60 slag/minutt. For pasienter over 75 år bør en lavere startdose vurderes (2,5 mg to ganger daglig) før eventuell opptitrering ved behov. Ved vedvarende lav hvilepuls (under 50 slag/minutt) eller andre bradykardirelaterte bivirkninger tross nedtitrering til 2,5 mg x 2 bør ivabradin vurderes seponert[4].

Behandlingen må bare initieres hos pasienter med stabil hjertesvikt som ikke får sin puls kontrollert tilstrekkelig med, eller ikke tåler betablokkere. Det anbefales at behandlende lege har erfaring med kronisk hjertesvikt[4].

De vanligste bivirkningene ved behandlingen er lav puls og lysfenomener (fosfener). Disse er doseavhengige og relatert til legemidlets farmakologiske effekt.

1.2.2 Behandling med komparator

Ivabradin representerer et nytt prinsipp, og et tillegg til nåværende anbefalt standard hjertesviktbehandling. Legemiddelverket anser derfor placebo som den mest relevante komparatoren.

En forutsetning for dette er imidlertid at pasientene fra før er optimalt behandlet med betablokker (BB) som også har pulssenkende egenskaper. Dersom pasientene behandles med ivabradin uten først å være optimalt dosert på BB (hvis dette tåles) kan ivabradin tenkes å fortrenge en del av standardbehandlingen. I et slikt tilfelle ville optimal behandling med BB være riktig komparator.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

SHIFT-studien [5] var en fase III studien som undersøkte effekten av ivabradin mot placebo, begge i kombinasjon med standard grunnterapi. Formål med studien var å vise overlegenhet av ivabradin over placebo i reduksjon av kardiovaskulær mortalitet eller sykehusinnleggelse for forverring av hjertesvikt (sammensatt endepunkt) i pasienter med kronisk hjertesvikt, redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon som mottar nåværende anbefalt standardterapi for denne lidelsen.

Tabell 1: SHIFT-studien

	SHIFT-studien
Design	Fase III, randomisert, dobbeltblindet, internasjonal, multisenter
Pasientpopulasjon	6505 voksne kvinner og menn med stabil hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV som til tross for optimal behandling av sin hjertesvikt hadde blitt innlagt på sykehus grunnet forverring siste 12 måneder ble inkludert i studien. Gjennomsnittsalder var 60,4 år, 76 % var menn og flesteparten var av kaukasisk opprinnelse. Gjennomsnittlig hjerterytme var 79,9 slag/minutt og gjennomsnittlig ejeksjonsfraksjon 29 % Bakgrunnsterapi: <ul style="list-style-type: none"> • ACE-hemmer/AT2-blokker: 91 % • diuretika: 84 % • betablokkere: 89 % • aldosteronantagonister: 61 % Viktigste inklusjonskriterier ved randomisering <ul style="list-style-type: none"> • Sinusrytme og puls ≥ 70 slag/minutt siste 24 timer • LVEF ≤ 35 %, målt og dokumentert innen de siste 3 mnd
Intervensjon (n=3241)	Ivabradin 2,5/5/7,5 mg (individuell titrering), 2 ganger daglig Optimal hjertesviktbehandling inkludert betablokker (dersom tolerert)
Komparator (n=3264)	Placebo 2,5/5/7,5 mg (individuell titrering), 2 ganger daglig Optimal hjertesviktbehandling inkludert betablokker (dersom tolerert)
Primært utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Tid til kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for forverring av hjertesvikt – det som skjer først
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulær død • Sykehusinnleggelse grunnet forverring av hjertesvikt • Død av alle årsaker • Død av hjertesvikt • Sykehusinnleggelse av alle årsaker

	<ul style="list-style-type: none"> • Sykehusinnleggelse av kardiovaskulære årsaker • Sammensatt endepunkt: kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse grunnet forverring av hjertesvikt eller sykehusinnleggelse med ikke-fatalt hjerteinfarkt.
Subgrupper	<p>Subgrupper ble predefinert ut fra alder, kjønn, betablokkerinntak ved randomisering, primær årsak til hjertesvikten, NYHA-klasse, tilstedeværelse av diabetes og hypertensjon og hjerterytme over og under 77 slag/minutt.</p> <p>Subgruppen som omfattes av markedsføringstillatelsen – «<i>MT-populasjonen</i>» (pasienter med baseline hjerterytme ≥ 75 slag/minutt) ble definert post hoc</p>
Resultat primært utfallsmål (totalpopulasjon)	<p>Signifikant færre pasienter i ivabradinarmen nådde det primære sammensatte endepunktet (kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for forverring av hjertesvikt).</p> <p>HR: 0,82 (95 % KI: 0,75-0,90) Relativ risikoreduksjon: 18 % Absolutt risikoreduksjon: 4,2 %</p>
Resultat primært utfallsmål (<i>MT-populasjon</i>)	<p>Signifikant færre pasienter i ivabradinarmen nådde det primære sammensatte endepunktet.</p> <p>HR: 0,76 (95 % KI: 0,68-0,85) Relativ risikoreduksjon 19 % Absolutt risikoreduksjon: 6,2 %</p>
Resultat sekundære utfallsmål (totalpopulasjon)	<p>Kardiovaskulær (CV) død: HR: 0,91 (95 % KI: 0,80-1,03) Sykehusinnleggelse for hjertesvikt: HR: 0,74 (95 % KI: 0,66-0,83) Død av alle årsaker: HR: 0,90 (95 % KI: 0,80-1,02) Død av hjertesvikt: HR: 0,74 (95 % KI: 0,58-0,84) Sykehusinnleggelse av alle årsaker: HR: 0,89 (95 % KI: 0,82-0,96) Sykehusinnleggelse av CV årsaker: HR: 0,85 (95 % KI: 0,78-0,92)</p>
Resultat sekundære utfallsmål (<i>MT-populasjon</i>)	<p>Kardiovaskulær død: 0,83 (95 % KI: 0,71-0,97) Sykehusinnleggelse for hjertesvikt: 0,70 (95 % KI: 0,61-0,80) Død av alle årsaker: 0,83 (95 % KI: 0,72-0,96) Død av hjertesvikt: HR: 0,61 (95 % KI: 0,46-0,81) Sykehusinnleggelse av alle årsaker: HR: 0,82 (95 % KI: 0,75-0,90) Sykehusinnleggelse av CV årsaker: HR: 0,79 (95 % KI: 0,71-0,88)</p>
Bivirkninger	<p>Det ble rapportert bivirkninger hos 75 % av pasientene i ivabradinarmen mot 74 % i placeboarmen. 14 % i ivabradinarmen mot 13 % i placeboarmen droppet ut av studien på grunn av bivirkninger. Antall alvorlige bivirkninger var imidlertid færre i</p>

	ivabradinarmen (45 % mot 48 % i placeboarmen)
SLV kommentar:	Alle analyser baserer seg på ITT til tross for at 18 % av pasientene i studien (n=1190) døde, trakk tilbake samtykket eller ikke ble fulgt opp.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Kun 64 % (n=4150) av pasientene i studien omfattes av ivabradins godkjente indikasjon, og er representative for omsøkt populasjon. Denne subgruppen av pasienter med baseline hjerterytme ≥ 75 slag/minutt ble definert post-hoc og omtales i resultatdelen som *MT-populasjonen*. Baseline-karakteristikkene hos disse pasientene var rimelig lik som i totalpopulasjonen med unntak av hjerterytmen, som var noe høyere (84,5 slag/minutt mot 79,9 i ITT). Bakgrunnsterapien var nærmest identisk i de to gruppene, men færre av pasientene i MT-populasjonen var optimalt dosert på betablokker (23 % mot 26 % i totalpopulasjonen).

Pasientene i SHIFT-studien hadde dessuten en gjennomsnittsalder på 60,4 år, mens Norsk Hjertesviktregister oppgir en gjennomsnittsalder hos pasientene på 73,7 år[6]. Det påpekes også i studien at pasientpopulasjonen er relativt ung. På bakgrunn av dette ble det gjennomført en egen analyse på effekt og sikkerhet av ivabradin over ulike alderstrinn. Pasientene ble inndelt i fire grupper (<53 år, 53-59 år, 60-68 år, ≥ 69 år) som ble analysert og sammenlignet. Til tross for tilnærmet den samme endringen i hjerterytme er effektforskjellen målt på det primære sammensatte endepunktet mindre i de eldste pasientene enn de yngste (HR henholdsvis 0,62, 0,82, 0,96 og 0,84)[7]. At pasienter mellom 60 og 68 år har den dårligste effekten sammenlignet med placebo tyder imidlertid på at det ikke er noen åpenbar proporsjonal sammenheng mellom alder og effekt. Også i undergruppen av pasienter ≥ 75 år (n=722), som kanskje er den mest relevante ut fra norsk pasientpopulasjon, ble det vist mer effekt av ivabradin over placebo på det primære sammensatte endepunktet (34 % av pasientene hadde en hendelse mot 38% i placebogruppen, p=0,36). Dette taler for at resultatene sannsynligvis likevel er overførbare til den norske, eldre populasjonen. Nøyaktig hva effekten vil være er imidlertid vanskelig å si. Legemiddelverket vil påpeke at tallene i analysen ovenfor kommer fra ITT-populasjonen som hadde dårligere effekt enn den omsøkte MT-populasjonen.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

60,3 % av pasientene i ivabradinarmen var i stand til å følge anbefalt opptitrering fra 5 til 7,5 mg uten senere nedjustering. De øvrige pasientene fulgte andre titreringsskjemaer som førte

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

til lavere vedlikeholdsdoser (5 eller 2,5 mg). Disse hadde lavere hjerterytme i utgangspunktet. Begge strategier resulterte i vesentlig reduksjon i hjerterytme. Effektstørrelsen var den samme for alle vedlikeholdsdosene og forskjellen i hjerterytme som forelå ved baseline ble dermed opprettholdt. Dette gir støtte til prinsippet med fleksibel titrering av dosen. Gjennomsnittlig dosering av ivabradin etter 28 dager var 6,4 mg. Etter et år var gjennomsnittsdosen 6,5 mg.

SHIFT-studien ligger til grunn for godkjent dosering i SPC og det er sannsynlig at det er dette doseringsskjemaet som vil bli brukt i norsk klinisk praksis. I en eldre norsk populasjon er det sannsynlig at en del vil benytte en startdose på 2,5 mg x 2 daglig, men dette antas ikke å påvirke effektstørrelsen da hvert enkelt individ titreres til riktig dose på bakgrunn av respons.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparator i studien er placebo, noe Legemiddelverket anser riktig i denne saken, gitt tidligere nevnte forutsetning om at standardbehandlingen som gis i bunnen er optimal. Behandling med betablokkere (BB) trekkes spesielt frem i denne sammenhengen da disse også er pulssenkende.

Kun 26 % av pasientene i totalpopulasjonen var behandlet med full dose BB. Den samme andelen i MT-populasjonen var 23 %. Dette er ifølge medisinsk fagdirektør i Statens Legemiddelverk og spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, Steinar Madsen, trolig lavere enn hva som er forventet i en norsk hjertesviktpopulasjon med tilsvarende lav gjennomsnittsalder som i studien. [8].

Årsakene til at måldosen BB ikke var nådd i studien blir gjort rede for kun i begrenset omfang. Hypotensjon står for om lag halvparten av tilfellene, mens bradykardi, kontraindikasjoner mot BB og lav metabolisering av CYP2D6 hos enkelte pasienter var andre årsaker. Gitt at disse årsakene er reelle, og ikke et resultat av slett behandlingspraksis, vil effekten i ivabradinarmen være den samme hos norske pasienter som av ulike årsaker ikke når måldosen BB.

Utfallsmål (endepunkter)

“The EMA guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of heart failure” angir død uansett årsak som foretrukket endepunkt[9]. Dette er kun et sekundært endepunkt i denne studien. Fordi analysene for alle endepunkter peker i samme retning er det imidlertid usannsynlig at omformulering av endepunktene ville endre konklusjonen.

Resultater

SHIFT-studien viste en klinisk og statistisk signifikant relativ risikoreduksjon på 18 % i tallene for det primære sammensatte endepunktet med hensyn til kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt, som viste seg innen 3 måneder etter behandlingsstart. Absolutt risikoreduksjon var 4,2 %. Resultatene på det primære endepunktet drives hovedsakelig av en reduksjon i sykehusinnleggelser for forverring av hjertesvikt. Det var dessuten en moderat, men signifikant, forbedring i NYHA-klasse i ivabradinarmen sammenlignet med i placeboarmen (28 % mot 24 % økte minst en klasse).

I MT-populasjonen ble det observert en større reduksjon i det primære sammensatte endepunktet på 19 og 6,2 %, henholdsvis relativt og absolutt.

Subgruppeanalysene i SHIFT-studien viste jevnt over konsistente resultater, med unntak av hos pasienter med høy baseline hjerterytme som hadde bedre utbytte av behandlingen og pasienter som mottok høye doser med BB som så ut til å ha lavere utbytte.

Betablokkerbruk

Resultater for det primære sammensatte endepunktet i subgrupper med ulikt betablokkerinntak gjengis nedenfor i tabell 2.

Tabell 2: Resultater på primært endepunkt i forhold til BB-inntak

Ingen BB	ITT	Minst 50 % BB	100 % BB
HR 0,68 (0,52-0,88)	HR 0,82 (0,75-0,90)	HR 0,90 (0,77-1,04)	HR 0,99 (0,79-1,24)

For pasientene i MT-populasjonen som sto på måldose BB ble det ikke funnet noen forskjell med ivabradin sammenlignet med placebo på det primære sammensatte endepunktet, men HR for hospitalisering for forverret svikt og død av hjertesvikt (henholdsvis 0,79 og 0,69) tenderte i retningen av en fordel av ivabradin. Resultatene var ikke signifikante, men at gruppen var liten (n=938) kan ha spilt inn.

NYHA-klasse IV

Kun 1-2 % av pasientene i studien (n=111) var i NYHA-klasse IV. Ingen signifikant forskjell ble observert i baseline karakteristikene mellom ivabradinarmen og placeboarmen. Reduksjonen i hjerterytme var noe mindre i denne subgruppen. I subgruppen av NYHA-IV pasienter med hjerterytme ≥ 75 slag/minutt (n=87) ble det vist en statistisk signifikant i det primære sammensatte endepunktet (I: 42,5 % vs P:68,1 % - HR 0,53 – 95 % KI: 0,29-0,95 – p = 0,03). NYHA-IV pasientene hadde flere alvorlige bivirkninger, men sikkerhetsprofilen var ikke forskjellig fra placebo. På bakgrunn av det pasientantallet i subgruppe NYHA IV i studien er det inkludert en advarsel i forhold til disse pasientene i SPC. Kun klasse IV pasienter med stabil svikt bør bruke ivabradin.

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen i SHIFT var konsistent med den vist i tidligere studier. Den noe høyere insidensen av bivirkninger i behandlingsarmen begrenset seg til bivirkninger typisk for ivabradin – bradykardi, ukontrollert blodtrykk, atrieflimmer og lysfenomener. Sikkerhetsprofilen var ikke forskjellig mellom MT-populasjonen og ITT-populasjonen.

Pasienter ble ikke systematisk spurt etter lysfenomener (fosfener), og antall rapporterte tilfeller er lavere enn i andre studier. 2,8 % i ivabradinarmen mot 0,5 % i placeboarmen.

Preparatomtalen oppgir at lysfenomener oppstår hos 14,5 % av pasientene. Fosfenene skyldes interaksjon med retinaimpulser, i_h , som er veldig like hjertets i_f og beskrives som forbigående økt lysintensitet i et begrenset område av synsfeltet. De inntreer vanligvis innen de første to

behandlingsmånedene og kan deretter forekomme flere ganger. Alle fosfener opphører senest etter behandlingen avsluttes (77, 5 % opphører underveis)[4].

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

SHIFT-studien er en fase tre, randomisert, dobbeltblindet, internasjonal, multisenter studie. EMA påpekte som en svakhet i blindingen at både pasienter og behandlere kunne merke påvirkningen av ivabradin på hvilepuls. Da også pasienter i placebogruppen opplevde reduksjon i hjerterytme, og ikke alle i ivabradingruppen hadde så stor reduksjon ble det imidlertid vurdert at dette ikke påvirket komiteen som vurderte endepunktene. Et annet ankepunkt var at død av alle årsaker ikke var definert som primærendepunkt, som angitt i retningslinjer (se kapittel 2.2.1). Videre kan det bemerkes at pasientpopulasjonen i SHIFT-studien skiller seg noe fra den gjennomsnittlige, norske hjertesviktpopulasjonen og at kun 64 % (n=4150) av pasientene i studien, den tidligere omtalte MT-populasjonen, omfattes av ivabradins godkjente indikasjon.

2.2.3 Oppsummering

SHIFT-studien viser en moderat, men statistisk og klinisk signifikant fordel av behandling med ivabradin over placebo. Resultatene drives i hovedsak av at antall sykehusinnleggelser for forverring av hjertesvikt reduseres i ivabradinarmen.

Legemiddelverket anser at MT-populasjonen i all hovedsak er sammenlignbar med norsk pasientpopulasjon som ikke kan behandles optimalt med BB. Alderen i SHIFT er lavere enn det norske gjennomsnittet, og det er trolig en del av de norske pasientene som vil begynne på en lavere dose, men individuell dosetitrering og en robust behandlingseffekt på tvers av subgrupper i studien gjør det plausibelt at resultatene likevel er overførbare. Da betablokkerinntaket i studien var lavere enn hva vi trolig kan forvente i en tilsvarende norsk populasjon er de imidlertid kun overførbare til pasienter som ikke tolererer full dose BB eller der BB er kontraindisert. Dersom norske pasienter totalt er bedre behandlet enn pasientene i SHIFT-studien kan fordelene sammenlignet med komparatorarmen være mindre enn studien tilsier. At effekten ser ut til å reduseres noe i en eldre populasjon tilsier også forsiktighet med direkte overføring av behandlingseffekten i studien til klinisk praksis.

Legemiddelverket konkluderer med legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har brukt en markovmodell for å simulere påløpte kostnader og livskvalitet ved tilleggsbehandling til dagens standardbehandling med ivabradin sammenlignet med placebo. Pasientene er delt inn i ulike helsetilstander, klassifisert etter NYHA-skalaen, basert på pasientene fra SHIFT-studien. Etter månedsvise sykluser kan pasientene endre tilstand fra en NYHA-klasse til en annen. De ulike NYHA-klassene er tilknyttet ulik livskvalitet.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv.

Siden SHIFT-studien omfattet en begrenset tidsperiode på 29 måneder har søker ekstrapolert effektresultatene for å kunne estimere kostnader og livskvalitet over lengre tidsperioder. Modellen har følgende tidshorisonter: SHIFT-studiens varighet, 5 års perspektiv, 10 års perspektiv og livstidsperspektiv.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Omsøkt populasjon er *MT-populasjonen* fra SHIFT-studien:

Pasienter med kronisk hjertesvikt NYHA klasse II-IV med systolisk dysfunksjon, hos pasienter i sinus rytme og som har puls raskere enn 75 slag per minutt (BPM).

Søker har benyttet gjennomsnittlig alder for populasjonen fra SHIFT-studien på om lag 60 år.

3.1.3 Intervensjon

Ivabradin doseres etter hjerterytme, fra 2,5-7,5 mg 2 ganger daglig. Vanlig startdose er 5 mg x 2, med opptitrering til 7,5 mg x 2. I følge preparatomtalen bør en lavere startdose (2,5 mg to ganger daglig, dvs. en halv 5 mg tablett x 2) vurderes for pasienter over 75 år, før eventuell opptitrering ved behov. Dette kan være relevant i norsk klinisk praksis med en eldre populasjon enn representert i studien. I SHIFT-studien var det kun 9 personer som startet med en 2,5 mg dose.

Anbefalingen om startdose på 2,5 mg er for eldre over 75 år, i følge refusjonssøker, fra registreringen av ivabradin for indikasjonen angina. EMA rettet for denne indikasjonen spørsmål om sikkerheten hos eldre pasienter, siden denne gruppen var såpass liten i studien. Søker antar at andelen pasienter som vil begynne med 2,5 mg og fortsette behandlingen på denne lave dosen er såpass liten at det ikke vil ha vesentlig betydning for analysene av kostnadseffektivitet.

3.1.4 Komparator

Behandling med ivabradin i kombinasjon med standard behandling sammenlignes mot placebo i kombinasjon med standard behandling.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Mereffekten av ivabradin kommer til uttrykk i tre variabler: Lavere kardiovaskulær og annen hjarterelatert mortalitet, fordeling av pasientene i de fire NYHA-klassene og færre sykehusinnleggelser.

Mortalitet

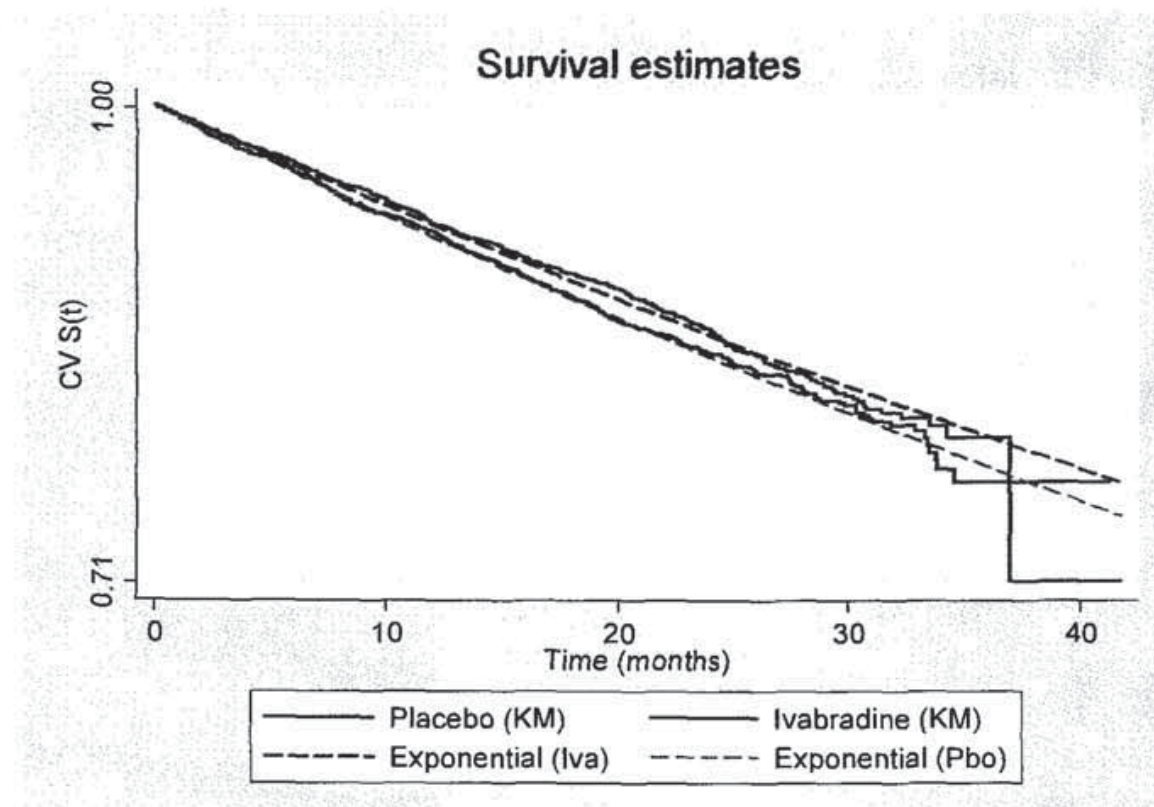
Mortalitet ble observert i SHIFT-studien. Overlevelsesdata i modellen er presentert ved både de observerte overlevelsesdataene og ved parametriske funksjoner. Søker har valgt eksponentialfunksjon for modellering av kardiovaskulær (CV)- og annen hjarterelatert (HF) dødelighet etter test av Akaike Information Criteria (AIC) og Bayesian information criterion (BIC), og etter visuell plot av Kaplan-Meier-data mot forventede overlevelsesanalyser. Søker har testet flere parametriske funksjoner og åpnet for bruk av Weibull-funksjon i scenarioanalyse.

De parametriske fordelingene for CV og HF er kontrollert for flere predefinerte variabler for å kunne generere ulike risikorer basert på ulike pasientkarakteristikker.

Kardiovaskulær dødelighet

Søker har forutsatt en proporsjonal hazardrate på 0,9 mellom hhv. ivabradin- og placebokurven. Etter 26 måneder er det en lavere korrelasjon mellom de parametriske kurvene og observerte Kaplan-Meier estimatene. Søker er usikker på om variasjonen i Kaplan-Meier-kurvene etter 26 måneder skyldes flere hendelser eller censoring.

Figur 2 CV-overlevelse – Kaplan Meier vs. Eksponentialfunksjon

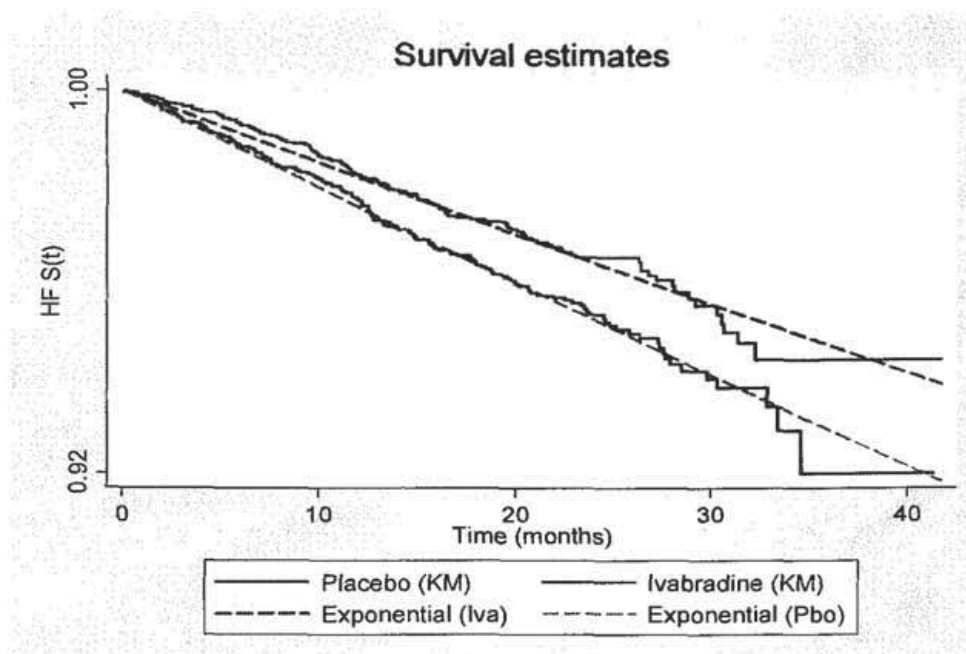


Kilde: Søknad og SHIFT-data.

Annent hjertelatert dødelighet

Søker har forutsatt en proporsjonal hazardrate på 0,72 mellom hhv. ivabradin- og placebokurven. Tilpasningen mellom eksponentialfunksjonen og Kaplan-Meier-kurvene er mindre god før den 10. måned og etter den 24. måned. Basert på visuell plotting av estimatene (se figur under) og statistiske tester mener søker at eksponentialfunksjonen og proporsjonal hazardrate gir en god tilpasning til de observerte Kaplan-Meier-kurvene.

Figur 3: HF-overlevelse – Kaplan Meier vs. Eksponentialfunksjon



Kilde: Søknad og SHIFT-data

Fordeling av pasienter på NYHA-klasser

Det var en signifikant bedring hos pasientene fra NYHA-klassene III og IV til klassene I og II med ivabradin-behandling i SHIFT-studien. Dette gir høyere total livskvalitet ved at hver NYHA-klasse er tilknyttet ulike QALY-vekter (se kap. 3.1.5.1).

Fordeling av pasienter på NYHA-klasser ble estimert ved en generalisert order logistisk regresjon basert på SHIFT-data. Denne fordelingen forutsetter en svak økning i andelen pasienter i NYHA-klasse I og II, som ved de første 29 månedene. Det finnes ingen data for fordeling av NYHA-klasse over lenger tid enn studieperioden på 29 måneder. Dersom en overvekt av pasientene som dør, tilhører klassene III og IV vil dette øke andelen i NYHA I og II. Gitt sykdommens naturlige progresjon er det ikke forventet flere pasienter i NYHA-klassene I og II over lengre tid fra et klinisk ståsted[8]. Søker har derfor også analysert et mer konservativt scenario der fordelingen på NYHA-klasser forblir lik fordelingen ved studieslutt etter 29 måneder.

Sykehusinnleggelses

Søker har brukt en Poisson-regresjon for å estimere en rate for sykehusinnleggelses mellom de to behandlingsarmene. Det er kontrollert for en rekke variabler for å finne relevant risiko for de ulike pasientkarakteristikkene.

Søker har også benyttet regresjonsanalyse basert på SHIFT-data for å estimere lengde på sykehusopphold. Hver sykehusinnleggelse estimeres til rundt 12 dagers opphold.

I følge søker er gjennomsnittlig sykehusinnleggelse i Norsk pasientregister for hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk (DRG 127) 5,9 dager. Søker har undersøkt med en norsk spesialist

(ikke referert) som estimerer at 70 % av pasientene blir re-hospitalisert de første to år etter en sykehusinnleggelse. Videre estimerer vedkommende at 30 % vil rammes av en tredje innleggelse og 20 % av en fjerde innleggelse. Ved å legge til reinnleggelserne beregner søker at gjennomsnittlig lengde på sykehusopphold per pasient er 5,9 dager * (1+0,7+0,3+0,2) som blir 12,98 dager. Ifølge søker tilsvarer det omtrent dataene i SHIFT-studien.

3.1.5.1 Livskvalitet

Søker har benyttet en mixed regresjonsanalyse basert på SHIFT-data for å estimere livskvalitetsvekter for de fire NYHA-klassene. Livskvalitetsvektene er kontrollert for om pasientene har vært på sykehus i løpet av de siste 90 dagene.

Tabell 3: Livskvalitetsvekter for NYHA-klasser

NYHA-klasse	Livskvalitetsvekter
1	0,8338
2	0,7558
3	0,6513
4	0,4164

3.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader

Pasientene i SHIFT-studien fikk et variert utvalg av ulike legemidler i behandlingen av sin hjertesvikt. Søker har beregnet legemiddelkostnader for standardbehandling ved å bruke andelen av pasientene som står på de ulike legemidlene fra SHIFT-studien og ganget dette med forventet legemiddelpris. For inklusjon i beregningen må minst 10 % av pasientene i SHIFT-studien behandles med det respektive legemiddelet.

Prisene er hentet fra Felleskatalogen. Beregning av månedlig kostnad for standardbehandling er oppsummert i tabellen under:

Tabell 4: Beregning av månedlig kostnad (eks mva) for standardbehandling

Legemiddeltipe	Mest foreskrevne legemiddel	Andel	Pris per mg	Totale kost per måned
Ace inhibitors	Lisinopril/Ramipril/Enalapril	79 %	0,066	4,9
Angiotensin receptor blockers	Candesartan/Valsartan	14 %	0,108	5,8
Aldosterone	Spirolactone 25mg	61 %	0,043	38,8
Digitalis	Digoxin 0.25mg	31 %	6,716	0,9
Loop diuretics	Furix Retard 30mg	84 %	0,039	80,1

Beta blockers	Metoprolol Depot 25mg§	89 %	0,025	1,0
Statins	Simvastatin 20mg	33 %	0,053	12,9
Antiarrhythmics	Amiodarone	9 %	0,015	18,5
Anticoagulants	Clopidogrel 75mg	14 %	0,057	22,2
Anticoagulants	Acenococumarol	Not used in Norw.	0	0,0
Nitrates	Sorbangil 5mg	20 %	0,095	31,1
Anti-ischaemic	Triemtazidine	Not used in Norw.	0	0,0
Total				216,4

I Legemiddelverkets prisdatabase er prisen på en pakning med 56 tabletter ivabradin 516,20 kroner. Trukket fra mva. blir prisen 412,96 kroner. Med to tabletter daglig og 13 pakker årlig blir dette en kostnad per syklus (måned) på 447,13 kroner.

Kostnad ved sykehusinnleggelser

Pasientene i SHIFT-studien ble lagt inn på fire forskjellige helseinstitusjoner for behandling av hjertesvikt: akuttmottak, medisinsk enhet, kardiologisk enhet og rehabilitering. Søker har benyttet følgende ISF-satser:

Helseinstitusjon	DRG-kode	Beskrivelse	Kostnad
Akuttmottak (ICU)	462A	Rehabilitering, kompleks	5917
Medisinsk enhet (general)	462B	Rehabilitering, vanlig	4734
Kardiologisk enhet	462A	Rehabilitering, kompleks	5917
Rehabilitering	462B	Sekundær vekt for rehabilitering	4734

DRG-kostnadene er ganget med beregnet antall liggedøgn fra SHIFT-studien (se avsnitt 3.1.5).

Kostnader ved oppfølging av pasienten.

Søker har hentet årlige kostnader til oppfølging av pasient fra Kunnskapssenterets NorCad-rapport (2008) side 62[10]. Månedlige kostnader til oppfølging av hjertesviktpasienter er beregnet på følgende måte:

Antall hendelser	DRG vekt	Kostnader	Kilde		
0,5	DRG 127	Hjertesvikt & icke-traumatisk sjokk	1,168	23037	ISF 2013 / NorCad 2008
2	DRG 905	905D: Poliklinisk konsultasjon vedr hjertesvikt	0,039	3077	ISF 2013 / NorCad 2008
3	GP visits	Konsultasjon hos allmennpraktiserende	142	426	

		lege			Normaltariffen 2013 / NorCad 2008
3	GP lab tests	701a+701c; Prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium.		207	Normaltariffen 2013 / NorCad 2008
Total kostnad per måned:				2229	

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Behandling med ivabradin kan i følge modellen forlenge livet med i gjennomsnitt om lag 18,5 uker. Leveårsgevinsten kommer hovedsakelig fra bedre effekt på HF-relaterte dødsfall og i mindre grad av CV-relaterte dødsfall. I tillegg vil behandling med ivabradin bedre pasientenes livskvalitet fordi pasientene skifter til lavere NYHA-klasser og oppholder seg lenger i de lavere NYHA-klassene.

Merkostnadene forbundet med ivabradin- behandling er relativt beskjedne og blir oppveid av reduserte kostnader ved sykehusinnleggelser. Ressursbesparelser ved sykehusinnleggelser utgjør en viktig effektforskjell mellom standardbehandling og ivabradin-behandling i SHIFT-studien.

Søker har beregnet en inkrementell merkostnad per vunne QALY (IKER) på 67 309 kr for hele populasjonen. Leveårsgevinst, livskvalitetsgevinst og kostnader er oppsummert i tabellen under.

Tabell 5: IKER for en gjennomsnittspasient i livstidsperspektiv beregnet av søker

	Kostnader (NOK)	Vunne Leveår	QALYs	Inkrementelle Kostnader per vunne leveår	Inkrementelle Kostnader per vunne QALY
Inkrementelle verdier av ivarbradinbehandling	20 035	0,358	0,298	56 013	67 309

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har gjennomført en rekke scenario- og sensitivitetsanalyser.

Scenarionalyser

Modellen åpner for å bruke andre følgende datakilder for å ekstrapolere data etter SHIFT-studiens slutt på 29 måneder:

- CARE-HF: CARE-HF var en RCT på pasienter i NYHA-klasse III og IV og er i følge søker den lengste oppfølgingsfølgingsstudien på pasienter med hjertesvikt. Pasientene i CARE-HF var derfor i en gjennomsnittlig dårligere tilstand enn pasientene i SHIFT-studien.
- Vest- Australsk populasjon: Fem års dødelighetsrater hentet fra Vest-Australias sykehusmorbiditet fra 1990 til 2005 [11]. Dødelighetsratene er beregnet om til månedlige sannsynligheter for kardiovaskulær død.

Ved å benytte CARE-HF-data reduseres IKER med i underkant av 10 000 kr per vunne QALY, mens ved å bruke data fra Vest-Australia øker IKER med om lag 4000 kr per vunne QALY. Disse marginale endringene ved bruk av ekstern data styrker i følge søker validiteten av metoden for ekstrapolering fra SHIFT-studien.

Søker har også beregnet en IKER for pasienter over 75 år til 41 927 kroner per vunne QALY.

Sensitivitetsanalyser

I følge søkers sensitivitetsanalyser synes følgende variable å være de viktigste for IKER-beregningen: sannsynligheter for sykehusinnleggelser, lengde på sykehusopphold, sannsynlighet for endret NYHA-klasse og livskvalitetsvekter.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Det var kun 14 pasienter av 6558 pasienter i SHIFT-studien som var norske. Hoveddelene av pasientpopulasjonen i SHIFT var fra Øst-Europa, Asia og Sør-Amerika. Dette gir usikkerhet i overførbarheten av endepunktene fra studien til norske forhold. Dette gjelder spesielt:

- Behandlingspraksis ved hjertesvikt
- Pasientenes alder
- Innleggelser på sykehus
- Lengde på sykehusfravær

Norsk behandlingspraksis

Søker viser til Norsk hjertesviktregister og forklarer at det er en høyere bruksgrad av betablokkere og ACE-inhibitorer hos norske pasienter enn i SHIFT-studien. I tillegg er det få pasienter som blir optimalt behandlet med betablokkere i SHIFT-studien. Pasienter som er bedre behandlet med betablokkere vil ikke ha ytterligere effekt av ivabradinbehandling, jf. tabell 2 i kapittel 2.2.1.

Pasientenes alder

Pasientene i SHIFT-studien hadde en gjennomsnittsalder på 60,4 år, mens ifølge søknaden er gjennomsnittsalder i Norge 73,7 år, hentet fra Norsk Hjertesviktregister[6]. Det kan diskuteres hvorvidt norske gjennomsnittlige pasienter på rundt 74 år er sammenfaller med populasjonen som er tiltenkt behandling med ivabradin. Vi mener likevel at med en oppjustering av alder

fra 60 år til 74 år vil modellen passe bedre med den norske pasientpopulasjonen med hjertesvikt.

Subgruppeanalyser fra SHIFT-studien med hensyn til alder viser at behandling med ivabradin for eldre pasienter har en lavere behandlingsgevinst enn yngre subgrupper, se kap. 2.2.1. Dette taler for usikkerhet rundt overførbarhet av effektresultatene til den norske eldre populasjonen. Søker har beregnet en egen IKER på pasienter over 75 år i scenarioanalyse, men antok tilsvarende effekt for den eldre populasjonen som ved MT-populasjonen.

Oppjustering av alder vil også påvirke modellen ved at flere pasienter vil nå en naturlig død. Dette innebærer at det totalt i modellen blir færre år pasientene som får utbytte av mereffekten av ivabradin, samtidig som det blir lavere totale kostnader.

Søker har benyttet mortalitetstabeller for naturlig død fra engelske data. Med disse mortalitetsdataene var det fortsatt flere pasienter som levde i en alder av 105 år. Det kunne derfor virke som at de engelske dataene var optimistiske med hensyn til pasientenes totale livstid. Vi har lagt inn mortalitetsdata fra Fredrik Arnebergs masteroppgave [12] som beregnet mortalitetssannsynligheter basert på SSBs dødelighetstabeller[13]. Dette fører til at flere pasienter lever lenger, men også at sannsynlighetene for å dø en naturlig død øker raskere etter fylte 75 år. Dette øker kostnader og helseeffekt i begge behandlingsarmer, men resulterer kun i en marginal endring av IKER.

I følge ivabradins SPC skal en lavere startdose på 2,5 mg vurderes for pasienter over 75 år. Dette innebærer at en stor del av den norske populasjonen bør vurderes å starte på en dose på 2,5 mg for så å opptitreres dersom nødvendig. Det finnes ingen pakninger med denne styrken, så det innebærer at eldre pasienter må dele en 5 mg tablett. Dette halverer legemiddelkostnaden for en del av populasjonen. I kap. 3.5 *Legemiddelverkets egne beregninger* har vi ikke tatt hensyn til dette grunnet mangel på relevant dokumentasjon vedrørende utstrekningen av denne doseringen og etterfølgende opptitrering. Se også kap. 2.2.1 og kap. 3.1.3 for hhv. Legemiddelverkets og refusjonssøkers diskusjon av startdose på 2,5 mg.

3.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant og hensiktsmessig i all hovedsak.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

NYHA-fordeling

Basert på data fra SHIFT-studien har søker modellert en flyt av pasienter fra klassene III og IV mot klassene I og II. Det finnes ingen data for fordeling av NYHA-klasse utover studieperioden på 29 måneder. Søker har fremskrevet dataene fra SHIFT-studien ved en «generalised order logistic regression». Ved denne framskrivningen øker andelen pasienter i NYHA-klassene I og II over hele analyseperioden i et livslangt perspektiv.

Søker forklarer samtidig at det ikke forventes at pasientene blir bedre over lengre perioder, og har derfor modellert et alternativt scenario der fordelingen på NYHA-klasser forblir lik fordelingen ved studieslutt etter 29 måneder.

Begge de to scenarioene skissert av søker forutsetter at pasientene forblir stabile gjennom hele sitt liv, og med andre ord tar de ikke hensyn til økt risiko når pasientene eldes. Av Steinar Madsen [8] beskrives kronisk hjertesvikt som en progressiv kronisk tilstand som gradvis vil forverres over tid, selv med optimal medisinsk behandling.

Konsekvensene av å endre NYHA-fordeling vil likevel ha marginal påvirkning på effektresultatene i modellen. Dette er fordi en gradvis forverring av helsetilstander gjelder i begge behandlingsarmer, samtidig som at NYHA-fordelingen ikke påvirker risiko for innleggelse eller død. I kap. 3.5 benytter vi det mest konservative scenarioet modellen tillater, som er at pasientene holder seg i samme NYHA-klasse som ved SHIFT-studiens slutt frem til sin død. Legemiddelverket vil påpeke at dette sannsynligvis er for optimistisk fra et klinisk perspektiv, men det anses akseptabelt i denne sammenheng fordi antakelsen brukes i begge modellarmer.

3.4.4 *Kostnadsdata*

Kostnader ved sykehusopphold

De forskjellige landene som var inkludert i SHIFT-studien vil ha ulik praksis for innleggelse på sykehus. Det gir usikkerhet i overføring av effektparameteren til norske forhold.

Hver innleggelse i SHIFT-studien var i gjennomsnitt 11,7 dager, fordelt på akuttenehet, generell sykehusbehandling, besøk hos kardiolog og rehabilitering. I følge søker er gjennomsnittlig innleggelse i Norge 5,9 dager for DRG 127[6]. Søker har argumentert for at de fleste får reinnleggelser og beregnet at hver pasient gjennomsnittlig ligger 13 dager på sykehus. Dette er ikke det samme som at hver innleggelse er på 13 dager. Modellen teller kostnader per innleggelse og ikke per pasient.

Søker har ikke brukt DRG 127, hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk, for å beregne kostnadene ved en sykehusinnleggelse, men DRG 462 a og b, kompleks rehabilitering. DRG 462 er brukt som kostnadsoverslag per dag og ganget opp med antall respektive dager tilbrakt i de fire enhetene. DRG-metodikken baserer seg på gjennomsnittlige kostnader ved behandlinger. Alle kostnader, inkludert antall liggedøgn, er omfattet i DRG-vekten. Det blir derfor ikke riktig å gange hver kostnad beregnet fra DRG-vekt med antall døgnopphold på sykehus, da disse allerede er inkludert i DRG-vekten. Etter Legemiddelverkets vurdering gir DRG 127 et bedre kostnadsoverslag for hele sykehusbehandlingen. I vårt scenario har vi derfor behandlet alle innleggelser til enkelthendelser med kostnad tilsvarende DRG 127[14], se kap. 3.5. Kunnskapscenterets rapport NorCad 2008 benytter samme DRG-kode for kostnadsoverslag av hjertesviktbehandling [10].

Oppfølgingskostnader

Søker har benyttet NorCad 2008 for overslag av årlige kostnader for behandling av hjertesviktpasienter og delt denne på 12 for månedlige kostnader. Beregningen i NorCad-rapporten inneholder imidlertid et estimat over sykehusbehandling, ved DRG 127. Vi vurderer at innleggelse på sykehus ikke er vanlig oppfølgingskostnad, men at søker dobbeltteller innleggelser da de allerede er tatt hensyn til i modellen. Ved å fjerne kostnad for DRG 127 blir månedlig oppfølgingskostnad redusert fra 2229 kroner til 378 kroner.

3.4.5 Resultater av analysen

Søker konkluderer med at ivabradin er kostnadseffektivt sammenliknet med placebo for pasienter med kronisk hjertesvikt og som ikke er optimalt behandlet med betablokkere. Det er knyttet usikkerhet til flere av variablene i søkers modellanalyser. Denne usikkerheten er belyst av søker ved sensitivitets- og scenarioanalyser. Legemiddelverket har vurdert at flere av variablene ikke er direkte overførbare til norske forhold. Vi har derfor laget et eget scenario i kap. 3.5.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har søker i hovedsak gjort relevante sensitivitets- og scenarioanalyser. Alle sensitivitetsberegningene viser at inkrementelle kostnader per vunne QALY er robust for endringer i de viktigste parameterne.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

På bakgrunn av overnevnte innvendinger mot refusjonssøkers innsendte analyse har vi endret følgende av søkers forutsetninger:

Gjennomsnittsalder:

Vi har endret alder i modellen fra rundt 60 år til 74 år[6]. Det innebærer en kortere behandlingstid fra pasientene får behandling til de dør av en naturlig død og således en kortere periode å dra nytte av behandling med ivabradin. Det resulterer i lavere behandlingsgevinst for populasjonen, men også lavere kostnader. Alt i alt reduserer dette IKER.

Mortalitetsdata som ikke er CV-relatert:

Vi har hentet mortalitetsdata fra Fredrik Arnebergs masteroppgave[12] som beregnet mortalitetssannsynligheter med data fra SSB[13]. Dataene viser lavere sannsynlighet for å dø før fylte 75 år og høyere sannsynlighet for å dø etter fylte 75 år. Dette medfører en marginal endring av IKER.

Kostnader sykehusinnleggelser:

Vi har endret alle sykehusinnleggelser til enkelthendelser og relatert hver enkelthendelse til kostnadsdata ved DRG 127, hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk. I følge søker er gjennomsnittlig antall liggedøgn for DRG 127 5,9 dager. Dette er under halvparten av antall dager søker har benyttet. Ved ISF 2013 er DRG 127 på 46 074 kroner[14]. Dette tilsvarer kostnad per døgn på om lag 7 800 kroner, som er noe høyere enn døgnkostnaden benyttet av søker. Totalt øker det IKER med omtrent 35 000 kroner per vunne QALY.

Kostnader oppfølgingskostnader:

Vi har redusert oppfølgingskostnad per månedlige syklus fra 2229 kroner til 378 kroner, som tilsvarer månedlig andel av tre årlige besøk hos allmennlege pluss lab-tester samt to årlige polikliniske konsultasjoner. Dette reduserer IKER med om lag 25 000 kroner per vunne QALY. Bakgrunnen for dette er at oppfølgingskostnadene reduseres mest for ivabradin-armen, da det er en større populasjon i denne armen.

Resultatene i et scenario der *alle* endringene over er gjort samtidig, er oppsummert i tabell 6. Totalt utgjør endringene liten effekt på beregningen av kostnad per vunne leveår, med en netto økning på om lag 12 000 kroner. Til sammenligning med søkers scenario i Tabell 5 i kap. 3.2.1 er mereffekten av ivabradin redusert betydelig. I vårt scenario er forventet vunne leveår redusert fra ca. 19,5 uker til ca. 13 uker. Hovedårsaken til dette er at vi har benyttet en eldre populasjon, slik at det er mindre total tid for helsegevinst av behandlingen. Samtidig veies dette opp av lavere totale kostnader. Beregningene er deterministiske.

Tabell 6: IKER for en gjennomsnittspasient i livstidsperspektiv beregnet av Legemiddelverket

	Kostnader (NOK)	Vunne Leveår	QALYs	Inkrementelle Kostnader per vunne leveår	Inkrementelle Kostnader per vunne QALY
Inkrementelle verdier av ivarbradinbehandling	15 162	0,249	0,191	60 947	79 260

3.5.1 Beregning av alvorlighetsgrad

Vi har benyttet en kvantitativ metode for å beregne en alvorlighetsgrad av den aktuelle populasjonen med kronisk hjertesvikt. Dette kommer i tillegg til den kvalitative tilnærmingen i vurderingen om sykdommen tilfredsstillende alvorlighetskriteriet.

Beregningene tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap (APT)* og *relativt prognosetap (RPT)*.

- APT: faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden
- RPT: 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, dvs. med komparatorbehandling. 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) [15] og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå [13]. Dataene er sammenkoblet i masteroppgave av Fredrik Arneberg [12].

Gjennomsnittsalder er satt til 74 år. Gjenværende livskvalitetsjusterte leveår (QALE) for en 74-åring tilsvarende om lag 8,7 år.

Prognose med komparatorbehandling i søkers modell er beregnet til 3,1 QALYs. Vi har måttet skalere QALY-verdiene i søkers modell for å kunne sammenligne med de svenske livskvalitetsdataene. Dette skyldes at QALY-vekten for en person NYHA-klasse I er 0,8338, mens QALY-vekten for en gjennomsnittlig person med alder 74 i de svenske livskvalitetsdataene er lavere; 0,77. Beregningen av absolutt- og relativt prognosetap er oppsummert i tabell 7. Beregningene er avrundet til nærmeste hele QALY.

Tabell 7 Alvorlighetsgrad	
Forventet QALE for en 74-åring i svenske livskvalitetsdata	9
Forventet prognose (justert med faktoren 0,877/0,8338) med dagens standardbehandling.	3
Antall mistede QALYs ved sykdom (Absolutt prognosetap)	6
Mistet i prosent pga. sykdom (relativt prognosetap)	67%

Beregningene over er usikre, men indikerer at kronisk hjertesvikt for de aktuelle pasientene er alvorlig med dagens standardbehandling.

3.6 Oppsummering

Beregninger basert på foreliggende dokumentasjon tyder på at behandling med ivabradin sannsynligvis er kostnadseffektiv sammenliknet med placebo for pasienter med kronisk hjertesvikt og som ikke er optimalt behandlet med betablokkere.

Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av ivabradin står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling og derfor tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht kostnadseffektivitetseffektivitet tilfredsstillende.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Kronisk 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 tilstanden og prognosen.

SHIFT-studien viste en klinisk og statistisk signifikant relativ risikoreduksjon på 24 % i tallene for det primære sammensatte endepunktet med hensyn til kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt i gruppen som omfattes av ivabradins godkjente indikasjon (puls ≥ 75 slag/minutt). Resultatene på det primære endepunktet drives hovedsakelig av en reduksjon i sykehusinnleggelser for forverring av hjertesvikt. Det var dessuten en moderat, men signifikant forbedring i NYHA-klasse i ivabradin-armen sammenliknet med i placebo-armen (28 % mot 24 % økte minst en klasse)

Alderen i SHIFT er lavere enn det norske gjennomsnittet, og det er trolig en andel av de norske pasientene som vil begynne på en lavere dose, men individuell dosetitrering og en robust behandlingseffekt på tvers av subgrupper i studien gjør det plausibelt at resultatene

likevel er overførbare til norske forhold. Da betablokkerinntaket i studien var lavere enn hva vi vil forvente i en tilsvarende norsk populasjon er de imidlertid kun overførbare til pasienter som ikke tolererer full dose betablokkerer eller der betablokkere er kontraindisert. Dersom norske pasienter, sett bort fra betablokkere, er bedre behandlet enn i SHIFT-studien kan fordelene sammenlignet med komparatorarmen være mindre enn resultatene i studien tilsier. Samtidig vil dette trolig bety at en mindre andel av de norske pasientene er kandidater for ivabradin.

Usikkerheten er belyst i sensitivitetsanalyser og scenarionalyser. Legemiddelverket vurderer at det på tross av store forskjeller i gjennomsnittspopulasjonen i Norge og populasjonen i SHIFT-studien er sannsynlighetsovervekt for at kostnadene ved behandling med ivabradin er rimelige i forhold til behandlingmessig verdi. Merkostnadene ved ivabradin-behandling veies i hovedsak opp av færre sykehusinnleggelser og redusert ressursbruk.

En forutsetning for kostnadseffektiviteten er imidlertid at pasientene fra før er optimalt behandlet med betablokker (BB). Dersom behandling med ivabradin tar fokuset vekk fra optimal BB-bruk vil IKER kunne øke. Det samme gjelder ved utglidning til ivabradins andre godkjente indikasjon, angina. Koronarsykdom er årsak til utvikling av hjertesvikt hos en stor del av pasientene [1].

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det finnes ingen eksakte data for antall pasienter med kronisk hjertesvikt som er berettiget behandling med ivabradin i henhold til indikasjon. Søker antar at det er om lag 100 000 pasienter med hjertesvikt i Norge. Basert på et intervju med hjertespesialist Lars Gullestad har søker beregnet at 1200 pasienter i Norge kan benytte ivabradin i henhold til indikasjon. Denne beregningen er oppsummert i tabellen under:

Tabell 8

Assumption	# patients	Source
HF patients in Norway (prevalence 1-3%)	100 000	Dr. Lars Gullestad
50% with left ventricular dysfunction (EF<40%)	50 000	Dr. Lars Gullestad
65% in sinus rythm	32 500	Dr. Lars Gullestad
90% are in NYHA class II-IV	29 250	Dr. Lars Gullestad
18% have fulfilled criteria (>75bpm with EF<35%)	5 265	Danish survey (not published as such data are not available)
20%-25% end up in hospital	1 185	Data from Denmark, (hjerteforeningen, not available in Norway)
HF population eligible for Procoralan (rounded to hundreds)	1 200	

Kilde: Søknad

Søker antar at pasienter som vil behandles med ivabradin, vil øke i årene 2014-2018 gitt forhåndsgodkjent refusjon. Salgsveksten er basert på erfaring fra salg i Sverige og Danmark. Budsjettvirkninger er oppsummert i tabellen under.

Tabell 9: Budsjettvirkninger

Pris ivabradin	Kr 516,20				
Antall pakker per år	13				
Totalt antall pasienter berettighet ivabradinbruk	1200				
	2 014	2015	2016	2017	2018
Årskostnad ivabradin per bruker	kr 6 711	kr 6 711	kr 6 711	kr 6 711	kr 6 711
Andel pasienter som vil ta i bruk ivabradin	2 %	5 %	10 %	20 %	40 %
Antall pasienter per år	24	60	120	240	480
Totale kostnader	kr 161 054	kr 402 636	kr 805 272	kr 1 610 544	kr 3 221 088
Fratrekk egenandel	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
Budsjettkonsekvenser folketrygden	kr 144 949	kr 362 372	kr 724 745	kr 1 449 490	kr 2 898 979

Gitt søkers overordnede forutsetninger vil de totale budsjettvirkningene ikke overstige bagatellgrensen.

Legemiddelverket vil påpeke at salget av ivabradin kan bli større ved eventuelle endringer i European Cardiology Guidelines. At befolkningen stadig blir eldre vil også trolig bidra til en økende hjertesviktpopulasjon over de neste årene. Søker har imidlertid ikke trukket fra individuell refusjon. Fratrekk av individuell refusjon vil redusere eventuelle budsjettvirkninger på Folketrygdens budsjett.

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlighetsovervekt for at Folketrygdens budsjettvirkninger ikke overskrider bagatellgrensen. Det tas forbehold om at pasientene er optimalt behandlet i bunnen, og at utglidning til anginaindikasjonen ikke forekommer.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med ivabradin (Procoralan) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 24-09-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Rita Hvalbye
Einar Andreassen
Saksbehandlere

REFERANSER

1. Aarønaes, M., et al., *Kronisk hjertesvikt – etiologi og diagnostikk*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2007. **127**: p. 171-173.
2. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(8): p. 803-69.
3. *Norsk legemiddelhåndbok, T8.6.1 Kronisk hjertesvikt*. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/12580/?ids=12581#i12581>.
4. Legemiddelverk, S., *Preparatomtale Procoralan*.
5. Swedberg, K., et al., *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2010. **376**(9744): p. 875-85.
6. *Norsk hjertesviktregister*. Available from: <http://www.kvalitetsregistre.no/norsk-hjertesviktregister/>.
7. Tavazzi, L., et al., *Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study*. Eur J Heart Fail, 2013. **15**(11): p. 1296-303.
8. Madsen, S., *Intervju*, 2014.
9. 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.
10. Wisløff, T., et al., *Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions*, in *Rapport fra Kunnskapscenteret nr 23 - 20082008*, Kunnskapscenteret. p. 62.
11. Teng, T.H., et al., *Heart failure: incidence, case fatality, and hospitalization rates in Western Australia between 1990 and 2005*. Circ Heart Fail., 2010. **3**(2): p. 236-43. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.879239. Epub 2010 Jan 13.
12. 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-Arneberg.pdf?sequence=1>.
13. SSB. *Dødelighetstabeller, 2010*. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
14. Helsedirektoratet, *Regelverk Innsatsstyrt Finansiering (ISF)*. 2014.
15. Burström, K. and C. Rehnberg. *Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002*. 2006; Available from: <http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4>

[sorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf.](#)