

## Läkemedelsrådet



Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 16-04-12

Uppdaterat 17-09-14

Riktlinjerna giltiga t o m 18-12-31

## Regionala riktlinjer för Entresto vid kronisk hjärtsvikt i Region Skåne

### Rekommendation om plats i terapin

Under införandefasen och i avvaktan på ytterligare dokumentation avseende klinisk effekt och säkerhet kan förskrivning av Entresto övervägas till:

Patienter med kronisk hjärtsvikt NYHA-klass II-IV (i första hand NYHA-klass III) med ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  och med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling. Optimering av patientens basbehandling med ACE-hämmare/ARB, betablockerare och mineralokortikoidreceptorantagonist och utifrån individens förutsättningar bör vara genomförd liksom CRT (sviktpacemaker), vid tydlig indikation för det senare.

### Bakgrund och klinisk effekt

Entresto (fast saltkombination av neprilysinhämmaren sakubitril och angiotensin-IIreceptorblockeraren valsartan) är ett nyregistrerat preparat med indikationen kronisk symptomatisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion.

Kronisk hjärtsvikt är ett relativt vanligt tillstånd av olika men ofta hög svårighetsgrad. Fler än 20 000 skånska patienter beräknas ha symptomgivande hjärtsvikt. Hur stor andel av dessa patienter som kan bli aktuella för behandling med Entresto är oklart.

Dokumentation för Entresto vid hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion finns från en fas IIIstudie, Paradigm-HF (McMurray et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, N Engl J Med 2014. 371: 993-1004). Studien genomfördes på drygt 8 400 patienter med hjärtsvikt, NYHA-klass II-IV. Sakubitril/valsartan jämfördes med enalapril i tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling.

[www.skane.se/lakemedel](http://www.skane.se/lakemedel)

Fastställt 2016-04-12

Uppdaterat 2017-09-14

Giltigt t o m 2018-12-31

Det primära effektmåttet var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning p.g.a. försämrad hjärtsvikt. Studien bröts i förtid efter 27 månaders uppföljning i median. Behandling med Entresto var vid studiens slut förenad med en absolut riskreduktion med 4,7 % avseende det primära effektmåttet. Den relativa riskreduktionen uppgick till 20 % för det primära effektmåttets båda delkomponenter. Det sågs en absolut riskreduktion på 2,8 % för totalmortalitet. Behandling med Entresto var förenad med en ökad risk för hypotension och angioneurotiskt ödem och en lägre risk för njursvikt, hyperkalemi och hosta jämfört med enalapril.

Det finns några osäkerheter kring studieresultatets generaliserbarhet eftersom patienter med intolerans för läkemedlet sorterades bort redan i en "run in"-fas. Patienterna hade en relativt låg ålder (medel 64 år), cirka 70 % av patienterna tillhörde NYHA-klass II, färre än 25 % tillhörde klass III och färre än 1 % klass IV. I studien ingick inte ARB/ACE-hämmar-behandlingsnaiva patienter och övrig bakgrundsbehandling vid hjärtsvikt var inte optimerad enligt dagens accepterade riktlinjer och rekommendationer. Endast ca hälften av patienterna behandlades med MRA och ett fåtal med CRT/ICD.

Långtidsstudier med Entresto saknas. Teoretiskt kan det finnas en ökad risk för Alzheimers sjukdom och makuladegeneration på grund av neprilysinhämningen orsakad av sakubitril.

Behandlingskostnaden per patient är avsevärt mycket högre för Entresto än för generisk ACEhämmare.

Entresto är föremål för ett nationellt ordnat införande med ett gemensamt införandeprotokoll.

### **Indikationer och hälsoekonomi**

Indikation för Entresto är behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

TLV har beslutat att Entresto ingår i läkemedelsförmånerna från och med 2016-04-01.

Begränsningar: Subventioneras endast för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

Inom ramen för TLV:s utveckling av den värdebaserade prissättningen och landstingens gemensamma arbete med ordnat införande av nya läkemedel har trepartsöverläggningar genomförts mellan TLV, Novartis och landstingen. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse om riskdelning mellan Novartis och landstingen för delar av de läkemedelskostnader som kan uppstå vid behandling med Entresto (baseras på det patientantal som behandlas). Sidoöverenskommelsen är en förutsättning för gällande subvention.

[www.skane.se/lakemedel](http://www.skane.se/lakemedel)

Fastställt 2016-04-12

Uppdaterat 2017-09-14

Giltigt t o m 2018-12-31

TLV-beslut Entresto:

[http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2016/bes160331\\_entresto.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/bes160331_entresto.pdf) Underlag

för TLV-beslut Entresto:

[http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2016/bes160331\\_entresto\\_underlag.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/bes160331_entresto_underlag.pdf)

### **Koppling till nationella riktlinjer**

Entresto är föremål för ett nationellt ordnat införande med ett gemensamt införandeprotokoll inklusive rekommendation från NT-rådet.

Regionala riktlinjer är framtagna i linje med det nationella införande protokollet och NT-rådets rekommendation.

Nationellt införandeprotokoll och NT-rådets rekommendation

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/Sakubitril-valsartan-Entresto/>

### **Aktuella förskrivare**

Behandlingen ska i nuläget initieras och följas upp av internmedicinare eller kardiolog kopplad till hjärtsviktsmottagning för att möjliggöra tät uppföljning och kontroll av patienten.

### **Aktuell patientpopulation**

Under införandefasen och i avvaktan på ytterligare dokumentation avseende klinisk effekt och säkerhet kan förskrivning övervägas till:

- Patienter med kronisk hjärtsvikt NYHA-klass II-IV (i första hand NYHA-klass III) med LVEF  $\leq$  35% med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver optimerad och individualiserad basbehandling.

Basbehandling innebär:

- o Maximalt tolererad dos av ACE-hämmare/ARB bör vara uppnådd före byte till Entresto.
  - o Individuellt anpassad dos betablockerare. o MRA har provats eller övervägts.
  - o Vid behov diuretika.
- Patienter med tydlig indikation för CRT (sviktpacemaker) bör ha erhållit detta före behandling med Entresto.

Ny eko-undersökning (hjärtultraljud) bör göras innan behandling med Entresto påbörjas, såvida inte EF sedan tidigare är stabilt låg trots en optimerad behandling med farmaka och CRT.

I Paradigm-HF studien tillhörde den stora majoriteten av patienterna NYHA-klass II, men i avsaknad av långtidsstudier och den teoretiska risken för potentiellt allvarliga biverkningar, bör Entresto under införandefasen i första hand förskrivas till patienter i NYHA-klass III.

[www.skane.se/lakemedel](http://www.skane.se/lakemedel)

Fastställt 2016-04-12

Uppdaterat 2017-09-14

Giltigt t o m 2018-12-31

Dokumentation för behandling av patienter i NYHA-klass IV är mycket begränsad och otillräcklig för en generell behandlingsrekommendation.

### **Dosering**

För att minska risken för angioödem vid byte från ACE-hämmare, får Entresto påbörjas tidigast 36 timmar efter att behandlingen med ACE-hämmare avslutats. Samtidig behandling med ACEhämmare är kontraindicerad.

Rekommenderad startdos av Entresto är normalt en tablett 49 mg/51 mg två gånger dagligen. Dosen bör fördubblas varannan till var fjärde vecka till måldosen en tablett 97 mg/103 mg två gånger dagligen.

Behandlingen ska inte påbörjas hos patienter med serum-kalium  $> 5,4$  mmol/l eller med SBP (systoliskt blodtryck)  $< 100$  mmHg. En startdos på 24 mg/26 mg två gånger dagligen bör övervägas för patienter med SBP  $\geq 100$  till 110 mmHg.

### **Nedsatt njurfunktion**

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Eftersom det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bör Entresto användas med försiktighet. En startdos om 24 mg/26 mg två gånger dagligen rekommenderas.

En startdos på 24 mg/26 mg två gånger dagligen bör även övervägas hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Det finns ingen erfarenhet från patienter med terminal njursjukdom. Användning av Entresto rekommenderas därför inte till denna grupp.

### **Monitorering**

Behandlingen bör monitoreras enligt samma principer som vid förskrivning av ARB/ACE-hämmare med regelbundna kontroller av patienternas njurfunktion och P-kalium.

Nepriylsinhämning minskar eliminationen av P-BNP. Av den anledningen är inte BNP en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med Entresto eftersom BNP är ett nepriylsinsubstrat. Den hormonellt inaktiva delen NT-proBNP är inte ett nepriylsinsubstrat och är därför en lämpligare biomarkör.

[www.skane.se/lakemedel](http://www.skane.se/lakemedel)

Fastställt 2016-04-12

Uppdaterat 2017-09-14

Giltigt t o m 2018-12-31

## Kostnader

Substans	Produkt	Listpris/förpackning, (SEK)	Förpackning
sakubitril/valsartan	Entresto	653,15	24/26 mg 28 tabletter
sakubitril/valsartan	Entresto	3687,65	49/51 mg 168 tabletter
sakubitril/valsartan	Entresto	3687,65	97/103 mg 168 tabletter

Behandlingskostnaden per patient med måldos av Entresto (97 mg/103 mg x 2) är 44 kr/dag d.v.s. en avseende mycket högre summa än för behandling med generisk ACE-hämmare i måldos. Beräknad årskostnad ligger på cirka 16 000 kr/patient. En sidoöverenskommelse finns mellan företag och landsting.

## Uppföljning

Patienter som ordineras Entresto ska tillsvidare registreras i RiksSvikt. Registrering i kvalitetsregistret bör ske enligt dokument/mallar med fokus på att registrera NYHA-klass, basbehandlingen inkl CRT samt LVEF (vänsterkammarens ejektionsfraktion) vid behandlingsstart. Uppföljning sker nationellt och regionalt genom:

- Socialstyrelsens hälsodataregister som läkemedelsregistret och patientregistret
- Försäljningsstatistik via statistiksystemet Concise från eHälsomyndigheten
- Kvalitetsregistret RiksSvikt
- Läkemedelsverkets databas för biverkningar

Uppföljningen av förskrivningen kan kontinuerligt beskriva vilka patienter som behandlas och därmed följsamhet till nationella och regionala riktlinjer, medan uppföljning av klinisk effekt på sjukvårdskonsumtion, morbiditet och mortalitet tidigast kan ske efter några års förskrivning och med en betydande osäkerhet.

## Utbildningsbehov

Om förskrivningen av Entresto under införandefasen begränsas till kardiologer och specialister i internmedicin på hjärtsviktsmottagningar bedöms behovet av utbildningsinsatser beskedligt, men det är givetvis viktigt att riktlinjerna sprids och implementeras på berörda mottagningar och kliniker.

Kardiologer och medicinkliniker på sjukhusen besöks under våren 2016, informationsaktiviteter riktas även mot kardiologer verksamma enligt lagen om läkarvårdsersättning samt kvällsutbildning för berörd personal på ackrediterade hjärtsviktsmottagningar inom Hälsoval Skåne anordnas. Framöver erbjuds även förskrivare på övriga vårdcentraler utbildningstillfällen med tema hjärtsvikt.

[www.skane.se/lakemedel](http://www.skane.se/lakemedel)

Fastställt 2016-04-12

Uppdaterat 2017-09-14

Giltigt t o m 2018-12-31

## Författare

Dokumentet är utarbetat av en arbetsgrupp bestående av följande medlemmar:

- Ole Hansen, Överläkare Hjärtsvikt- och klaffsektionen, SUS Malmö
- Zoran Trivic, Bitr Överläkare Hjärtsvikt- och klaffsektionen, SUS Malmö
- Per Löfdahl, Specialistläkare kardiologi, Primärvården SUND
- Emil Pantev, Överläkare hjärtsjukdomar, Helsingborgs lasarett
- Per-Olof Svanquist, Överläkare kardiologi, Medicin kliniken CSK Kristianstad
- Per Berglund, Specialist i allmän medicin, Östra Läkargruppen Kristianstad
- Erasmus Bachus, Överläkare kardiolog, Medicinmottagningen Ystad lasarett
- Kristian Broms, Överläkare Specialist kardiologi, Trelleborgs lasarett
  
- Jolanta Wågström, Enheten för Läkemedelsstyrning

## Referenser och bilagor

- McMurray et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure (PARADIGM-HF), N Engl J Med 2014. 371: 993-1004
- [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2016/bes160331\\_entresto.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/bes160331_entresto.pdf)
- [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2016/bes160331\\_entresto\\_underlag.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/bes160331_entresto_underlag.pdf)
- [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Inforandeprotokoll-Entresto-vid-hjartsvikt-v2.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforandeprotokoll-Entresto-vid-hjartsvikt-v2.pdf)
- [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Sakubitrilvalsartan-Entresto-160407.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Sakubitrilvalsartan-Entresto-160407.pdf)
- Socialstyrelsen – nationella riktlinjer för hjärtsjukvård (2015)  
<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19925/2015-10-4.pdf> □  
Regionalt vårdprogram för kronisk hjärtsvikt:  
<http://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/medicinska-omraden/hjarta-och-karl/#11520>

[www.skane.se/lakemedel](http://www.skane.se/lakemedel)

Fastställt 2016-04-12

Uppdaterat 2017-09-14

Giltigt t o m 2018-12-31