

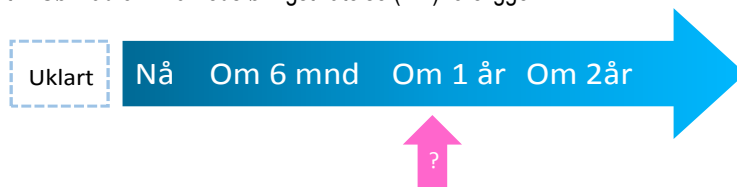


Sacubitril/valsartan (Entresto) til behandling av kronisk hjertesvikt

Legemiddel; Hjerter kar; Spesialisthelsetjenesten
sacubitril /valsartan / Entresto / LCZ696 ([Novartis](#))

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv: Søknad om markedsføringstillatelse (MT) foreligger



Metoden har foreløpig ikke (MT) i Europa, men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). I USA ble metoden godkjent av FDA i juli 2015.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.
- I april 2014 publiserte vi en lenke til en engelsk tidlig-vurdering (1) i MedNytt og vi har identifisert et relevant engelsk metodevarsel oppdatert i juli 2015 (2). Vi har ikke identifisert relevante systematiske oversikter eller økonomiske evalueringer.

Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter en fase III studie (NCT01035255) som ble publisert mai 2015 (3).

Registrerte og pågående studier

Flere fase II (ikke vist) og fase III studier er registrerte (se tabell under):

Intervensjon	Kontrollgruppe	Populasjon (antall deltagere)	Studienummer ¹	Forventet ferdig
sacubitril/valsartan	enalapril (ACE hemmer)	Pasienter med kronisk hjertesvikt NYHA II-IV; nedsatt ejeksjonsfraksjon < 35 %, Fase III (N= 8456)	PARADIGM-HF studien NCT01035255 ^{1,2}	Ferdig 2014, Publiserte resultater foreligger (3)
sacubitril/valsartan	enalapril (ACE hemmer)	Pasienter med kronisk hjertesvikt og nedsatt ejeksjonsfraksjon, studien utføres i Japan Fase III (N= 220)	NCT02468232 ^{1,2}	November 2018
sacubitril/valsartan	valsartan alene	Pasienter med hjertesvikt og preservert ejeksjonsfraksjon, Fase III (N= 4300)	NCT01920711 ^{1,2}	Mai 2019
sacubitril/valsartan	-	Pasienter som har fullført PARADIGM-HF studien, fase III sikkerhet (N= 4900)	NCT02226120 ^{1,3}	April 2017

¹ Studienummer ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ² Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT), ³ Studien er en enkelt-arms forlengelse av PARADIGM-HF studien, med hensikt å se på sikkerhet. ACE hemmer = angiotensin converting enzyme hemmer

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Sacubitril og valsartan er to blodtrykksreduserende midler. Valsartan blokkerer angiotensin II reseptor 1 (AT1), forårsaker økt eksresjon av natrium og vann via nyrene og dermed redusert blodvolum. Sacubitril hemmer enzymet neprilysin fra å degradere peptider som naturlig reduserer blodtrykket (natriuretiske peptider). Kombinasjonen omtales som «dual acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). Entresto (produsert og markedsført av [Novartis](#)) er en kombinasjonstablett bestående av de to preparatene. Den søkte indikasjonen er behandling av kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) hos voksne pasienter med systolisk dysfunksjon. Entresto er formulert som tabletter.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjertesvikt betegner tilstander der hjertet ikke klarer å pumpe tilstrekkelig mengde blod rundt i kroppen. Hjertesvikt er et stort folkehelseproblem forbundet med økt risiko for tidlig død, hyppige sykehusinnleggelser og dårlig livskvalitet. Hjertesvikt er ofte en progressiv sykdom preget av økende symptomer som fører til gjentatte sykehusinnleggelser og en betydelig større risiko for tidlig død. Forekomst av kronisk hjertesvikt i vestlige land (USA og Vest-Europa) er mellom 1-2 % med gradvis økning til 10 % og mer i befolkningen over 75 år. Forekomsten er stigende, dels på grunn av økende andel eldre i befolkningen og dels fordi dødeligheten av sykdommer som angina pectoris og hjerteinfarkt er redusert. Alvorlighetsgrad av hjertesvikt kan klassifiseres i fire kategorier (NYHA-klassifisering), hvorav NYHA IV er den mest alvorlige. Antall pasienter med alvorlig hjertesvikt i NYHA klasse IV er rundt 500 til 1000 i Norge. Vi kjenner ikke til hvor mange norske pasienter med kronisk hjertesvikt som kan være aktuelle for metoden.

Alvorlighetsgrad

Pasienter med alvorlig hjertesvikt har betydelig forringet livskvalitet og forkortet levetid. Ett års dødelighet for pasienter under 75 år i NYHA klasse IV er i nivået 30 til 40 %. Selv med dagens anbefalte retningslinjer er dødelighet og sykkelighet høy i pasientpopulasjonen. Det er et stort udekket behov for nye behandlingsformer som kan gi reduksjon i dødelighet, sykkelighet og forbedring i livskvalitet.

Dagens tilbud

Nåværende medikamentell behandling ved hjertesvikt omfatter blant annet diuretika, ACE-hemmere og beta-blokkere. Behandling omfatter også livsstilstiltak. Ved kronisk moderat til alvorlig hjertesvikt er oppfølging av spesialist, innleggelse i sykehus og kirurgisk behandling aktuelt. Bruk av metoden er ment å kunne erstatte deler av dagens behandling med ACE-hemmere.

Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)**Klinisk effekt**

Det er forventet at metoden kan gi reduksjon i antall dødsfall og antall sykehusinnleggelser. PARADIGM-HF studien (3) rapporterte om en 16 % risikoreduksjon for å dø sammenliknet med ACE-hemmeren enalapril (hazard ratio 0,84, 95 % KI 0,76 til 0,93) og 12,6 % lavere risiko for dødsfall eller sykehusinnleggelse (hazard ratio 0,87 95 % KI 0,82 til 0,93). Vi kjenner ikke til om resultater mht livskvalitet er publiserte eller tilgjengelige for vurdering.

Risiko/bivirkninger

Det er ikke forventet økt insidens av bivirkninger totalt for metoden sammenliknet med ACE-hemmere. Bivirkningsprofilen kan være ulik for ulike pasientgrupper. Det er igangsatt en oppfølgingsstudie av PARADIGM-HF studien (NCT02226120) med særlig fokus på risiko for angioødem (allergisk reaksjon med hevelse i hud og slimhinner).

Kostnader

Ressursbruk og kostnader er foreløpig ukjent

Finansiering og metodevurdering

Metoden vil kunne påvirke anbefalinger og organisering av hjertesviktbehandling i spesialisthelsetjenesten. Legemiddelet forventes finansiert via folketrygden dersom det søkes om opptak på blåreseptordningen og vurderes som kostnadseffektivt.

Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varslet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

1. [NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham. LCZ696 for chronic heart failure – first line Aug 2013](#)
2. [New Drugs Online. UK Report for sacubitril + valsartan July 2015](#)
3. [Packer M et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015 Jan 6;131\(1\):54-61.](#)

Første varsel

April 2014, norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering

Siste oppdatering

August 2015, oppdatert med norsk metodevarsel og ny tittel, alle lenker sjekket 03.09.2015