



Entresto

Uppföljning av ordnat införande 2020-02-04

Sammanfattning och slutsatser

Entresto har sedan början av år 2016 funnits tillgängligt på den svenska marknaden och ingått i läkemedelsförmånerna. Det totala antalet patienter i Sverige som fram till juni 2019 inlett behandling med Entresto är cirka 8 000, och under sista kvartalet 2019 hämtade cirka 4 800 patienter ut läkemedlet. Användningen har ökat i alla regioner och bedöms överlag vara relativt jämn geografiskt även om vissa skillnader tycks finnas.

En fördjupad analys som baseras på nationella hälsodataregister och kvalitetsregistret RiksSvikt visar att högst 80 procent av de patienter som sattes in på Entresto under den tidiga introduktionsfasen (2016 och 2017) uppfyllde alla kriterier i den rekommendation NT-rådet lämnade till regionerna.

Den fördjupade analysen visade också att patienter med NYHA-klass II och III i enlighet med NT-rekommendationen och produktinformation hade störst sannolikhet att sättas in på behandling – oavsett ålder, kön och utbildningsnivå. Män hade större sannolikhet att få behandling med Entresto jämfört med kvinnor i samma ålder och med samma svårighetsgrad på symtom (NYHA-klass). Vissa variabler som påvisar svårighetsgrad som inte var med i analysen kan förklara delar av skillnaden, men könsskillnader i behandling av hjärtsvikt i Sverige har observerats flera gånger tidigare. Könsoberoende biverkningar av läkemedel som ska övervägas innan Entresto kan också vara ett skäl till att fler män inleder behandling. Förskrivare var mer benägna att behandla yngre patienter (< 75 år) med Entresto än äldre. Det kan vara intressant att undersöka om samma skillnad i ålders- och könsfördelning kvarstod i samband med att användningen breddades väsentligt under 2019.

Bakgrund

Entresto (sakubitril/valsartan, ATC-kod: C09DX04) är ett läkemedel som kan användas för behandling av kronisk hjärtsvikt hos vuxna. Läkemedlet har av NT-rådet utsetts för nationellt ordnat införande, vilket innebär att det tagits fram ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll och en rekommendation från NT-rådet.

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att följande patientgrupp är aktuell för behandling med Entresto:
 - NYHA-klass II-IV med LVEF \leq 35 % med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling.
 Basbehandling innebär:
 - Maximalt tolererad dos av ACE-hämmare/ARB bör vara uppnådd innan byte till Entresto.
 - Individuellt anpassad dos betablockerare.
 - MRA (mineralkortikoidreceptorantagonister) har provats eller övervägts.



- att patienter med tydlig indikation för CRT (sviktpacemaker) bör ha erhållit detta innan behandling med Entresto.
- att behandling med Entresto lämpligtvis startas vid hjärtsviktsmottagning, av förskrivare inom kardiologi eller internmedicin.

NT-rådet framhöll också att det är angeläget att läkemedlet fortsatt följs upp och att patienterna registreras i kvalitetsregistret RiksSvikt.

Entresto har funnits på den svenska marknaden sedan 2016 och ingår sedan 1 april 2016 i läkemedelsförmånerna. I samband med subventionsbeslutet ålades läkemedelsföretaget att senast den 31 augusti 2018 lämna in uppföljningsdata som visar användningen i Sverige. Resultatet från det har ännu inte redovisats av TLV. Entresto har också ingått i ett uppföljningsprojekt som beställts av TLV och där olika modeller för att mäta klinisk effekt via observationsstudier prövats. I införande- och uppföljningsprotokollet för Entresto från 2016 framgår att regionerna avser att komplettera TLV:s villkor för uppföljning till företaget med att även bedöma sjukhusinläggningar och mortalitet samt socioekonomiska faktorer.

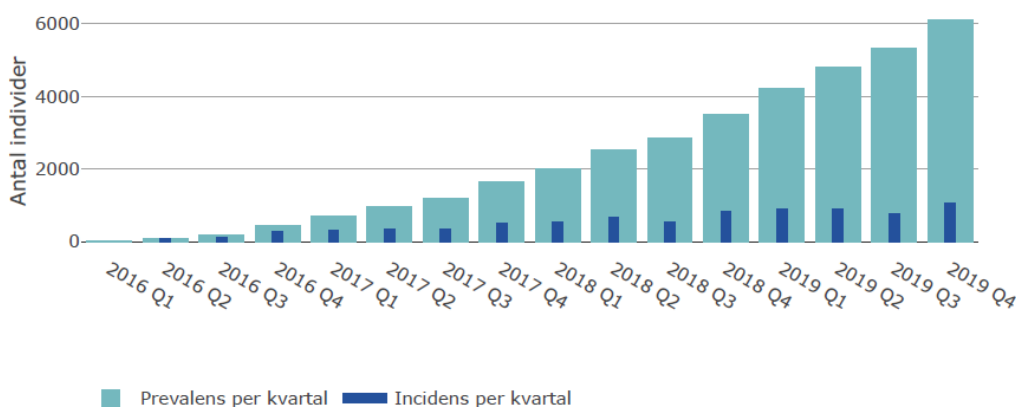
Regionernas samverkansmodell har följt upp introduktionen av Entresto vid hjärtsvikt i Sverige baserat på data från Läkemedelsregistret och en analys utförd av UCR (Uppsala Clinical Research Center).

Resultat

Introduktionstakt och geografisk variation

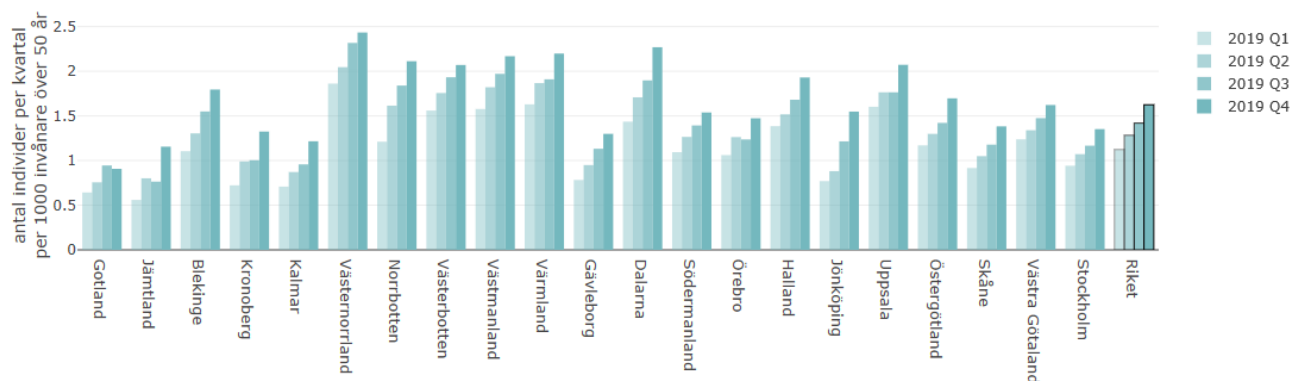
Data från Läkemedelsregistret visar att sedan introduktionen har cirka 6 400 patienter påbörjat behandling med Entresto, och under andra kvartalet 2019 expedierades 4 800 personer läkemedlet på apotek (se figur 1). Antalet patienter som hämtar ut läkemedel ökar fortfarande och det förväntade antal patienter som angavs i introduktionsprotokollet (10 - 15 tusen) kan komma att uppnås.

Figur 1 Antal individer i Sverige som expedierats Entresto (valsartan/sakubitril) på apotek per kvartal (prevalens), och antal som för första gången expedierats läkemedlet (incidens, wash-out: 10 år).



Från år 2017 och framåt har användningen av Entresto ökat kraftigt i flertalet regioner. Antalet användare justerat för antal invånare över 50 år var relativt jämnt geografiskt, även om vissa skillnader föreligger (se figur 2). Skillnaderna kan bland annat bero på hur vård och uppföljning av patientgruppen fördelas mellan specialist- och primärvård samt skillnader i regionernas screeningverksamhet. I mindre regioner är det totala antalet patienter som bör behandlas med Entresto begränsat och kan därför variera mer över tid. Det faktiska värdet av läkemedlet är också avhängigt på att rätt patienter behandlas, inte på total mängd behandlade patienter.

Figur 2 Användning av Entresto (valsartan/sakubitril) under de fyra senaste kvartalen uppdelat på individernas hemregion. Antal individer som expedierats läkemedlet under kvartalet per antalet invånare som är över 50 år (prevalens). Regionerna är sorterade efter befolkningsstorlek stigande från vänster.



Vilka patienter fick tillgång till Entresto under den tidiga introduktionsfasen?

UCR har tagit fram underlag som ger fördjupad information om hur Entresto användes den första tiden efter att läkemedlet introducerades i Sverige (år 2016 och 2017). Analysen baserar sig på de nationella hälsodataregistren och kvalitetsregistret RiksSvikt (se separat rapport för fördjupad information).

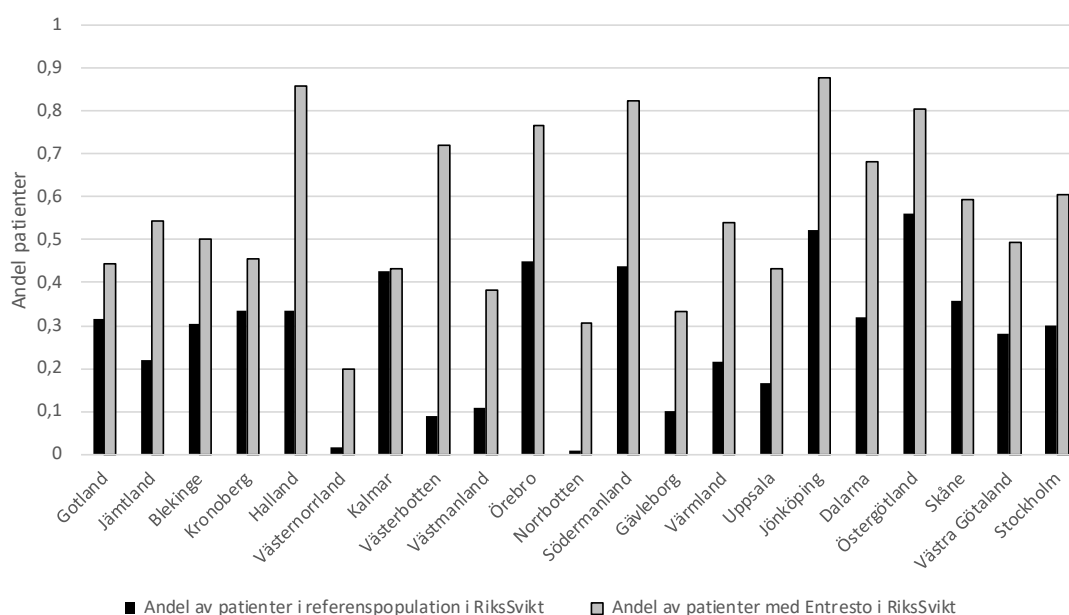
I analysen identifieras först en grupp individer som under analysperioden hade diagnosen hjärtsvikt och som då också stod på behandling med både ACE-hämmare/ARB och betablockerare. Totalt identifierades cirka 72 000 patienter som uppfyllde de kriterierna under tidsperioden - referenspopulationen. För att behandlas med Entresto enligt NT-rådets rekommendation krävs dock också att patienten har symptom av sin hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV) och nedsatt ejektionsfraktion (EF). Den informationen finns för flera patienter i kvalitetsregistret RiksSvikt. Cirka 21 000 av de 72 000 patienterna i referenspopulationen återfanns i RiksSvikt under observationsperioden. För vissa patienter i RiksSvikt saknades dock uppgifter om NYHA-klass och EF i registret. Totalt fanns fullständiga uppgifter i RiksSvikt för cirka 16 000 patienter inom referenspopulationen. Av dessa uppfyllde drygt 9 000 NT-rådets kriterier för att behandlas med Entresto. Totalt behandlades cirka 2000 patienter med Entresto under analysperioden, varav ungefär hälften ingick i RiksSvikt (se tabell 1).

Tabell 1 Antal patienter som expedierades Entresto år 2016 och/eller 2017 och patienter som uppfyllde grundläggande kriterier (indikation och tidigare läkemedel) för att få Entresto under tidsperioden (referenspopulationen). Fördelning baserat på: registrerad i Riksvikt och om användning av Entresto var inom NT-rådets rekommendation (NYHA-klass II-IV och EF under 40% [35 fanns ej som gruppering i register]). För en andel patienter i Riksvikt fanns inte tillräckligt med uppgifter för att bedöma om behandling var inom rekommendation.

	Ingick ej i Riksvikt	Ingick i Riksvikt		
		Inom NT-rek.	Inte inom NT-rek.	Data saknas
Entresto	893	767	183	194
Referenspopulation, men ej Entresto	50 181	8 709	6 295	5 410

Andelen patienter i referenspopulationen och andelen patienter som fick Entresto varierande mellan regionerna och i regel var sannolikheten att patienten återfanns i Riksvikt högre i de fall den behandlades med Entresto (Figur 3). Det kan avspegla att dessa patienter har svårare symtom än hela referenspopulationen, men också att patienter inkluderades i registret i samband med att de sattes in på Entresto.

Figur 3 Andel av patienter i referenspopulationen och av patienter som expedierades Entresto år 2016 och/eller 2017 som också fanns registrerade i Riksvikt uppdelat på patientens hemregion. Regionerna är sorterade efter antal patienter i referenspopulationen stigande från vänster.



Av de patienter som ingick i Riksvikt hade 97 procent (1105) fått både ACE-hämmare/ARB och betablockerare innan insättning av Entresto. För de som inte ingick i kvalitetsregistret var den andelen 92 procent (818), vilket är signifikant lägre. De patienter som förekommer i Riksvikt är inte fullständigt representativa för hela populationen, men är samtidigt en ansenlig del av hela populationen. För den andel patienter som sattes in på behandling med Entresto och där det var möjligt att utvärdera om insättningen följde NT-rådets rekommendation till regionerna var följsamheten till rekommendationen cirka 80 procent (se tabell 1).

En jämförelse av karakteristika mellan de patienter som behandlades, och inte behandlades, med Entresto gjordes för de patienter som ingick i RiksSvikt och som enligt registret uppfyllde de kriterier för att sättas in på läkemedlet som det fanns tillgång till: tidigare läkemedelsbehandling, NYHA-klass II till IV och EF under 40 procent (35 procent EF fanns inte med som uppgift i registret).

Utän justering fanns flera egenskaper hos patienterna som påverkade deras sannolikhet att behandlas med Entresto under observationsperioden år 2016 och 2017. Skillnader i kön, ålder, svårighetsgrad av sjukdom, utbildningsnivå och indikation för sviktpacemaker var alla signifikant associerade med sannolikhet att behandlas (Tabell 2).

Tabell 2 Ojusterade effekter av patientkaraktäristika på sannolikhet att behandlas med Entresto under år 2016 och 2017. Enbart patienter som ingick i RiksSvikt och uppfyllde NT-rådets kriterier för att behandlas ingår i analysen. P-värde baserat på tvåsidigt z-test av andelar mellan variablers värde och variabelns referensvärde, märkt *. EF: ejektionsfraktion. **CRT – indikation sviktpacemaker definieras i RiksSvikt utifrån användning CRT eller NYHA II-IV, EF < 40% och QRS ≥ 120.

Variabel	Värde	Fick Entresto	Fick ej Entresto	Andel Entresto	p-värde z-test
Kön	Män*	612	6201	0,090	
	Kvinnor	155	2508	0,058	<0,0001
Ålder	<65*	266	1919	0,122	
	65-74	283	2671	0,096	<0,01
	75-84	196	2785	0,066	<0,0001
	>= 85	22	1334	0,016	<0,0001
NYHA-klass	II*	394	5236	0,070	
	III	361	3229	0,101	<0,0001
	IV	12	179	0,063	n.s.
EF	30-39*	295	3883	0,071	
	<30	472	4826	0,089	<0,01
Utbildning	Grundskola*	246	3200	0,071	
	gymnasium	350	4094	0,079	n.s.
	högskola/universitet	162	1404	0,103	<0,001
Indikation CRT**	Nej*	329	4855	0,068	
	Ja	426	3854	0,111	<0,0001

Eftersom många av variablerna samvarierar (t.ex. ålder och utbildningsgrad) går det inte att dra några slutsatser om till exempel effekter av kön eller socioekonomi på sannolikhet att få behandling. För att få en uppfattning av de olika variablernas eventuella påverkan stratifierades resultatet efter kön, ålder, NYHA-klass och utbildningsnivå (Tabell 3). Eftersom antalet patienter med NYHA-klass IV i överensstämmelse med varningar för produkten var lågt redovisas inte den gruppen. Indikation CRT är en funktion av andra ingående variabler och ingår inte heller i tabellen.



Tabell 3 Andel patienter som registrerats i Riksvikt och uppfyllde kriterierna för behandling med Entresto (tidigare läkemedelsbehandling, NYHA > I och EF<40) som behandlades med Entresto under observationsperioden, uppdelat på kön, NYHA-klass, åldersgrupp och utbildningsnivå. Värden angivna som: andel (antal exponerade / totalt antal).

Kvinnor		<65 år	65-74 år	75-84 år	>= 85 år	Totalt per utb.grupp
NYHA-II	grundskola	8,1% (5/62)	2,1% (3/142)	4,5% (9/199)	0,7% (1/139)	3,3% (18/542)
	gymnasium	6,9% (14/202)	4,4% (9/204)	2,9% (5/171)	0% (0/71)	4,3% (28/648)
	högskola/universitet	15,8% (12/76)	11,2% (12/107)	4,3% (4/93)	0% (0/30)	9,2% (28/306)
	Totalt per åldersgrupp	9,1% (31/340)	5,3% (24/453)	3,9% (18/463)	0,4% (1/240)	4,9% (74/1496)
NYHA-III	grundskola	11,1% (6/54)	8,4% (7/83)	3,8% (7/182)	0,7% (1/141)	4,6% (21/460)
	gymnasium	10,3% (9/87)	7,2% (11/153)	5% (6/121)	0% (0/73)	6% (26/434)
	högskola/universitet	26,5% (9/34)	22,7% (10/44)	14,3% (8/56)	3% (1/33)	16,8% (28/167)
	Totalt per åldersgrupp	13,7% (24/175)	10% (28/280)	5,8% (21/359)	0,8% (2/247)	7,1% (75/1061)
Män						
NYHA-II	grundskola	8,7% (25/289)	9,2% (46/500)	6,7% (35/524)	2,2% (4/184)	7,3% (110/1497)
	gymnasium	11,4% (66/580)	9,4% (58/616)	5,9% (27/456)	1,4% (2/142)	8,5% (153/1794)
	högskola/universitet	9% (19/212)	6,3% (18/286)	7,2% (15/209)	0% (0/76)	6,6% (52/783)
	Totalt per åldersgrupp	10,2% (110/1081)	8,7% (122/1402)	6,5% (77/1189)	1,5% (6/402)	7,7% (315/4074)
NYHA-III	grundskola	16,6% (25/151)	11,9% (36/302)	8,2% (29/353)	2,5% (5/197)	9,5% (95/1003)
	gymnasium	18,4% (55/299)	15,1% (48/317)	9,6% (32/334)	1,5% (2/137)	12,6% (137/1087)
	högskola/universitet	17% (15/88)	14,4% (16/111)	8,2% (13/159)	10% (6/60)	12% (50/418)
	Totalt per åldersgrupp	17,7% (95/538)	13,7% (100/730)	8,7% (74/846)	3,3% (13/394)	11,2% (282/2508)

Baserat på den stratifierade tabellen framstår det som att Entresto under den tidiga introduktionsfasen tillhandahölls patienter med svårare symtom (högre NYHA-klass) i alla ålders- och utbildningsgrupper. Patienter under 75 år sattes oftare in på behandling än äldre. Det framstår också som att kvinnor genomgående hade lägre sannolikhet att sättas in på behandling även om de hade samma NYHA-klass och liknade ålder som männen. Det är möjligt att variabler som påvisar svårighetsgrad och som analysen inte justerats för delvis förklarar könsskillnaden – till exempel användning eller behov av MRA och sviktpacemaker. Eftersom män i genomsnitt insjuknar tidigare i hjärtsvikt kan också de brett definierade åldersgrupperna i analysen påverka resultatet. Ett skäl till att män behandlas med Entresto i större omfattning kan i vissa fall vara att en relativt vanlig biverkning vid behandling med MRA (spironolakton), som alltså ska övervägas innan Entresto sätts in, är gynekomasti.

Observationen av mindre aktiv behandling av kvinnor vid hjärtsvikt är samtidigt i linje med tidigare observationer i Sverige.¹ Det kan vara intressant att undersöka om samma skillnader i ålders- och könsfördelning kvarstår idag, då användningen breddades väsentligt under 2019. Vad som framstår som högre insättningen av Entresto hos kvinnor med hög utbildning oavsett ålder och svårighetsgrad är intressant men svårtolkat eftersom antalet individer är så begränsat.

¹ Socialstyrelsen 2015: Nationella riktlinjer hjärtsjukvård – Utvärdering Indikatorer och underlag för bedömning, sid 160

Cirka 16 procent av patienterna som uppfyllde kriterierna för att behandlas avled under observationsperioden. Det kan vara så att vissa av dessa inte var aktuella för behandling med Entresto av kliniska orsaker. Avsaknad av detaljerade data medför att man inte kan avgöra om så var fallet. Patienter som avled under observationstiden hade också kortare tid att erbjudas behandling än de som överlevde, och alltså sammantaget lägre chans att få behandling. I Tabell 4 redovisas motsvarande uppgifter som i Tabell 3, men enbart patienter som var vid liv den 31 december 2017 inkluderas.

Tabell 4 Andel patienter som registrerats i Riksvikt och uppfyllde kriterierna för behandling med Entresto (tidigare läkemedelsbehandling, NYHA > I och EF<40) som behandlades med Entresto under observationsperioden, uppdelat på kön, NYHA-klass, åldersgrupp och utbildningsnivå. Värden angivna som: andel (antal exponerade / totalt antal). Enbart patienter vid liv vid utgången av år 2017 ingår i analysen.

		<65 år	65-74 år	75-84 år	>= 85 år	Totalt per utb.grupp
Kvinnor	NYHA-II					
	grundskola	8,2% (5/61)	2,2% (3/135)	4,7% (8/171)	0% (0/95)	3,5% (16/462)
	gymnasium	7% (14/199)	4,8% (9/188)	3,3% (5/152)	0% (0/51)	4,7% (28/590)
	högskola/universitet	15,3% (11/72)	10,5% (11/105)	5,1% (4/79)	0% (0/21)	9,4% (26/277)
	Totalt per åldersgrupp	9% (30/332)	5,4% (23/428)	4,2% (17/402)	0% (0/167)	5,3% (70/1329)
NYHA-III	grundskola	13% (6/46)	8,2% (6/73)	3,4% (5/147)	1,2% (1/82)	5,2% (18/348)
	gymnasium	11,2% (9/80)	7,5% (10/133)	6,2% (6/96)	0% (0/47)	7% (25/356)
	högskola/universitet	27,3% (9/33)	23,1% (9/39)	16,3% (8/49)	4,2% (1/24)	18,6% (27/145)
	Totalt per åldersgrupp	15,1% (24/159)	10,2% (25/245)	6,5% (19/292)	1,3% (2/153)	8,2% (70/849)
Män						
NYHA-II	grundskola	9,1% (25/274)	10,1% (45/444)	7,8% (34/434)	3,4% (4/117)	8,5% (108/1269)
	gymnasium	11,7% (65/555)	9,5% (54/569)	6,2% (25/402)	2,1% (2/96)	9% (146/1622)
	högskola/universitet	9,4% (19/203)	6,9% (18/262)	8,2% (14/170)	0% (0/57)	7,4% (51/692)
	Totalt per åldersgrupp	10,6% (109/1032)	9,2% (117/1275)	7,3% (73/1006)	2,2% (6/270)	8,5% (305/3583)
NYHA-III	grundskola	17,2% (23/134)	12,7% (32/252)	10,2% (27/266)	4,7% (5/106)	11,5% (87/758)
	gymnasium	18,9% (54/285)	15,6% (43/275)	11,4% (29/254)	2,2% (2/92)	14,1% (128/906)
	högskola/universitet	18,3% (15/82)	16% (15/94)	9,6% (12/125)	16,7% (6/36)	14,2% (48/337)
	Totalt per åldersgrupp	18,4% (92/501)	14,5% (90/621)	10,5% (68/645)	5,6% (13/234)	13,1% (263/2001)

NT-rådet angav i sin rekommendation att de patienter som inleder behandling med Entresto bör registreras i kvalitetsregistret RiksSvikt. Ungefär 40 procent av de patienter som fick Entresto och var registrerade i RiksSvikt registrerades i samband med att de inledde behandlingen. Det är möjligt att dessa patienter inte motsvarar samma patientgrupp som de som ingick sedan tidigare i RiksSvikt. I Tabell 5 redovisas motsvarande uppgifter som i Tabell 3, men enbart patienter som var registrerade innan insättning av Entresto inkluderas.

Tabell 5 Andel patienter som registrerats i RiksSvikt och uppfyllde kriterierna för behandling med Entresto (tidigare läkemedelsbehandling, NYHA > I och EF<40) som behandlades med Entresto under observationsperioden, uppdelat på kön, NYHA-klass, åldersgrupp och utbildningsnivå. Värden angivna som: Värden angivna som: andel (antal exponerade / totalt antal). Enbart patienter som fanns registrerade i RiksSvikt sedan tidigare (innan indexdatum) med i analysen.

Kvinnor		<65 år	65-74 år	75-84 år	>= 85 år	Totalt per utb.grupp
NYHA-II	grundskola	9,1% (4/44)	1,8% (2/111)	5,6% (9/160)	0% (0/101)	3,6% (15/416)
	gymnasium	7,5% (10/133)	3,7% (6/162)	2,4% (3/127)	0% (0/53)	4% (19/475)
	högskola/universitet	16% (8/50)	6,4% (5/78)	2,7% (2/73)	0% (0/19)	6,8% (15/220)
	Totalt per åldersgrupp	9,7% (22/227)	3,7% (13/351)	3,9% (14/360)	0% (0/173)	4,4% (49/1111)
NYHA-III	grundskola	12,1% (4/33)	7,8% (5/64)	2,2% (3/134)	0% (0/107)	3,6% (12/338)
	gymnasium	10,9% (6/55)	7,6% (9/119)	6% (5/84)	0% (0/55)	6,4% (20/313)
	högskola/universitet	15% (3/20)	12,1% (4/33)	14,6% (6/41)	5% (1/20)	12,3% (14/114)
	Totalt per åldersgrupp	12% (13/108)	8,3% (18/216)	5,4% (14/259)	0,5% (1/182)	6% (46/765)
Män						
NYHA-II	grundskola	8,9% (17/192)	7,4% (29/392)	6,4% (26/409)	2,9% (4/140)	6,7% (76/1133)
	gymnasium	12% (48/399)	9,3% (46/493)	4,9% (17/346)	0,9% (1/116)	8,3% (112/1354)
	högskola/universitet	9,1% (13/143)	7% (15/213)	7,6% (13/170)	0% (0/61)	7% (41/587)
	Totalt per åldersgrupp	10,6% (78/734)	8,2% (90/1098)	6,1% (56/925)	1,6% (5/317)	7,4% (229/3074)
NYHA-III	grundskola	16,7% (16/96)	9,7% (21/216)	7,8% (22/281)	2% (3/152)	8,3% (62/745)
	gymnasium	17,9% (33/184)	14,4% (32/222)	9,4% (24/254)	1,1% (1/93)	12% (90/753)
	högskola/universitet	19% (11/58)	17,4% (15/86)	7,4% (9/122)	9,1% (4/44)	12,6% (39/310)
	Totalt per åldersgrupp	17,8% (60/338)	13% (68/524)	8,4% (55/657)	2,8% (8/289)	10,6% (191/1808)

Data från Läkemedelsregistret samt från analys utförd av Uppsala Clinical Research Center. Sammanställt av Love Linnér, love.linner@sll.se, 2020-02-04