

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Juni 2016 (BAnz AT 18.07.2016 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan wie folgt ergänzt:**

## **Sacubitril/Valsartan**

Beschluss vom: 16. Juni 2016  
In Kraft getreten am: 16. Juni 2016  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:**

Entresto® wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ACE-Hemmer (Enalapril) in Kombination mit einem Betablocker:**

#### **Patienten ohne Diabetes mellitus:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

#### **Patienten mit Diabetes mellitus:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

<sup>1</sup> Gemäß Zulassung vom 19. November 2015.

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>:**

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)		Intervention vs. Kontrolle  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
	4187	n. b. [39,3; n. b.] 711 (16,98)	4212	36,9 [35,4; 39,5] 835 (19,82)	0,84 [0,76; 0,93]; < 0,001
<i>Diabetes bei Baseline: nein</i>	2736	n. b. 408 (14,91)	2756	39,2 [36,3; 43,2] 525 (19,05)	0,77 [0,68; 0,88]; <0,001
<i>Diabetes bei Baseline: ja</i>	1451	36,0 [31,9; 38,7] 303 (20,88)	1456	34,0 [32,0; 38,5] 310 (21,29)	0,97 [0,83; 1,14]; 0,727
Interaktion: 0,025					
kardiovaskuläre Mortalität					
	4187	n. b. 558 (13,33)	4212	47,1 [42,5; n. b.] 693 (16,45)	0,80 [0,71; 0,89]; < 0,001
<b>Morbidität</b>					
kombinierter Endpunkt - <i>Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand</i>					
	4187	k. A. 1019 (24,34)	4212	k. A. 1197 (28,42)	0,83 [0,77; 0,90]; < 0,001

<sup>2</sup> Ergebnisse aus der Studie PARADIGM-HF

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)	Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)	Intervention vs. Kontrolle		
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz					
	4187	n. b. [46,3; n. b.] 537 (12,83)	4212	n. b. [45,2; n.b.] 658 (15,62)	0,79 [0,71; 0,89]; < 0,001
Myokardinfarkt					
	4187	k. A. 115 (2,75)	4212	k. A. 119 (2,83)	0,96 [0,74; 1,24]; 0,733
nicht tödlich	4187	n. b. 107 (2,56)	4212	n. b. 105 (2,49)	1,01 [0,77; 1,32]; 0,960
tödlich	4187	k. A. 20 (0,48 <sup>b</sup> )	4212	k. A. 25 (0,59 <sup>b</sup> )	0,80 [0,45; 1,45] <sup>b,c;</sup> 0,550 <sup>d</sup>
Schlaganfall					
	4187	k. A. 109 (2,60)	4212	k. A. 110 (2,61)	0,99 [0,76; 1,29]; 0,918
nicht tödlich	4187	n. b. 106 (2,53)	4212	n. b. 107 (2,54)	0,99 [0,75; 1,29]; 0,918
tödlich	4187	k. A. 19 (0,4 <sup>b</sup> )	4212	k. A. 29 (0,69 <sup>b</sup> )	0,66 [0,38; 1,17] <sup>b,c;</sup> 0,192 <sup>d</sup>
Terminale Niereninsuffizienz					
	4187	n.b. 8 (0,19)	421 2	n.b. 16 (0,38)	0,49 [0,21; 1,16] 0,157

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)			Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Än- derung zu Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Än- derung zu Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitszustand – EQ-5D VAS</b>							
<i>mit Wert- ersetzung für Ver- storbene<sup>h</sup></i>	3951	68,35 (0,31)	3,24 (0,28)	3937	67,17 (0,32)	2,41 (0,28)	0,83 [0,11; 1,54]; 0,023
<i>ohne Wert- ersetzung für Ver- storbene<sup>i</sup></i>	3352	68,82 (0,34)	3,81 (0,29)	3240	67,71 (0,35)	3,27 (0,30)	0,54 [-0,22; 1,30]; 0,161
Hedges' g <sup>b</sup> : 0,05 [0,01; 0,10]							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
KCCQ-OSS <sup>e</sup> Responder <sup>f</sup>							
<i>klinisch relevante Verschlechterung<sup>g</sup></i>							
<i>mit Wert- ersetzung für Verstorbene<sup>h</sup></i>	3641	1139 (31,28)		3639	1299 (35,70)		0,88 [0,82; 0,94]; < 0,001
<i>ohne Wert- ersetzung für Verstorbene<sup>i</sup></i>	3095	927 (29,95)		3009	1016 (33,77)		0,89 [0,82; 0,95]; 0,001
<i>klinisch relevante Verbesserung<sup>g</sup></i>							
<i>mit Wert- ersetzung für Verstorbene<sup>h</sup></i>	3641	1319 (36,23)		3639	1231 (33,83)		1,07 [1,01; 1,14]; 0,032
<i>ohne Wert- ersetzung für Verstorbene<sup>i</sup></i>	3095	1150 (37,16)		3009	1047 (34,80)		1,07 [1,00; 1,14]; 0,055

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)		Intervention vs. Kontrolle
Nebenwirkungen					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE					
	4203	3419 (81,35)	4229	3503 (82,83)	n. b.
SUE					
	4203	1937 (46,09)	4229	2142 (50,65)	k. A. <sup>j</sup>
Abbruch wegen UE					
	4203	450 (10,71)	4229	516 (12,20)	k. A. <sup>j</sup>
Hypotonie					
NMQ Hypo- tonie	4203	1027 (24,43)	4229	786 (18,59)	1,31 [1,21; 1,43]; < 0,001
Orthostase- syndrom	4203	64 (1,52)	4229	34 (0,80)	1,87 [1,26; 2,78] <sup>b,c</sup> 0,002 <sup>d</sup>
Schwindel ortho- statisch	4203	24 (0,57)	4229	12 (0,28)	1,97 [1,02; 3,78] <sup>b,c;</sup> 0,046 <sup>d</sup>
Präsynkope	4203	15 (0,36)	4229	21 (0,50)	0,72 [0,37; 1,39] <sup>b,c;</sup> 0,404 <sup>d</sup>
Stürze	4203	80 (1,90)	4229	54 (1,28)	1,49 [1,06; 2,10] <sup>b;</sup> 0,023 <sup>d</sup>
Synkope	4203	94 (2,24)	4229	117 (2,70)	0,83 [0,63; 1,09] <sup>b</sup> 0,183 <sup>d</sup>
Angioödem					
Angio- ödem <sup>k</sup>	4203	19 (0,45)	4229	10 (0,24)	1,88 [0,90; 3,89] <sup>b,c;</sup> 0,097 <sup>d</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)		Intervention vs. Kontrolle
SMQ Angioödem	4203	300 (7,14)	4229	312 (7,38)	0,97 [0,83; 1,13]; 0,675 <sup>d</sup>

a: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in mindestens einer Behandlungsgruppe nicht erreicht. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenszeitfunktion erstmalig 75 % erreicht bzw. unterschreitet.

b: eigene Berechnung des IQWiG

c: Verwendung des Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko

d: eigene Berechnung des IQWiG, exakter Fisher-Test

e: KCCQ-OSS setzt sich zusammen aus den Subdomänen körperliche Einschränkung, Symptome (Frequenz und Last), soziale Einschränkung und Lebensqualität, hohe Werte bedeuten besseren Zustand

f: für den Zeitpunkt Studienende wurde eine Wertfortschreibung (LOCF) für die Lebenden durchgeführt.

g: klinische relevante Verschlechterung bzw. Verbesserung; Abnahme bzw. Zunahme um  $\geq 5$  Punkte (Responsekriterium)

h: Mit der Stellungnahme vom pharmazeutischen UNternehmer nachgereichte Analysen: Für den Zeitpunkt Studienende wurde für alle Patienten eine Wertfortschreibung (LOCF) des letzten erhobenen Wertes nach Studienbeginn durchgeführt. Daten aus dem Addendum des IQWiG (A16-29)

i: In der Dossierbewertung des IQWiG (A15-60) dargestellte Analysen: Für den Zeitpunkt Studienende wurde für die Lebenden eine Wertfortschreibung (LOCF) des letzten erhobenen Wertes nach Studienbeginn durchgeführt; verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

j: Daten nicht abschließend interpretierbar

k: adjudiziert durch klinisches Endpunktkomitee

*verwendete Abkürzungen:*

HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b. = nicht berechnet bzw. nicht erreicht; NMQ = Novartis MedDRA Query; NYHA = New York Heart Association; OSS = overall summary score; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten ohne Diabetes mellitus: ca. 374 000 - 918 000 Patienten

Patienten mit Diabetes mellitus: ca. 176 000 - 432 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entresto® (Wirkstoffkombination: Sacubitril/Valsartan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf)

Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die zuvor nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorblocker (ggf. in Kombination mit einem Betablocker und/oder Aldosteronantagonisten) vorbehandelt worden sind, wurden in der Zulassungsstudie PARADIGM-HF nicht untersucht.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacubitril/Valsartan	2 431,91 €
Ggf. in Kombination mit einem Betablocker	
	2 481,73 € - 2 601,56 € <sup>4</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker):	
ACE-Hemmer	
	48,36 - 137,31 €
Ggf. in Kombination mit einem Betablocker	
	98,18 - 306,97 € <sup>5</sup>

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

<sup>3</sup> Kosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

<sup>4</sup> Die Spanne errechnet sich aus der Kombination von Sacubitril/Valsartan mit dem Betablocker Bisoprolol in einer Tagesdosis von 10 mg (untere Grenze) sowie aus der Kombination mit Carvedilol in einer Tagesdosis von 100 mg (obere Grenze).

<sup>5</sup> Die Spanne errechnet sich aus der Kombination des ACE-Hemmers Perindopril mit einer Tagesdosis von 5 mg mit dem Betablocker Bisoprolol in einer Tagesdosis von 10 mg (untere Grenze) sowie aus der Kombination von Captopril in einer Tagesdosierung von 150 mg mit Carvedilol in einer Tagesdosierung von 100 mg (obere Grenze).



**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken