

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische  
Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis  
17 Jahre)

Vom 7. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 03.01.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan gemäß dem Beschluss vom 16. Juni 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Sacubitril/Valsartan**

Beschluss vom: 7. Dezember 2023  
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2023  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):**

#### Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1)

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Dezember 2023):**

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Captopril oder Enalapril

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

#### Studie PANORAMA-HF: RCT über 52 Behandlungswochen; Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

##### Mortalität

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	182	n. e. 7 (3,8)	184	n. e. 12 (6,5)	0,56 [0,22; 1,43]; 0,225 <sup>c</sup>
kardiovaskuläre Mortalität <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 11 (6,0)	0,52 [0,19; 1,42]; 0,202 <sup>c</sup>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-56) und dem Addendum (A23-103) sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Symptomatik</b>					
PGIS <sup>d, e</sup>	149	124 (83,2) <sup>g</sup>	156	129 (82,7) <sup>g</sup>	1,01 [0,91; 1,11] <sup>h</sup> ; 0,931 <sup>i</sup>
PGIC <sup>e, f</sup>	148	133 (89,9) <sup>g</sup>	154	138 (89,6) <sup>g</sup>	1,00 [0,93; 1,08] <sup>h</sup> ; 0,997 <sup>i</sup>
Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Schwere Herzinsuffizienzereignisse</b>					
UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand	182	n. e. 5 (2,7)	184	n. e. 7 (3,8)	0,70 [0,22; 2,20]; 0,541 <sup>c</sup>
VAD/ECMO/mechanische Beatmung/ intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich <sup>l</sup>	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 12 (6,5)	0,48 [0,18; 1,29]; 0,147 <sup>c</sup>
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	182	n. e. 27 (14,8)	184	n. e. 25 (13,6)	1,10 [0,64; 1,89]; 0,741 <sup>c</sup>
Gesamthospitalisierung	182	n. e. 64 (35,2)	184	n. e. 59 (32,1)	1,09 [0,76; 1,55]; 0,636 <sup>c</sup>

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>PedsQL<sup>e, k</sup></b>					
patientenberichtet <sup>l</sup>	114	18 (15,8)	116	16 (13,8)	1,14 [0,61; 2,13]; 0,670
elternberichtet	182	35 (19,2)	184	28 (15,2)	1,26 [0,80; 1,99]; 0,311

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)
<b>Gesamtraten</b>					
<i>UE (ergänzend dargestellt)<sup>m</sup></i>	182	163 (89,6)	184	162 (88,0)	–
SUE <sup>n</sup>	182	57 (31,3)	184	53 (28,8)	1,09 [0,80; 1,49]; 0,683
Abbruch wegen UE <sup>n</sup>	182	10 (5,5)	184	11 (6,0)	0,92 [0,40; 2,11]; 0,892
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)</b>					
Angioödem (PT, UEs)	182	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22]; 0,504
Hyperkaliämie (PT, SUEs)	182	0 (0,0)	184	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,18]; 0,301
Hypotonie (PT, SUEs)	182	5 (2,7)	184	2 (1,1)	2,53 [0,50; 12,86]; 0,264

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs) <sup>o</sup>	182	4 (2,2)	184	12 (6,5)	0,34 [0,11; 1,03]; 0,044 <sup>p</sup> AD = 4,3 %
---	-----	---------	-----	----------	---

<sup>a</sup> Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Altersgruppe und NYHA/Ross-Klasse.  
<sup>b</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.  
<sup>c</sup> Das HR liegt für den Zeitraum bis Woche 52 nicht vor. Dargestellt ist das HR für den Zeitraum bis zum Studienende. Es wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass der verlängerte Zeitraum das HR relevant beeinflusst.  
<sup>d</sup> Keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten ohne eine Zunahme um  $\geq 1$  Punkt auf der Skala.  
<sup>e</sup> Mit Berücksichtigung des Stichtags der Analyse; Erhebungen, die später als 58 Wochen nach der Erhebung zu Baseline stattfanden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.  
<sup>f</sup> Keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten mit den Antwortkategorien: viel besser, besser oder keine Veränderung  
<sup>g</sup> Berechnung des IQWIG  
<sup>h</sup> Berechnung des IQWIG, asymptotisch  
<sup>i</sup> Berechnung des IQWIG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)  
<sup>j</sup> Zeit bis zum ersten aufgetretenen Ereignis  
<sup>k</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um  $\geq 15$  % zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.  
<sup>l</sup> Eine patientenberichtete Erhebung des PedsQL erfolgte lediglich bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren.  
<sup>m</sup> Enthalten Ereignisse der Grunderkrankung.  
<sup>n</sup> mit Ausschluss der krankheitsspezifischen PTs Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz akut, Stauungsinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion  
<sup>o</sup> Berechnung des IQWIG, unbedingter exakter Test. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.  
<sup>p</sup> Häufig aufgetretene Ereignisse (PT) in der Gesamtpopulation der Studie: Krampfanfall (n = 1 vs. n = 4) und Synkope (n = 1 vs. n = 2).

Verwendete Abkürzungen:  
AD: Absolute Differenz, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis, N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, n. e.: nicht erreicht, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, PGIC: Patient Global Impression of Change, PGIS: Patient Global Impression of Severity, PT: bevorzugter Begriff, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, UNOS: United Network of Organ Sharing, VAD: Ventricular Assist Device

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

ca. 170 - 860 Patientinnen und 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 (Wirkstoff: Sacubitril/Valsartan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entresto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entresto-epar-product-information_de.pdf)

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sacubitril/Valsartan <sup>2</sup>	821,25 € - 4 875,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Captopril	60,94 € - 9 626,80 €
Captopril LSE <sup>3</sup> 1 Jahr	5 434,49 €
Captopril LSE <sup>3</sup> 5 Jahre	9 626,80 €
Captopril TAB <sup>4</sup> 5 oder 6 Jahre	60,94 €
Captopril TAB <sup>4</sup> 17 Jahre	182,81 €
Enalapril <sup>5</sup>	263,90 € - 424,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>2</sup> Für die Berechnung der Kosten von Sacubitril/Valsartan wird die Darreichungsform Sacubitril/Valsartan Granulat bei Kindern unter 40 kg und Sacubitril/Valsartan Filmtabletten bei Patienten ab 40 kg berücksichtigt.

<sup>3</sup> LSE = Lösung zum Einnehmen

<sup>4</sup> TAB = Tabletten

<sup>5</sup> Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung war noch kein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Enalapril zur pädiatrischen Anwendung bei Kindern mit Herzinsuffizienz auf dem deutschen Markt in Verkehr, so dass übergangsweise vorliegend die Kosten für eine Enalapril-Rezeptur dargestellt werden.

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken