

# Tragende Gründe

zum 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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan (Entresto) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>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 .....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Entresto) wurde am 1. Januar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Mai 2023 hat Sacubitril/Valsartan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Juni 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung einer symptomatischen,

chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan (Entresto) gemäß Fachinformation**

#### 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 07.12.2023):**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan:**

- Captopril oder Enalapril

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen sind neben Sacubitril/Valsartan ausschließlich die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril sowie Digitalisglykoside zugelassen.
- zu 2. Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.
- zu 3. Folgende Beschlüsse sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant:

Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL).

Derzeit liegen keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die vorliegende Evidenz zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz ist insgesamt limitiert. Die deutsche S2k Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“<sup>2</sup> wurde seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert und befindet sich zurzeit in Überarbeitung. Die Aussagen in der besagten Leitlinie sowie der Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz die leitlinienbasierten Therapieoptionen von Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz grundsätzlich übernommen werden. Dabei können ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralokortikoid-rezeptor-Antagonisten sowie Digitalisglykoside zum Einsatz kommen. Insbesondere Digitalisglykoside werden nachrangig empfohlen und kommen lediglich als zusätzliche Reservemittel infrage, wenn Patientinnen und Patienten mit HFrEF und Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie erheblich symptomatisch bleiben.

Insgesamt stellen die Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der zulassungs-überschreitenden Anwendung von Arzneimitteln der oben genannten Wirkstoffklassen bei der pädiatrischen Patientenpopulation lediglich konsensbasierte Empfehlungen dar, die auf den Erkenntnissen der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen basieren. Demnach fehlt bisher hinreichende Evidenz für die pädiatrische Herzinsuffizienz, die die derzeitige klinische Behandlungspraxis im Off-Label-Use bei Kindern und Jugendlichen begründen.

---

<sup>2</sup> AWMF-Registernummer 023/006 Stand 31.10.2015, gültig bis 30.10.2020

Captopril ist zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz zugelassen und wird in der Versorgung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz regelhaft eingesetzt.

Bei dem Arzneimittel „Aqumeldi“ mit dem ACE-Hemmer Enalapril handelt es sich um eine neu zugelassene Behandlungsoption für Kinder (ab Geburt) und Jugendliche mit Herzinsuffizienz. Der Wirkstoff Enalapril als kindergerechte Darreichungsform wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. November 2023).

Zusammenfassend lassen sich im relevanten Patientenkollektiv weder hochwertige Evidenz aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien noch valide evidenzbasierte Empfehlungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz der o.g. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen ableiten. Somit ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nicht regelhaft vorzuziehen.

Demensprechend wird auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der zugelassenen Wirkstoffe für das Anwendungsgebiet Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z.B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei wurden ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten und Digitalisglykoside als geeignete mögliche Komparatoren eingestuft, die im Rahmen einer Studie als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Dies erforderte eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zu Verfahrensbeginn im Juni 2023 zu Best Supportive Care geändert wurde.

Mit den zugelassenen und bereits in der Versorgung regelhaft eingesetzten Wirkstoffen Captopril und Enalapril stehen zwei zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz etablierte Therapieoptionen zur Verfügung.

Der Wirkstoff Enalapril wurde erst kürzlich als kindergerechte Darreichungsform zugelassen; Enalapril war allerdings bereits vor der Zulassung in der zulassungsüberschreitenden Anwendung Teil des Therapiestandards im Anwendungsgebiet und wird daher trotz der erst

kürzlich erfolgten Zulassung aufgrund der im Anwendungsgebiet bereits etablierten Anwendung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Vor diesem Hintergrund und angesichts der fehlenden Evidenz für die zulassungsüberschreitende Anwendung anderer Wirkstoffe in der pädiatrischen Herzinsuffizienz, liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV für eine Benennung der anderen in der Leitlinie zur zulassungsüberschreitenden Anwendung empfohlenen Wirkstoffe nicht vor, und es ist es sachgerecht Captopril oder Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen wurde die doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie PANORAMA-HF vorgelegt. In der Studie wurde bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen die Behandlung von Sacubitril/Valsartan versus Enalapril verglichen. Die relevante Teilpopulation für die frühe Nutzenbewertung umfasst Kinder ab einem Alter von 1 Jahr und Jugendliche bis 17 Jahre.

Laut Einschlusskriterien musste eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion vorliegen, definiert als eine LVEF<sup>3</sup> ≤ 45 % oder LVFS<sup>4</sup> ≤ 22,5 %. Zudem mussten die Kinder und Jugendlichen altersabhängig eine Krankheitsschwere gemäß NYHA<sup>5</sup>- oder Ross-Klasse im Bereich ≥ 2 aufweisen. Kinder ab 6 Jahren, die zum Zeitpunkt des Screenings eine NYHA-Klasse I aufwiesen, konnten in die Studie aufgenommen werden, unter der Bedingung dass zu einem früheren Zeitpunkt eine Einstufung in die Klasse ≥ II vorlag.

Die Behandlungsdauer, entweder mit Sacubitril/Valsartan oder Enalapril, betrug in der Studie 52 Wochen. Zusätzlich zur Studienmedikation sollten die eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen ihre Hintergrundtherapie der chronischen Herzinsuffizienz und gegebener Komorbiditäten fortführen. Eine Ausnahme bestand für ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und Renin-Inhibitoren, die während der gesamten Behandlungsdauer nicht erlaubt waren.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt, der als Global-Rank-Endpunkt erhoben wurde und den Endpunkt Mortalität sowie verschiedene Endpunkte der

---

<sup>3</sup> LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

<sup>4</sup> LVFS = linksventrikuläre Verkürzungsfraktion

<sup>5</sup> NYHA = New York Heart Association

Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Weitere Endpunkte einschließlich der Kategorien Nebenwirkungen wurden erhoben.

Die Behandlung mit Enalapril im Vergleichsarm entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie wird für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod*

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Morbidität

#### *Schwere Herzinsuffizienzereignisse:*

- „UNOS<sup>6</sup>-Status 1A für Herztransplantation“
- „VAD<sup>7</sup>/ECMO<sup>8</sup>/mechanische Beatmung/intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich“
- „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“
- „Gesamthospitalisierung“

Für die oben genannten Endpunkte, die schwere Herzinsuffizienzereignisse darstellen, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Symptomatik: PGIS, PGIC*

Der Endpunkt „Symptomatik“ wurde mittels PGIS<sup>9</sup> bzw. PGIC<sup>10</sup> erhoben. Für beide Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen PedsQL<sup>11</sup> bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt. Für jüngere Kinder wurde die elternberichtete Version des Fragebogens eingesetzt.

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

---

<sup>6</sup> UNOS = United Network of Organ Sharing

<sup>7</sup> VAD = Ventricular Assist Device

<sup>8</sup> ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

<sup>9</sup> PGIS = Patient Global Impression of Severity

<sup>10</sup> PGIC = Patient Global Impression of Change

<sup>11</sup> PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory



Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.

Beim Endpunkt PedsQL zeigen sich weder in der patienten- noch in der elternberichteten Version statistisch signifikante Unterschiede im Sacubitril/Valsartan- gegenüber dem Enalapril-Arm.

### Nebenwirkungen

#### *Gesamtraten*

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UE*

*Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE)*

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE/SUE Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

*Erkrankungen des Nervensystems (SUE)*

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan- im Vergleich zum Enalapril-Arm.

### Gesamtbewertung

Für die frühe Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie PANORAMA-HF für einen Vergleich von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril vor. Die zulassungsrelevante Population umfasst Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche bis 17 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion. Insgesamt wurden die Kinder und Jugendlichen in der Studie für eine Dauer von 52 Wochen entweder mit Sacubitril/Valsartan oder Enalapril behandelt. Die Hintergrundtherapie der chronischen Herzinsuffizienz und gegebener Komorbiditäten konnte während der Studie fortgeführt werden; ausgenommen davon waren ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und Renin-Inhibitoren, die während der Studie – bis auf Enalapril im Kontrollarm – nicht erlaubt waren. Die Behandlung mit Enalapril im Vergleichsarm entspricht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Studie wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Global-Rank-Endpunkt und umfasste Endpunkte aus mehreren Kategorien.

Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität bei Endpunkten bezüglich Symptomatik und schwerer Herzinsuffizienzereignisse, darunter auch Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz,

sowie in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Gesamtraten der SUE und für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen Endpunkten Angioödem (UE), Hyperkaliämie (SUE) und Hypotonie (SUE) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sacubitril/Valsartan- und dem Enalapril-Arm, während sich bei Erkrankungen des Nervensystems (SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan ergibt.

Insgesamt liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril vor. Ein Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels Entresto mit der fixen Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan in einem neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit links ventrikulärer Dysfunktion.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Captopril oder Enalapril bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie PANORAMA-HF vor. Verglichen wurde die Behandlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril über eine Dauer von 52 Wochen. In die Studie wurden Kinder ab 1 Monat bis 17 Jahre eingeschlossen. Relevant für die Nutzenbewertung ist die Population gemäß Zulassung ab einem Alter von 1 Jahr. Die Gabe von Enalapril im Vergleichsarm der Studie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie wird für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Aufgrund verschiedener Unsicherheiten<sup>12</sup> bei der Bestimmung der Patientenzahlen ist insgesamt von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.

---

<sup>12</sup> Dossierbewertung des IQWiG Sacubitril/Valsartan, Herzinsuffizienz Kinder und Jugendliche vom 31.10.2023

### 2.3 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)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 1-jährigen Kindern beträgt 11,6 kg, von 5-Jährigen 20,8 kg, von 6-Jährigen 23,6 kg und von 17-Jährigen 67,0 kg<sup>13</sup>.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächst höhere bzw. niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Gemäß Fachinformation von Sacubitril/Valsartan sind die Filmtabletten nicht für die Kinder mit einem Körpergewicht von unter 40 kg geeignet. Für diese Patientengruppe wird das Granulat als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von über 40 kg stehen zwei Darreichungsformen des Kombinationsarzneimittels Sacubitril/Valsartan zur Verfügung: Granulat und Filmtabletten. Da nur mit den Filmtabletten die genaue Dosierung gemäß Fachinformation erreicht werden kann, werden zur Kostenberechnung dieser Patientengruppe die Filmtabletten herangezogen.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Körperoberfläche und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Filmtablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet. Vorliegend eignet sich die niedrigste mögliche Dosierung der Captopril Tabletten (6,25 mg je Anwendung) erst für Kinder mit einem Körpergewicht von 20,8 kg.

---

<sup>13</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung ist das Arzneimittel „Aqumeldi“ mit dem Wirkstoff Enalapril zur pädiatrischen Anwendung bei Kindern mit Herzinsuffizienz noch nicht in Verkehr, so dass übergangsweise vorliegend die Kosten für eine Enalapril-Rezeptur dargestellt werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sacubitril/Valsartan	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Captopril	Kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Enalapril	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Sacubitril/Valsartan GEK	<b>Kinder unter 40 kg KG</b>				
	3,1 mg/kg KG <sup>14</sup> = 36 mg <sup>15</sup>	72 mg	6 x (6 mg/6 mg)	365,0	2 190 x (6 mg/6 mg)

<sup>14</sup> Bezieht sich gemäß Fachinformation auf die Gesamtmenge von Sacubitril und Valsartan.

<sup>15</sup> Für die Berechnung der Dosierung der unteren Spanne wird das durchschnittliche Körpergewicht von 1-Jährigen (11,6 kg) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Sacubitril/Valsartan FTA	<b>Kinder ab 40 kg KG</b>				
	(72 mg/78 mg) – (97 mg/103 mg)	(144 mg/156 mg) – (194 mg/206 mg)	6 x (24 mg/26 mg) – 2 x (97 mg/103 mg)	365,0	2 190 x (24 mg/26 mg) – 730 x (97 mg/103 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Captopril 1-Jährige LSE	0,3 mg/kg = 3,5 mg $\hat{=}$ 3,5 ml	10,5 mg $\hat{=}$ 10,5 ml	3 x 3,5 ml	365,0	1 095 x 3,5 ml = 3 832,5 ml
Captopril 5-Jährige LSE	0,3 mg/kg = 6,2 mg $\hat{=}$ 6,2 ml	18,6 mg $\hat{=}$ 18,6 ml	3 x 6,2 ml	365,0	1 095 x 6,2 ml = 6 789 ml
Captopril 5- bis 6-Jährige TAB	0,3 mg/kg = 6,2 mg – 7,1 mg	18,75 mg	3 x ½ 12,5 mg	365,0	1 095 x ½ 12,5 mg
Captopril 17-Jährige TAB	0,3 mg/kg = 20,1 mg	56,25 mg	3 x 12,5 mg + 3 x ½ 12,5 mg	365,0	1 095 x 12,5 mg + 1 095 x ½ 12,5 mg
Enalapril	0,15 mg/kg – 0,3 mg/kg = 1,74 mg – 20 mg <sup>16</sup>	1,74 mg – 20 mg	1 x 1,74 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 1,74 mg – 365 x 20 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### Zusammensetzung und Kosten für Rezepturarmittel mit Enalapril (Kapseln):

Für die Berechnung der Kosten wurden die allgemeinen Hinweise und Rezepturhinweise zur Kapselherstellung des DAC/NRF<sup>17</sup> zugrunde gelegt. Für die Herstellung von Rezepturarmitteln fällt zunächst ein Festzuschlag von 90 % auf die Apothekeneinkaufspreise (AEK)

<sup>16</sup> Die Maximaldosis beträgt 20 mg Enalapril täglich

<sup>17</sup> DAC/NRF = Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium

der einzusetzenden Stoffe und erforderliche Verpackungen ein; darüber hinaus fällt sowohl ein Rezepturzuschlag als auch ein Festzuschlag gemäß § 5 Absatz 1 AMPreisV an.

#### Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge	Preis	Aufschlag 90%
Mannitol	100	4,09 €	99,5	4,07 €	7,73 €
Siliciumdioxid	100	13,90 €	0,5	0,07 €	0,13 €
<b>Summe</b>			<b>100</b>	<b>4,14 €</b>	<b>7,86 €</b>

#### Enalaprilmaleat 1,74 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge für 60 Kapseln	Preis	Aufschlag 90%
Enalaprilmaleat	5	48,80 €	0,1148	1,12 €	2,13 €
Mannitol-Silicium	100	4,14 €	14,5852	0,60 €	1,15 €
Gelatine-Kapseln	1	0,01 €	60	0,60 €	1,14 €
Weithalsglas	150	0,72 €	1	0,72 €	1,37 €
<b>Summe</b>					<b>5,78 €</b>
<b>Zzgl. Zuschläge und MwSt.</b>					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
<i>Zwischensumme</i>					<i>38,13 €</i>
MwSt.					7,25 €
<b>Kosten pro Packung</b>					<b>45,38 €</b>

#### Enalaprilmaleat 20 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge für 60 Kapseln	Preis	Aufschlag 90%
Enalaprilmaleat	5	48,80 €	1,3200	12,88 €	24,48 €
Mannitol-Silicium	100	4,14 €	13,3800	0,55 €	1,05 €
Gelatine-Kapseln	1	0,01 €	60	0,60 €	1,14 €
Weithalsglas	150	0,72 €	1	0,72 €	1,37 €
<b>Summe</b>					<b>28,04 €</b>
<b>Zzgl. Zuschläge und MwSt.</b>					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
<i>Zwischensumme</i>					<i>60,39 €</i>
MwSt.					11,47 €
<b>Kosten pro Packung</b>					<b>71,86 €</b>

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Sacubitril/Valsartan 6 mg/6 mg	60 GEK	25,04 €	2,00 €	0,54 €	22,50 €
Sacubitril/Valsartan 24 mg/26 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	17,59 €	436,39 €
Sacubitril/Valsartan 97 mg/103 mg	196 FTA	455,98 €	2,00 €	17,59 €	436,39 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Captopril 5 mg/5 ml	100 ml LSE	150,40 €	2,00 €	6,60 €	141,80 €
Captopril 12,5 mg <sup>18</sup>	100 TAB	13,29 €	2,00 €	0,16 €	11,13 €
Enalapril 1,74 mg (Rezeptur-Arzneimittel)	60 KAP	45,38 €	2,00 €	–	43,38 €
Enalapril 20 mg (Rezeptur-Arzneimittel)	60 KAP	71,86 €	2,00 €	–	69,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GEK = Granulat zur Entnahme aus Kapseln; KAP = Kapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; SMT = Schmelztabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>18</sup> Festbetrag

## **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie



- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Sacubitril/Valsartan (Entresto); Stand: Juni 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 7. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Oktober 2023 statt.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 9. November 2023 übermittelt.

Am 31. Oktober 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 31. Oktober 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 7. September 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. November 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	31. Oktober 2023 14. November 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken