

Tragende Gründe



zum 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

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekosten	22
4. Verfahrensablauf.....	22

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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sacubitril/Valsartan ist der 1. Januar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 23. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA (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 der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums 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 Methoden¹ 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:

zu 1.

Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril.

AT1-Rezeptorenblocker: Candesartan, Losartan und Valsartan.

Betablocker: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol.

Digitalisglykoside

Diuretika: z.B. Thazide (Hydrochlorothiazid), Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton, Eplerenon)

Ivabradin

Dabei gelten folgende Einschränkungen: AT1-Rezeptorenblocker sind nur zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden oder ggf. als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern.

Betablocker sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden.

Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen.

Diuretika sind bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nur indiziert, sofern Ödeme aufgrund einer Herzinsuffizienz auftreten oder, wie beispielsweise der Wirkstoff Hydrochlorothiazid, als adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

zu 2.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3.

Für das Disease-Management-Programm (DMP) koronare Herzkrankheit liegen Anforderungen an ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz bei Patienten mit KHK“ (Beschlussdatum 19.06. 2008 Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-06-20_DMP_KHK_Modul-HI.pdf) vor. Die hierin enthaltenen Empfehlungen zur medikamentö-

sen Therapie der Herzinsuffizienz konkretisieren die Therapieempfehlungen in Ziffer 1.5.2 des strukturierten Behandlungsprogramms für KHK. Ausgehend vom strukturierten Behandlungsprogramm für KHK sollen alle Patienten mit Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung der Kontraindikationen vorrangig ACE-Hemmer und Beta-Blocker erhalten.

Weitere Beschlüsse für Arzneimittelanwendungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt wurde, liegen nicht vor.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. In Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Betablocker für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen.

Dabei sind gemäß aktueller Leitlinien Beta-Blocker, sofern nicht kontraindiziert oder eine Unverträglichkeit vorliegt, zur Behandlung der Herzinsuffizienz zusammen mit ACE-Hemmern Standardtherapie im Indikationsgebiet.

Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen. Aldosteron-Antagonisten werden bei Patienten der NYHA-Klasse II - IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Betablocker symptomatisch bleiben sowie bei Patienten der NYHA-Klasse II nach Myokardinfarkt empfohlen.

Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie empfohlen, sofern eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen sollte. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu. Aufgrund der Zulassung der AT1-Rezeptorenblocker ist ein Einsatz dieser Wirkstoffe nur bei Unverträglichkeit auf ACE-Hemmer bzw. ggf. als Add-on Therapie zu ACE-Hemmern möglich.

Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie auf ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Beta-Blocker, sofern diese angezeigt sind, festgelegt. Sind Beta-Blocker aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt, ist ein ACE-Hemmer allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffe dieser Substanzklassen wurde nicht vorgenommen, jedoch sind, wie bereits unter 1. ausgeführt, nicht alle Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer bzw. Betablocker zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz zugelassen. Der Zulassungsstatus der entsprechenden Wirkstoffe ist daher zu berücksichtigen.

Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus u.a. als auch der Begleitsymptome (wie kardiale Ödeme) wird vorausgesetzt.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten ohne Diabetes mellitus liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril von Sacubitril/Valsartan (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) vor.

Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril von Sacubitril/Valsartan (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie PARADIGM-HF zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Sacubitril/Valsartan, in die erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA²-Schweregradklassen II bis IV) und reduzierter Ejektionsfraktion ($\leq 35\%$) eingeschlossen wurden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war mit ca. 29 % vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen der Studie PARADIGM-HF. Die Patienten waren im Mittel ca. 64 Jahre alt.

Die Mehrheit der Patienten (etwa 70 %) beider Behandlungsgruppen fiel in die Schweregradklasse NYHA II und wies leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Etwa 24 % der Patienten fielen in die Schweregradklasse NYHA III mit erhöhter Einschränkung der Leistungsfähigkeit sowie ca. 1 % der Patienten in die höchste Schweregradklasse (NYHA IV).

Vor Einschluss in die Studie PARADIGM-HF mussten die Patienten mindestens 4 Wochen eine stabile, leitlinienkonforme Behandlung ihrer Herzinsuffizienz erhalten haben. Diese Behandlung umfasste die Verabreichung von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorenblocker zusammen mit Betablockern (94 % der Patienten in beiden Studienarmen), sofern diese vertragen wurden und keine Kontraindikationen vorlagen³, und/oder ggf. Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (57 % im Interventionsarm, 60 % im Vergleichsarm) oder Diuretika (83 % im Interventionsarm bzw. 82% im Vergleichsarm). Patienten, die noch keine medikamentöse Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der Herzinsuffizienz vor Studienbeginn erhalten haben, wurden nicht eingeschlossen.

Die Studie PARADIGM-HF sah für alle nach dem Screening eingeschlossen Patienten eine 5- bis 10-wöchige sequenzielle, einfach verblindete Run-in-Phase mit einer Enalapril- und daran anschließender Sacubitril/Valsartan-Gabe vor. Ziel dieser Run-in-Phase war es sicherzustellen, dass Patienten die tägliche Zieldosis von 20 mg Enalapril bzw. 400 mg Sacubitril/Valsartan tolerieren. Patienten, die die Zieldosis von Enalapril bzw. Sacubitril/Valsartan nicht toleriert haben, schieden aus der Studie aus und wurden nicht randomisiert. Bei Patienten, die bereits Enalapril nicht vertragen haben, wurde aufgrund des sequenziellen Designs nicht untersucht, ob diese auch Sacubitril/Valsartan nicht vertragen. 2079

² New York Heart Association-Schweregradklassen

³ Gründe für Kontraindikationen oder geringere Dosierungen sollten dokumentiert werden.

(19,8 %) der nach dem Screening eingeschlossenen 10 513 Patienten haben während der Run-in-Phase die Studie schon vor der Randomisierung überwiegend aufgrund von Nebenwirkungen oder abnormer Laborwerte abgebrochen.

Nach der sequenziellen Run-in-Phase wurden 8 442 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 4 209 Patienten in den Sacubitril/Valsartan-Arm und 4 233 Patienten in den Enalapril-Arm. Für Patienten im Kontrollarm betrug die tägliche Zieldosis 20 mg Enalapril und für Patienten im Interventionsarm 400 mg Sacubitril/Valsartan, bei Unverträglichkeit war in beiden Behandlungsgruppen eine Dosisreduktion oder eine kurzfristige Behandlungsunterbrechung vorgesehen.

Die Patienten, die nach der Run-in-Phase auf die beiden Studienarme randomisiert worden sind, sollten neben den Studienmedikationen (Sacubitril/Valsartan und Enalapril) und der Begleit-/Hintergrundmedikation (Betablocker und ggf. Aldosteron-Antagonisten) eine optimale Herzinsuffizienztherapie erhalten. Diese konnte aus Kalziumkanal-Blockern, Diuretika und Nitraten bestehen. Nicht erlaubt waren ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten sowie Gallensäure-bindende Arzneimittel.

Wie bereits unter dem Punkt „zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, wird eine leitlinienkonforme Behandlung der mit einer Herzinsuffizienz einhergehenden Grund- und Begleiterkrankungen vorausgesetzt. Aus den Angaben zu der in der Studie eingesetzten Begleittherapie zur Behandlung der Hypertonie, des Diabetes mellitus und kardialer Ödeme kann davon ausgegangen werden, dass in der Studie PARADIGM-HF die im Studienverlauf aufgetretenen und mit der Herzinsuffizienz einhergehenden Erkrankungen und Symptome adäquat und leitlinienkonform behandelt wurden.

Für die Studie wurden 3 formale ereignisgesteuerte Interimsanalysen durchgeführt. Das Studienende war nach Erreichen von 2410 Ereignissen des primären, kombinierten Endpunktes - bestehend aus den beiden Komponenten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Mortalität - geplant. Die finale präspezifizierte Interimsanalyse wurde basierend auf 1744 Ereignissen des primären Endpunkts und 1027 kardiovaskulär bedingten Todesfällen durchgeführt und die Studie aufgrund des frühen Überlegenheitsnachweises vorzeitig nach 51 Monaten beendet.

Die mittlere Beobachtungszeit sowie die Behandlungsdauer der Patienten war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Beobachtungsdauer ca. 2,3 Jahre; Behandlungsdauer: ca. 24 Monate).

Zu den Ergebnissen der Studie:

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan (HR 0,84; 95%-KI [0,76; 0,93]; $p < 0,001$; 25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten, Sacubitril/Valsartan: n.b.; 95%-KI [39,3; n.b.]; Enalapril: n.b., 95%-KI [35,4; 39,5]).

Dieser Vorteil ist wesentlich durch einen Unterschied bei der kardiovaskulären Mortalität bedingt. (HR 0,80; 95%-KI [0,71; 0,89]; $p < 0,001$). Die Mehrheit aller Todesfälle (etwa 81 %) war kardiovaskulär bedingt, und die Anzahl der Patienten mit nicht kardiovaskulär bedingten Todesfällen war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet dadurch ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus vor. Da Diabetes mellitus im vorliegenden Anwendungsgebiet eine relevante Komorbidität darstellt, wird die Bewertung des Zusatznutzens separat für Patienten ohne Diagnose Diabetes mellitus zu Studienbeginn und für Patienten mit Diagnosestellung eines Diabetes mellitus vorgenommen.

Für Patienten ohne Diabetes mellitus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sacubitril/Valsartan (HR 0,77; 95%-KI [0,68; 0,88]; $p < 0,001$). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für Patienten ohne Diabetes mellitus ein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker), der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Für Patienten mit Diabetes mellitus ist dagegen das Ergebnis nicht statistisch signifikant, ein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität für diese Patienten nicht belegt.

Morbidität

Kombinierter Endpunkt - kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand

Für den kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall sowie nicht tödlichem Herzstillstand, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker (HR 0,83, 95%-KI [0,77; 0,90]; $p < 0,001$). Aus der Betrachtung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes ist ersichtlich, dass lediglich die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) zeigen und somit maßgeblich zum Gesamtergebnis dieses Endpunktes beitragen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) erfolgt daher auf der Ebene der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes:

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker (HR 0,79;

95%-KI [0,71; 0,89]; $p < 0,001$).

Für diesen Endpunkt zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad (NYHA-Klasse). Dabei ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klassen I / II. Für Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad in den weiteren, der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkten, insbesondere weiteren Endpunkten der Kategorie „Morbidity“ sowie der Tatsache, dass Patienten mit NYHA-Klasse I nicht von der Zulassung von Sacubitril/Valsartan umfasst sind sowie der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse IV nur etwa 1 % betrug, wurde die Aussagesicherheit der Subgruppenergebnisse als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten; der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wird daher trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „NYHA-Klasse“ auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet.

Myokardinfarkt

Um diesen Endpunkt umfassend abzubilden, werden die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt:

Tödlicher Myokardinfarkt

Für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

Gesamtereignisse

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Myokardinfarkt (Gesamtereignisse) ist damit nicht belegt.

Schlaganfall

Um den Endpunkt Schlaganfall umfassend abzubilden, werden auch hier die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt:

Nicht tödlicher Schlaganfall

Für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall ist damit nicht belegt.

Tödlicher Schlaganfall

Für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall ist damit nicht belegt.

Gesamtereignisse

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall ist damit nicht belegt.

Terminale Niereninsuffizienz

Für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D.

Die im Dossier seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen basierten auf einer Imputation der Daten verstorbener Patienten mit dem schlechtest möglichen Skalenwert. Bezüglich der Aussagekraft dieser Analysen bestehen Unsicherheiten, da es sinnvoller wäre, für verstorbene Patienten den zuletzt erhobenen Wert heranzuziehen, da hierdurch der Gesundheitszustand während des Lebens berücksichtigt wird. Im Stimmungsverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Analysen vorgelegt, in denen sowohl für Lebende als auch für verstorbene Patienten der zuletzt erhobene Wert herangezogen wurde. Diese Analysen werden daher der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

In diesen nachgereichten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Mangels Responderanalysen wurde zur Einschätzung der Relevanz des Effektes die standardisierte Mittelwertdifferenz herangezogen. Das 95%-Konfidenzintervall lag dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich ableiten, dass der Effekt nicht klinisch relevant ist.

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmä-

ßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Domänen körperliche Einschränkung, Symptome, soziale Einschränkung und Lebensqualität erhoben, die unter dem klinischen Summenscore KCCQ-OSS des krankheitsspezifischen Fragebogens KCCQ zusammengefasst erfasst wurden.

Die im Dossier seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen zu dem Instrument KCCQ-OSS basierten auf einer Imputation der Daten verstorbener Patienten mit dem schlechtest möglichen Skalenwert. Bezüglich der Aussagekraft dieser Analysen bestehen Unsicherheiten, da es sinnvoller wäre, für verstorbene Patienten den zuletzt erhobenen Wert heranzuziehen, da hierdurch die Lebensqualität während des Lebens berücksichtigt wird. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Analysen vorgelegt, in denen sowohl für Lebende als auch für verstorbene Patienten der zuletzt erhobene Wert herangezogen wurde. Diese Analysen werden daher der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt⁴.

Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verbesserung)

In der Auswertung des KCCQ-OSS, in denen sowohl für Lebende als auch für verstorbene Patienten der zuletzt erhobene Wert herangezogen wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker; RR 1,07, 95%-KI [1,01; 1,14]; $p < 0,032$).

Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verschlechterung)

Für den Endpunkt KCCQ-OSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker (RR 0,88, 95%-KI [0,82; 0,94]; $p < 0,001$).

Zusammenfassend ergibt sich aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl für die klinisch relevante Verbesserung als auch für die für eine klinisch relevante Verschlechterung ein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker), der in seinem Ausmaß gering ist.

⁴ Siehe Addendum A16-29 zu Auftrag A15-60 vom 25.05.2016

Nebenwirkungen

UE

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag in der PARADIGM-HF-Studie bei ca. 81 % unter Sacubitril/Valsartan bzw. 83 % unter Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.

SUE, Abbruch wegen UE

Aufgrund des hohen Anteils von Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, sind die Daten zu den Gesamtraten SUE und Abbruch wegen UE nicht abschließend für eine Aussage zu Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan verwertbar. So bilden beispielsweise Herzerkrankungen die mit Abstand häufigste Kategorie der Gesamtrate der SUE.

Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE treten Herzerkrankungen häufig auf. Allerdings ergibt sich aus den nicht-kardialen UE kein Anzeichen dafür, dass unter Sacubitril/Valsartan bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein höherer Schaden auftritt als unter Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist nicht belegt.

Spezifische UE

Die Aussage zum Endpunkt Hypotonie wird auf Grundlage des vom pU a priori geplanten NMQ⁵ Hypotonie abgeleitet. Dieser NMQ beinhaltet neben nicht patientenrelevanten Ereignissen (Blutdruckmessungen) auch patientenrelevante Ereignisse (Orthostasesyndrom, Schwindel [orthostatisch] und Präsynkope). Unterstützend werden neben den genannten patientenrelevanten Ereignissen des NMQ zusätzlich weitere in der Studie als häufige UE erhobene patientenrelevante Hypotonie-Ereignisse dargestellt (Stürze und Synkope).

Für den Endpunkt Hypotonie operationalisiert als NMQ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker (RR 1,31, 95 %-KI [1,21; 1,43]; $p < 0,001$). Aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts NMQ Hypotonie ist das Ausmaß des höheren Schadens von Sacubitril/Valsartan jedoch nicht quantifizierbar.

Für den Endpunkt Hypotonie NMQ liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus vor. Dabei ist das Ergebnis sowohl für Patienten mit Diabetes mellitus als auch für Patienten ohne Diabetes mellitus jeweils zuungunsten von Sacubitril/Valsartan statistisch signifikant. Der vorliegende Hinweis auf eine Effektmodifikation führt daher nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Ausmaßes des höheren Schadens von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem

⁵ NMQ = Novartis Medra Query

Betablocker) für die beiden Patientengruppen mit Diabetes mellitus bzw. ohne Diabetes mellitus.

Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) zeigen sich zudem für die Ereignisse Orthostasesyndrom, Schwindel (orthostatisch) und Stürze. Für die UE Präsynkope und Synkope ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Hypotonie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker), der jedoch in seinem Ausmaß aufgrund der geringen Messsicherheit der gewählten Operationalisierung des Endpunktes nicht quantifizierbar ist.

Angioödem

Die Bewertung des Endpunktes Angioödem erfolgte basierend auf dem PT Angioödem (durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert) sowie dem a priori definierten Standard MedDRA Query (SMQ) Angioödem.

Für beide Operationalisierungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren / geringeren Schaden von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein höherer / geringerer Schaden von Sacubitril/Valsartan ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

In der Betrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen verbleibt ein größerer, in seinem Ausmaß nicht quantifizierbarer Schaden von Sacubitril/Valsartan hinsichtlich nicht schwerer / nicht schwerwiegender Nebenwirkungen (Hypotonie NMQ), der jedoch in der Gesamtabwägung nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führt. Aufgrund der Unsicherheiten durch die Run-in-Phase (siehe Abschnitt „Aussagesicherheit“) sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen jedoch für eine Bewertung zum Zusatznutzen nicht abschließend beurteilbar.

Gesamtbewertung

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung bei Patienten ohne Diabetes mellitus als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht wird. Gleichzeitig werden eine geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responder für klinisch relevante Verbesserung sowie Responder für klinisch relevante Verschlechterung) und eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen festgestellt, die insgesamt die Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten ohne Diabetes mellitus unterstützen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und der nicht abschließend beurteilbaren Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Sacubitril/Valsartan jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Zusammengenommen wird für erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Patienten ohne Diabetes mellitus ein beträchtlicher Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker, festgestellt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus als gering ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine in ihrem Ausmaß geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responder für klinisch relevante Verbesserung sowie Responder für klinisch relevante Verschlechterung) sowie eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und der nicht abschließend beurteilbaren Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Sacubitril/Valsartan jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Verlängerung der Lebensdauer, keine Abschwächung schwerwiegender Symptome und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Zusammengenommen wird für erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Patienten mit Diabetes mellitus ein geringer Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker, festgestellt.

Für bisher nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorenblocker (ggf. in Kombination mit einem Betablocker und/oder Aldosteronantagonisten) unvorbehandelte Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurden für die Bewertung des Zusatznutzens keine valide Daten vorgelegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie PARADIGM-HF als niedrig eingestuft.

Unabhängig vom Verzerrungspotenzial ist die Aussagesicherheit der Studie PARADIGM-HF durch die sequenzielle Run-In-Phase beeinträchtigt. Die Verwendung dieses Studiendesigns hat zur Folge, dass in die randomisierte doppelblinde Phase der Studie PARADIGM-HF eine selektierte Patientenpopulation eingeht, bei der die Initiierung/Auftitrung von Sacubitril/Valsartan bzw. von Enalapril bereits abgeschlossen ist und bei denen sichergestellt ist, dass sie die Zieldosen der Interventions- und Vergleichstherapie vertragen. Dementsprechend werden Nebenwirkungen oder andere Therapieabbrüche, die in der Initialphase bzw. Titrationsphase auftreten, nicht erfasst. Es ist nicht auszuschließen, dass dies zu einer Unterschätzung der UE führt, insbesondere für Sacubitril/Valsartan aufgrund der sequenziellen Vorgehensweise in der Run-in-Phase. Auch wenn zwar ein vergleichbarer Anteil der Patienten unter einer Therapie mit Enalapril und der sich daran anschließenden Sacubitril/Valsartan-Gabe vor der doppelblinden Phase ausgeschieden ist, kann daraus nicht auf ein vergleichbares Verträglichkeitspotential geschlossen werden. Vielmehr ist unklar, ob die Patienten, die bereits in der ersten Phase unter der Enalapril-Gabe ausgeschieden sind, zusätzlich auch Sacubitril/Valsartan nicht vertragen hätten und somit zu einer höheren Rate an UE geführt hätten. Bei der Erhebung der Nebenwirkungen wurden auch solche Ereignisse dokumentiert, die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen. Der hohe Anteil der UE aufgrund der Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung sowie die beschriebenen Unsicherheiten aufgrund der sequentiellen Run-in-Phase lassen keine sichere Gesamtbewertung, insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen, zu. Auch die im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-in-Phase konnten die bestehenden Unsicherheiten nicht ausräumen, da zum einen eine selektive Betrachtung einzelner UE erfolgte und zum anderen die methodische Durchführung der Sensitivitätsanalysen ungeeignet ist, spezifisch auftretende UE bei in der Run-in-Phase ausgeschiedenen Patienten herauszuarbeiten.

Zudem wurden in der Studie überwiegend wenig beeinträchtigte Patienten (ca. 70 % NYHA II) untersucht, während der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse IV mit ca. 1% sehr gering ist. Patienten mit reduzierter Nierenfunktion mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sowie Patienten mit Herzrhythmusstörungen wurden in der Studie ebenfalls nicht untersucht. Sacubitril/Valsartan ist aber auch bei diesen Patientengruppen zugelassen.

Des Weiteren wird die Bestimmung des als Einschlusskriterium herangezogenen Parameters „erhöhte Plasmaspiegel der Biomarker brain natriuretic peptide (BNP) oder N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)“ im ambulanten Bereich nicht empfohlen, so dass auch dieses Kriterium zu einer weiteren Patientenselektion beiträgt.

Langzeitdaten in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen, u.a. kognitive Veränderungen bzw. Beeinträchtigungen, liegen nicht vor. Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und der daraus folgenden Langzeitbehandlung der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz ist eine längere Beobachtungsdauer angezeigt.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Herzinsuffizienz in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und nicht ausreichend detailliert, so dass die Patientenzahlen lediglich geschätzt werden können und mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen zu Grunde. Basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientenzahlen (ca. 550 000 - 1 350 000 Patienten) wird eine Unterteilung der Patientenzahlen in Patienten ohne Begleiterkrankung Diabetes mellitus und Patienten mit Begleiterkrankung Diabetes mellitus vorgenommen. Unter der Prämisse, dass ca. 32 % der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ebenfalls an Diabetes mellitus erkrankt sind, kann von ca. 176 000 - 432 000 Patienten mit Diabetes mellitus ausgegangen werden⁶. Bei der Anzahl der Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ohne Diabetes mellitus wird entsprechend von ca. 374 000 - 918 000 Patienten ausgegangen.

Für die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Untergrenze wird jedoch aufgrund unberücksichtigter Diagnoseschlüssel (ICD-Codes) wie Patienten mit einer Diagnose einer Kardiomyopathie (ICD-10 I42. und I43.) sowie Patienten mit einer Diagnose einer Myokarddegeneration (ICD-10 I51.5) und Kardiomegalie (ICD-10 I51.7), für die jedoch im Krankheitsverlauf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan infrage kommt, eine Unterschätzung der Patientenzahlen angenommen. Zudem finden sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion sehr heterogene, mitunter niedrigere, als auch höhere Angaben bezogen auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Anteil von 50%, so dass hierdurch sowohl eine Unter- als auch Überschätzung der Patientenzahl möglich ist.

Insgesamt ist daher sowohl eine deutliche Unter- als auch eine Überschätzung der im Beschluss angegebenen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen.

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: 5. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf

⁶ aus C. Feldmann, G. Ertl, C.E. Angermann: Ganzheitliche Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Internist 2014. 55:676–686. DOI 10.1007/s00108-013-3427-0; Prävalenz und prognostische Relevanz von Risikofaktoren, Komplikationen und Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der Kosten der erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der Behandlung der Herzinsuffizienz um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration zudem patientenindividuell erfolgt. Es wird daher, sofern keine explizite Erhaltungsdosis in der Fachinformation angegeben ist, die max. zulässige Tagesdosis der Kostenberechnung zugrunde gelegt; in Einzelfällen kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit in der Erhaltungstherapie patientenindividuell ggf. eine niedrigere Tagesdosis des ACE-Hemmers und/oder Betablockers angezeigt sein.

Zu bewertendes Arzneimittel: Sacubitril/Valsartan

Laut Fachinformation liegt die Erhaltungsdosis von Sacubitril/Valsartan bei zweimal täglich einer Tablette mit einer Stärke von 97/103 mg.

Sacubitril/Valsartan wird auch in Kombination mit einem Betablocker gegeben. Des Weiteren ist auch eine Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der Herzinsuffizienz möglich. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde exemplarisch die Kombination mit einem Betablocker dargestellt. In Kombination mit anderen / weiteren Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind ggf. abweichende Kosten für die Therapie mit Sacubitril/Valsartan möglich.

Unter den für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassenen Betablockern liegt die Erhaltungsdosis des Wirkstoffes Bisoprolol bei max. 10 mg einmal täglich.

Die Erhaltungsdosis von Carvedilol beträgt 25 mg zweimal täglich, bzw. bei Patienten mit einem Körpergewicht > 85 kg, bei denen keine schwere Herzinsuffizienz vorliegt, 50 mg zweimal täglich.

Für Metoprololsuccinat ist laut Fachinformation für die Langzeitbehandlung eine Erhaltungsdosis von 190 mg einmal täglich anzustreben.

Für die Erhaltungsdosis von Nebivolol wird eine Dosierung von bis 10 mg einmal täglich angenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Laut Fachinformation wird der ACE-Hemmer Captopril in einer Erhaltungsdosis von 75 bis

150 mg, aufgeteilt auf mehrere Gaben, angewendet. Es wird für die Berechnung von einer dreimal täglichen, gleichmäßig verteilten Gabe von 25 mg bzw. 50 mg Captopril ausgegangen.

Die max. Dosierung von Cilazapril beträgt 5 mg einmal täglich.

Die übliche Erhaltungsdosis von Enalapril beträgt laut Fachinformation 20 mg, aufgeteilt auf 1 bis 2 Gaben, bis max. 40 mg, aufgeteilt auf 2 Gaben.

Für Lisinopril ergibt sich gemäß Fachinformation eine Tagesdosis von max. 35 mg pro Tag. Für die Berechnung der Tageshöchstdosis von 35 mg wird von einer Kombination der Wirkstärken 5 mg und 30 mg, jeweils 1 Tablette täglich, ausgegangen. Für Perindopril liegt die Erhaltungsdosis bei max. 5 mg einmal täglich.

Die Erhaltungsdosis von Ramipril beträgt 10 mg, aufgeteilt auf 1 - 2 Gaben, durchgeführt.

Sofern angezeigt, kann zur Behandlung der Herzinsuffizienz die Therapie mit einem ACE-Hemmer ebenfalls mit einem Betablocker kombiniert werden.

Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Wirkstoffe Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol sowie Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Kombination des zu bewertenden Arzneimittels bzw. die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Betablocker fallen die Kosten für die Behandlung mit einem Betablocker zusätzlich zu Sacubitril/Valsartan bzw. zusätzlich zu einem ACE-Hemmer an. Für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurden die Kosten für die einzelnen Kombinationsmöglichkeiten der Therapien summiert und im Beschluss eine Spanne der günstigsten und teuersten Kombination abgebildet.

Für die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit einem Betablocker stellt die Kombination mit Bisoprolol in einer Tagesdosis von 10 mg die günstigste und die Kombination mit Carvedilol (Tagesdosis 2 x 50 mg) die teuerste Kombination dar.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt die Kombination des ACE-Hemmers Perindopril 5 mg mit dem Betablocker Bisoprolol in einer Tagesdosis von 10 mg die günstigste und die Kombination des ACE-Hemmers Captopril in einer Tagesdosierung von 150 mg (3 x täglich 50 mg) mit dem Betablocker Carvedilol 100 mg (2 x täglich 50 mg) die teuerste Kombination dar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sacubitril/Valsartan	kontinuierlich	2 x täglich	365
Ggf. Betablocker ⁷			
Bisoprolol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Carvedilol	kontinuierlich	2 x täglich	365
Metoprololsuccinat	kontinuierlich	1 x täglich	365
Nebivolol ⁸	kontinuierlich	1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Betablocker)			
Captopril	kontinuierlich	3 x täglich ⁹	365
Cilazapril	kontinuierlich	1 x täglich	365
Enalapril	kontinuierlich	1 - 2 x täglich	365
Lisinopril	kontinuierlich	1 x täglich	365
Perindopril	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ramipril	kontinuierlich	1 - 2 x täglich	365
Ggf. Betablocker			
Bisoprolol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Carvedilol	kontinuierlich	2 x täglich	365
Metoprololsuccinat	kontinuierlich	1 x täglich	365
Nebivolol	kontinuierlich	1 x täglich	365

⁷ Exemplarisch ist die Kombination mit einem Betablocker dargestellt.

⁸ Zur Behandlung einer stabilen leichten bis mittelschweren Herzinsuffizienz nur bei über 70-jährigen Patienten zugelassen.

⁹ Laut Fachinformation, Abschnitt 4.2 ist eine Aufteilung der Erhaltungsdosis von 75 bis 100 mg auf mehrere Gaben angezeigt. Für die Berechnung wird von einer drei-mal täglichen, gleichmäßig verteilten Gabe ausgegangen.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung pro Tag (mg)	Menge pro Packung ¹⁰ (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sacubitril/Valsartan	97/103	194/206	196 (7x28)	730
Ggf. Betablocker				
Bisoprolol	10	10	100	365
Carvedilol	25 - 50	50 - 100	100	730
Metoprololsuccinat	190	190	100	365
Nebivolol	5	10	100	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Betablocker)				
Captopril ¹¹	25 - 50	75 - 150	100	1095
Cilazapril	5	5	100	365
Enalapril	20	20 - 40	100	365 - 730
Lisinopril	5, 30	35	100	365 + 365 ¹²
Perindopril	5	5	100	365
Ramipril	10	10	100	365
Ggf. Betablocker				
Bisoprolol	10	10	100	365
Carvedilol	25 - 50	50 - 100	100	730
Metoprololsuccinat	190	190	100	365
Nebivolol	5	10	100	730

¹⁰ Jeweils größte Packung.

¹¹ Zur Behandlung der Herzinsuffizienz nur in Kombination mit einem Betablocker zugelassen.

¹² Setzt sich zusammen aus je 1 Tablette á 5 mg plus 1 Tablette á 30 mg , entsprechend je 365 Tabletten á 5 mg plus 365 Tabletten á 30 mg / Jahr

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sacubitril/Valsartan	692,45 €	652,95 € [1,77 € ¹³ ; 37,73 € ¹⁴]
Ggf. Betablocker		
Bisoprolol ¹⁵	15,80 €	13,65 € [1,77 € ¹³ ; 0,38 € ¹⁴]
Carvedilol ¹⁵	22,66 € (25 mg)	19,97 € [1,77 € ¹³ ; 0,92 € ¹⁴]
	26,22 € (50 mg)	23,24 € [1,77 € ¹³ ; 1,21 € ¹⁴]
Metoprololsuccinat ¹⁵	19,17 €	16,75 € [1,77 € ¹³ ; 0,65 € ¹⁴]
Nebivolol ¹⁵	13,98 €	11,97 € [1,77 € ¹³ ; 0,24 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Betablocker)		
Captopril ¹⁵	13,39 € (25 mg)	11,43 € [1,77 € ¹³ ; 0,19 € ¹⁴]
	14,60 € (50 mg)	12,54 € [1,77 € ¹³ ; 0,29 € ¹⁴]
Cilazapril ¹⁵	16,54 €	14,33 € [1,77 € ¹³ ; 0,44 € ¹⁴]
Enalapril ^{15/15}	16,71 €	14,49 € [1,77 € ¹³ ; 0,45 € ¹⁴]
Lisinopril ¹⁵	13,74 € (5 mg)	11,75 € [1,77 € ¹³ ; 0,22 € ¹⁴]
	17,80 € (30 mg)	15,49 € [1,77 € ¹³ ; 0,54 € ¹⁴]
Perindopril ¹⁵	15,37 €	13,25 € [1,77 € ¹³ ; 0,35 € ¹⁴]
Ramipril ¹⁵	15,59 € (10 mg)	13,46 € [1,77 € ¹³ ; 0,36 € ¹⁴]
Ggf. Betablocker		
Bisoprolol ¹⁵	15,80 €	13,65 € [1,77 € ¹³ ; 0,38 € ¹⁴]
Carvedilol ¹⁵	22,66 € (25 mg)	19,97 € [1,77 € ¹³ ; 0,92 € ¹⁴]
	26,22 € (50 mg)	23,24 € [1,77 € ¹³ ; 1,21 € ¹⁴]
Metoprololsuccinat ¹⁵	19,17 € (190 mg)	16,75 € [1,77 € ¹³ ; 0,65 € ¹⁴]
Nebivolol ¹⁵	13,98 €	11,97 € [1,77 € ¹³ ; 0,24 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, so-

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁵ Festbetrag

fern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Dezember 2014 eingegangen am 20. Dezember 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Februar 2015 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 23. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan ist der 1. Januar 2016.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Dezember 2015 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 Dokuments zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Mai 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. Mai 2016 übermittelt.

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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken