



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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	23
4. Verfahrensablauf	23
5. Beschluss	25
6. Anhang	34
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger.....	34
B. Bewertungsverfahren.....	39
1. Bewertungsgrundlagen	39
2. Bewertungsentscheidung.....	39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2 Nutzenbewertung	39
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	39
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	39
2.2.4 Therapiekosten.....	39
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	45
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	46
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	46
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48

5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	48
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ.....	74
5.3	Stellungnahme Fachgesellschaften.....	121
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	161
D.	Anlagen.....	171
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	171
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	203

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 vorgetragenen 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 pivotalen 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 eingeschlossenen 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 sequen-

² New York Heart Association-Schweregradklassen

³ Gründe für Kontraindikationen oder geringere Dosierungen sollten dokumentiert werden.

ziellen Designs nicht untersucht, ob diese auch Sacubitril/Valsartan nicht vertragen. 2079 (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.

Gesamtergebnisse

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 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 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 sequenziellen 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 Studien 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.

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.

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

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. Betablocker⁷			
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

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Nebivolol	kontinuierlich	1 x täglich	365

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 Dossiers 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 Dossiers 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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Vom 16. Juni 2016

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

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

Sacubitril/Valsartan

Beschluss vom: 16. Juni 2016

In Kraft getreten am: 16. Juni 2016

BAnz AT 26.07.2016 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

¹ Gemäß Zulassung vom 19. November 2015.

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

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

² Ergebnisse aus der Studie PARADIGM-HF

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

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

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>ohne Wert- ersetzung für Verstorbeneⁱ</i>	3095	1150 (37,16)	3009	1047 (34,80)	1,07 [1,00; 1,14]; 0,055
Nebenwirkungen					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE					
	4203	3419 (81,35)	4229	3503 (82,83)	n. b.
SUE					
	4203	1937 (46,09)	4229	2142 (50,65)	k. A. ^j
Abbruch wegen UE					
	4203	450 (10,71)	4229	516 (12,20)	k. A. ^j
Hypotonie					
NMQ Hypo- tonie	4203	1027 (24,43)	4229	786 (18,59)	1,31 [1,21; 1,43]; < 0,001
Orthostase- syndrom	4203	64 (1,52)	4229	34 (0,80)	1,87 [1,26; 2,78] ^{b,c} 0,002 ^d
Schwindel ortho- statisch	4203	24 (0,57)	4229	12 (0,28)	1,97 [1,02; 3,78] ^{b,c} ; 0,046 ^d
Präsynkope	4203	15 (0,36)	4229	21 (0,50)	0,72 [0,37; 1,39] ^{b,c} ; 0,404 ^d
Stürze	4203	80 (1,90)	4229	54 (1,28)	1,49 [1,06; 2,10] ^b ; 0,023 ^d
Synkope	4203	94 (2,24)	4229	117 (2,70)	0,83 [0,63; 1,09] ^b 0,183 ^d
Angioödem					

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β-Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β-Blocker)		Intervention vs. Kontrolle
Angio- ödem ^k	4203	19 (0,45)	4229	10 (0,24)	1,88 [0,90; 3,89] ^{b,c} ; 0,097 ^d
SMQ Angi- oödem	4203	300 (7,14)	4229	312 (7,38)	0,97 [0,83; 1,13]; 0,675 ^d

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

b: eigene Berechnung des IQWiG

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

d: eigene Berechnung des IQWiG, exakter Fisher-Test

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

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

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

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

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

j: Daten nicht abschließend interpretierbar

k: adjudiziert durch klinisches Endpunktkomitee

verwendete Abkürzungen:

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

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

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

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

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten³:

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

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

³ Kosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 26. Juli 2016
BAnz AT 26.07.2016 B1
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Juni 2016

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

L

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

Sacubitril/Valsartan

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β -Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β -Blocker)		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	4 187	n. b. [39,3; n. b.] 711 (16,98)	4 212	36,9 [35,4; 39,5] 835 (19,82)	0,84 [0,76; 0,93]; < 0,001
Diabetes bei Baseline: nein	2 736	n. b. 408 (14,91)	2 756	39,2 [36,3; 43,2] 525 (19,05)	0,77 [0,68; 0,88]; < 0,001
Diabetes bei Baseline: ja	1 451	36,0 [31,9; 38,7] 303 (20,88)	1 456	34,0 [32,0; 38,5] 310 (21,29)	0,97 [0,83; 1,14]; 0,727

Interaktion: 0,025

¹ Gemäß Zulassung vom 19. November 2015.

² Ergebnisse aus der Studie PARADIGM-HF.



Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β -Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β -Blocker)		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	
kardiovaskuläre Mortalität					
	4 187	n. b. 558 (13,33)	4 212	47,1 [42,5; n. b.] 693 (16,45)	0,80 [0,71; 0,89]; < 0,001
Morbidität					
kombinierter Endpunkt – Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand					
	4 187	k. A. 1 019 (24,34)	4 212	k. A. 1 197 (28,42)	0,83 [0,77; 0,90]; < 0,001
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz					
	4 187	n. b. [46,3; n. b.] 537 (12,83)	4 212	n. b. [45,2; n. b.] 658 (15,62)	0,79 [0,71; 0,89]; < 0,001
Myokardinfarkt					
	4 187	k. A. 115 (2,75)	4 212	k. A. 119 (2,83)	0,96 [0,74; 1,24]; 0,733
nicht tödlich	4 187	n. b. 107 (2,56)	4 212	n. b. 105 (2,49)	1,01 [0,77; 1,32]; 0,960
tödlich	4 187	k. A. 20 (0,48) ^b	4 212	k. A. 25 (0,59) ^b	0,80 [0,45; 1,45] ^{b, c} ; 0,550 ^d
Schlaganfall					
	4 187	k. A. 109 (2,60)	4 212	k. A. 110 (2,61)	0,99 [0,76; 1,29]; 0,918
nicht tödlich	4 187	n. b. 106 (2,53)	4 212	n. b. 107 (2,54)	0,99 [0,75; 1,29]; 0,918
tödlich	4 187	k. A. 19 (0,4) ^b	4 212	k. A. 29 (0,69) ^b	0,66 [0,38; 1,17] ^{b, c} ; 0,192 ^d
terminale Niereninsuffizienz					
	4 187	n. b. 8 (0,19)	4 212	n. b. 16 (0,38)	0,49 [0,21; 1,16]; 0,157



Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β -Blocker)			Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β -Blocker)			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studienbe- ginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studienbe- ginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS							
mit Wertersetzung für Verstorbene ^h	3 951	68,35 (0,31)	3,24 (0,28)	3 937	67,17 (0,32)	2,41 (0,28)	0,83 [0,11; 1,54]; 0,023
ohne Wertersetzung für Verstorbene ⁱ	3 352	68,82 (0,34)	3,81 (0,29)	3 240	67,71 (0,35)	3,27 (0,30)	0,54 [- 0,22; 1,30]; 0,161
							Hedges' g ^h : 0,05 [0,01; 0,10]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KCCQ-OSS^a Responder^f							
klinisch relevante Verschlechterung^g							
mit Wertersetzung für Verstorbene ^h	3 641	1 139 (31,28)		3 639	1 299 (35,70)		0,88 [0,82; 0,94]; < 0,001
ohne Wertersetzung für Verstorbene ⁱ	3 095	927 (29,95)		3 009	1 016 (33,77)		0,89 [0,82; 0,95]; 0,001
klinisch relevante Verbesserung^g							
mit Wertersetzung für Verstorbene ^h	3 641	1 319 (36,23)		3 639	1 231 (33,83)		1,07 [1,01; 1,14]; 0,032
ohne Wertersetzung für Verstorbene ⁱ	3 095	1 150 (37,16)		3 009	1 047 (34,80)		1,07 [1,00; 1,14]; 0,055
Nebenwirkungen							
UE							
	4 203	3 419 (81,35)		4 229	3 503 (82,83)		n. b.
SUE							
	4 203	1 937 (46,09)		4 229	2 142 (50,65)		k. A. ^j
Abbruch wegen UE							
	4 203	450 (10,71)		4 229	516 (12,20)		k. A. ^j
Hypotonie							
NMQ Hypotonie	4 203	1 027 (24,43)		4 229	786 (18,59)		1,31 [1,21; 1,43]; < 0,001



Endpunkt	Interventionsgruppe Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem β -Blocker)		Kontrollgruppe Enalapril (in Kombination mit einem β -Blocker)		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Orthostasesyndrom	4 203	64 (1,52)	4 229	34 (0,80)	1,87 [1,26; 2,78] ^{b, c} ; 0,002 ^d
Schwindel orthostatisch	4 203	24 (0,57)	4 229	12 (0,28)	1,97 [1,02; 3,78] ^{b, c} ; 0,046 ^d
Präsynkope	4 203	15 (0,36)	4 229	21 (0,50)	0,72 [0,37; 1,39] ^{b, c} ; 0,404 ^d
Stütze	4 203	80 (1,90)	4 229	54 (1,28)	1,49 [1,06; 2,10] ^b ; 0,023 ^d
Synkope	4 203	94 (2,24)	4 229	117 (2,70)	0,83 [0,63; 1,09] ^b 0,183 ^d
Angioödem					
Angioödem ^k	4 203	19 (0,45)	4 229	10 (0,24)	1,88 [0,90; 3,89] ^{b, c} ; 0,097 ^d
SMQ Angioödem	4 203	300 (7,14)	4 229	312 (7,38)	0,97 [0,83; 1,13]; 0,675 ^d

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

b: eigene Berechnung des IQWiG

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

d: eigene Berechnung des IQWiG, exakter Fisher-Test

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

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

g: klinische relevante Verschlechterung bzw. Verbesserung; Abnahme bzw. Zunahme um ≥ 5 Punkte (Responskriterium)

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

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

j: Daten nicht abschließend interpretierbar

k: adjudiziert durch klinisches Endpunktkomitee

verwendete Abkürzungen:

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

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

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

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

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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



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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten³:

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

Stand-Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des G-BA am 16. Juni 2016 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Kosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

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

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Dezember 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Sacubitril/Valsartan](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sacubitril/Valsartan
- **Handelsname:** Entresto®
- **Therapeutisches Gebiet:** Herzinsuffizienz (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-207)

- [Modul 1 \(191.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1309/2015-12-21_Modul1_Sacubitril-Valsartan.pdf)
- [Modul 2 \(569.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1310/2015-12-21_Modul2_Sacubitril-Valsartan.pdf)
- [Modul 3 \(862.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1311/2015-12-21_Modul3A_Sacubitril-Valsartan.pdf)
- [Modul 4 \(19.7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.3 MB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1314/Sacubitril_Valsartan_Information%20zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) bei Patienten mit systolischer Dysfunktion, ist:

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

Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus als auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, wird vorausgesetzt.

Stand der Information: Februar 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1.8 MB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2016
- Mündliche Anhörung: 09.05.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach](#)

[§ 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Sacubitril%2FValsartan%20-%202016-01-01-D-207>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sacubitril/Valsartan - 2016-01-01-D-207*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.05.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.05.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Sacubitril/Valsartan

Stand: 03.05.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.04.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.04.2016
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR) und Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)	22.04.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.04.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Dr. Markus Dworak Dr. Andreas Kress Dr. Timo Wasmuth Dr. Stephan Hupfer
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Bernd Mühlbauer Dr. Ursula Köberle
Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften:	
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Christiane Angermann
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Dirk Wieland
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	Prof. Dr. Bernd Nowak Prof. Dr. Rolf Wachter
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)	Prof. Dr. Axel Schlitt
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Andrej Rasch Dr. Sebastian Werner

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Dr. Markus Dworak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Andreas Kress	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Timo Wasmuth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Dr. Stephan Hupfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften:						
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Prof. Dr. Christiane Angermann	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)						
Prof. Dr. Bernd Nowak	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. Rolf Wachter	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)						
Prof. Dr. Axel Schlitt	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Prof. Dr. Bernd Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Ursula Köberle	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan, Entresto®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 01.04.2016 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 379) zur Dossierbewertung von Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA Verfo zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

1. Ausmaß des Zusatznutzens für Sacubitril/Valsartan
 - a. Erheblicher Zusatznutzen nach AM-NutzenV
 - b. Weitere Analysen zur Interpretierbarkeit der Verträglichkeitsendpunkte SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - c. Weitere Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS und KCCQ OSS) gemäß IQWiG-Anforderungen
2. Weitere Aspekte zur Wirksamkeit und Sicherheit
 - a. Weitere Analysen zur Auswirkung der Run-In Phase auf die Verträglichkeit von Sacubitril/Valsartan
 - b. Berücksichtigung der Veränderung der NYHA-Klasse als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung
3. Epidemiologie und Kosten

Zusammenfassung der Stellungnahme

1. Ausmaß des Zusatznutzens für Sacubitril/Valsartan

Bei der Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der AM-NutzenV ergibt sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan, da es sich bei der Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität um eine „große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ bei gleichzeitig „erheblicher Verlängerung der Überlebenszeit“ handelt. Dieser Überlebensvorteil geht zudem mit einem Vorteil von Sacubitril/Valsartan bei Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Verträglichkeitsparametern einher.

- Für Sacubitril/Valsartan lässt sich gemäß AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen ableiten, da Sacubitril/Valsartan die Gesamtmortalität gegenüber Enalapril um 16 % ($p < 0,001$) sowie die kardiovaskuläre Mortalität um 20 % ($p < 0,001$) senkt und die prognostizierte mediane Lebenserwartung der Patienten um 1,2 Jahre verlängert.
- Weitere Verträglichkeitsanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) unter Ausschluss der System Organ Class (SOC) Herzerkrankungen und differenziert nach vermutetem bzw. nicht vermutetem Kausalzusammenhang zeigen eine deutliche Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril. In der Gesamtschau der Verträglichkeitsendpunkte ergibt sich folglich ein Vorteil für Sacubitril/Valsartan in der Nutzenkategorie Verträglichkeit.
- Zusätzliche Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Fortschreibung der zuletzt erhobenen Werte für verstorbene Patienten bestätigen den Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

2. Weitere Aspekte zur Wirksamkeit und Sicherheit

- Die Ergebnisse der beigefügten Sensitivitätsanalysen zur Run-In Phase unterstützen die Aussagesicherheit der PARADIGM-HF Studie und bestätigen die Einschätzung des IQWiG zur Relevanz der Studie.
- Die Veränderung der New York Heart Association (NYHA)-Klasse sollte als patientenrelevanter Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

3. Epidemiologie und Kosten

- Es wurden weitere Daten zur Epidemiologie vorgelegt und die Jahrestherapiekosten basierend auf den Anmerkungen des IQWiG und unter Einbeziehung der neuen Packungsgrößen für Sacubitril/Valsartan neu berechnet.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Ausmaß des Zusatznutzens für Sacubitril/Valsartan</p> <p>a.) Erheblicher Zusatznutzen nach AM-NutzenV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der AM-NutzenV ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan aufgrund des erheblichen Mortalitätsvorteils <p>Auf Basis der Allgemeinen Methoden (1) sieht das IQWiG in der Gesamtschau der im Dossier dargestellten Endpunkte einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan (2). Demnach profitieren erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion hinsichtlich Mortalität (Gesamtüberleben, kardiovaskuläre Mortalität), Morbidität (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für Patienten der NYHA-Klasse I/II) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (klinisch relevante Verschlechterung des KCCQ-OSS) von Sacubitril/Valsartan. Demgegenüber steht ein vom IQWiG festgestellter Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril für die nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkung Hypotonie (2). Die Bewertung kann von der Novartis Pharma GmbH unter Zugrundelegung der Allgemeinen Methoden des IQWiG grundsätzlich nachvollzogen werden.</p> <p>Die AM-NutzenV ist die derzeit gültige Rechtsverordnung im AMNOG-Verfahren (3). Auf Basis dieser regelt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Verfahrensordnung die Einzelheiten zum Verfahren. Daher sollte aus Sicht der Novartis Pharma GmbH die AM-</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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 therapie-relevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NutzenV als Grundlage für die Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens dienen. Bei einer Ableitung des Zusatznutzens anhand der AM-NutzenV ist nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH ein erheblicher Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan gegeben.</p> <p>In der AM-NutzenV heißt es: „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ (3).</p> <p>Aufgrund der signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität um 14 bzw. 16 % (Relatives Risiko, RR bzw. Hazard Ratio, HR) sowie der kardiovaskulären Mortalität um 19 bzw. 20 % (RR bzw. HR) durch Sacubitril/Valsartan lässt sich aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ein erheblicher Zusatznutzen ableiten (4).</p> <p>Da im Beobachtungszeitraum der PARADIGM-HF Studie weniger als 50 % der Patienten verstorben sind, konnte die mediane Überlebenszeit (Zeitpunkt, zu dem 50 % der Patienten verstorben sind) nicht direkt ermittelt werden. Aufgrund dessen wurde basierend auf einem parametrischen Überlebenszeitmodell die prognostizierte mediane Überlebenszeit von Sacubitril/Valsartan und Enalapril berechnet. Demnach ergibt sich ein medianer Überlebenszeitvorteil für Sacubitril/Valsartan von 1,2 Jahren (siehe Anlage 1, Tabelle 1-1). Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 50 % (5, 6) - ist diese Überlegenheit von hoher Patientenrelevanz.</p>	<p>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.</p> <p>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 the-</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Novartis Pharma GmbH ist der Ansicht, dass es sich bei der Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität um eine „große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ sowie eine „erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ handelt, woraus sich gemäß AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen ergibt.</p> <p>b.) Weitere Analysen zur Interpretierbarkeit der Verträglichkeitsendpunkte SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten</p> <ul style="list-style-type: none"> Konsistente Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan bei den SUE ergibt in der Gesamtschau aller Verträglichkeitsendpunkte einen Vorteil in der Nutzenkategorie Verträglichkeit <p>Für die Endpunkte Gesamtrate der SUE und Abbrüche aufgrund von UE hat das IQWiG in der Dossierbewertung abweichend von der Novartis Pharma GmbH keinen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan feststellen können. Das IQWiG sieht aber auch keine Anzeichen für einen höheren Schaden von Sacubitril/Valsartan für diese Endpunkte. Weiter-</p>	<p>rapierrelevanten 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.</p> <p><i>SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>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</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hin verweist das IQWiG darauf, dass die von der Novartis Pharma GmbH vorgelegten Analysen zu SUE und Abbruch wegen UE ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesfallereignissen nicht sinnvoll sind, da hierdurch möglicherweise relevante schwerwiegende Nebenwirkungen ausgeblendet werden. Laut IQWiG sind die vorliegenden Daten nicht abschließend interpretierbar, da für beide Endpunkte der Anteil an Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, hoch ist. Das IQWiG stellt fest, dass die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE die SOC Herzerkrankungen sei. Für die Bewertung wäre es daher erforderlich, Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne die Erfassung der Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Sacubitril/Valsartan zu ermöglichen (2).</p> <p>Um der Empfehlung des IQWiG für eine entsprechende Auswertung nachzukommen, legt die Novartis Pharma GmbH mit dieser Stellungnahme weitere Verträglichkeitsanalysen vor. In diesen Analysen wurden für die Endpunkte Gesamtrate der SUE bzw. UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, die SOC Herzerkrankungen nicht berücksichtigt (siehe Anhang, Tabelle 1). Zusätzlich wurde diese Auswertung auch ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesfallereignissen durchgeführt. Die Novartis Pharma GmbH erachtet eine solche Auswertung als sinnvoll, um eine Doppelbewertung für die bereits gezeigten Vorteile bei der Mortalität und Hospitalisierung auszuschließen (siehe Anhang, Tabelle 1). Da der Ausschluss der SOC Herzerkrankun-</p>	<p>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.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Die Aussage zum Endpunkt Hypotonie wird auf Grundlage des vom pU a priori geplanten NMQ²¹ 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).</p> <p>Für den Endpunkt Hypotonie operationalisiert als NMQ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu</p>

²¹ NMQ = Novartis Medra Query

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen nicht alle Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung umfasst, eine posthoc Auswahl der auszuschließenden SOC jedoch anfällig für eine Verzerrung der Ergebnisse ist, wird eine weitere Art der Differenzierung der SUE und der UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, dargestellt (siehe Anhang, Tabelle 2). Dabei wird die Einstufung durch den verblindeten Prüfarzt berücksichtigt, bei der er angeben muss, ob er einen Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet (im Folgenden UE mit vermutetem bzw. nicht vermutetem Kausalzusammenhang genannt).</p> <p>Für alle durchgeführten Auswertungen des Endpunktes SUE zeigen die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Vorteil von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (siehe Anhang, Tabelle 1 und 2). Damit ist der Effekt als sehr robust einzustufen.</p> <p>Auch bei der vom IQWiG vorgenommenen Betrachtung der SUE auf Ebene der einzelnen SOC (siehe Tabelle 23, Dossierbewertung) zeigen sich unter Sacubitril/Valsartan weniger Ereignisse als unter Enalapril mit Ausnahme der SOC Gefäßerkrankungen (2). Dies gilt somit auch für die SOC Verletzungs-, Vergiftungsfälle und Verfahrenskomplikationen, die Stürze und Knochenbrüche als mögliche Folge von zu niedrigen Blutdruckwerten beinhaltet.</p> <p>Für UE mit vermutetem Kausalzusammenhang, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich in den ergänzenden Analysen ein signifikanter Vorteil für Sacubitril/Valsartan (siehe Anhang, Tabelle 2).</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich sowohl in den ergänzenden Analysen als auch in den im Dossier aufgeführten Analysen ein konsistenter Vorteil für den Endpunkt SUE für Sacubitril/Valsartan. Dieser überwiegt den</p>	<p>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.</p> <p>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 Betablocker) für die beiden Patientengruppen mit Diabetes mellitus bzw. ohne Diabetes mellitus.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>negativen Effekt in der Kategorie der nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Nebenwirkungen (Hypotonie). In der Gesamtschau ergibt sich folglich ein Vorteil von Sacubitril/Valsartan für die Nutzenkategorie Verträglichkeit.</p> <p>c.) Weitere Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS und KCCQ OSS) gemäß IQWiG-Anforderungen</p> <ul style="list-style-type: none">• Fortschreibung der Ergebnisse für verstorbene Patienten bestätigt Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat das IQWiG die Analysen unter Ausschluss der verstorbenen Patienten zur Bewertung herangezogen. Auf Basis der Responderrate für eine klinische relevante Verschlechterung des KCCQ Overall Summary Scores (OSS) hat das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril abgeleitet. Für die KCCQ-OSS Responderrate für eine klinisch relevante Verbesserung zeigte sich zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit entsprechend der Dossierbewertung des IQWiG nicht belegt. Die EQ-5D VAS wurde abweichend zum Dossier der Mor-</p>	<p>seinem Ausmaß aufgrund der geringen Messsicherheit der gewählten Operationalisierung des Endpunktes nicht quantifizierbar ist.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bidität (Gesundheitszustand) zugeordnet. Für diesen Endpunkt wurde kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan durch das IQWiG festgestellt, da sich zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte (2).</p> <p>Die ausschließliche Berücksichtigung der Auswertung ohne Imputation für verstorbene Patienten wird vom IQWiG damit begründet, dass eine Imputation mit dem schlechtest möglichen Wert (0) bei verstorbenen Patienten nicht sinnvoll sei. Es sei sinnvoller, den Gesundheitszustand der verstorbenen Patienten während ihres Lebens zu bewerten. Die Ergebnisse werden für diese Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da u.a. ohne Imputation der schlechtesten Werte für die verstorbenen Patienten relevante Anteile an Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt werden (2).</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme wurde für die EQ-5D VAS und beide KCCQ-OSS Endpunkte der Empfehlung des IQWiG gefolgt und eine Auswertung durchgeführt, bei der für die verstorbenen Patienten der zuletzt erhobene Wert berücksichtigt wurde (siehe Anhang, Tabelle 3 und 4).</p> <p>Für den KCCQ-OSS ergibt sich so unter Sacubitril/Valsartan für alle drei Effektschätzer zum Studienende ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (p-Wert jeweils < 0,001) sowie ein statistisch signifikant größerer Anteil mit klinisch relevanter Verbesserung (p-Wert jeweils < 0,05) als unter Enalapril (siehe Anhang, Tabelle 3). Der Anteil der fehlenden Werte lag bei</p>	<p>der zuletzt erhobene Wert herangezogen wurde. Diese Analysen werden daher der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt²².</p> <p><i>Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verbesserung)</i></p> <p>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).</p> <p><i>Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verschlechterung)</i></p> <p>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).</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich aus den im Stellungnahmeverfahren</p>

²² Siehe Addendum A16-29 zu Auftrag A15-60 vom 25.05.2016

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser Auswertung unter 15 % (Anzahl der Patienten in der Auswertung/Anzahl der randomisierten Patienten), wobei berücksichtigt werden sollte, dass in einigen der eingeschlossenen Länder keine validierte Übersetzung der Fragebögen zur Verfügung stand.</p> <p>Zum Studienende zeigt sich für den EQ-5D VAS eine statistisch signifikante Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (p-Wert 0,023) (siehe Anhang, Tabelle 4). Der Anteil der fehlenden Werte lag bei dieser Auswertung unter 10 %.</p> <p>Für die in die PARADIGM-HF-Studie eingeschlossenen Herzinsuffizienz-Patienten zeigte sich in den Zusatzanalysen für den KCCQ eine im zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu erwartende Verschlechterung ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität, die durch Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril statistisch signifikant besser aufgehalten werden konnte. Weiterhin zeigte sich unter Sacubitril/Valsartan eine statistisch signifikante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Vergleich zu Enalapril, wobei der Effekt nicht so stark ausgeprägt war wie für die Verzögerung der Verschlechterung unter Sacubitril/Valsartan. Die Ergebnisse des EQ-5D VAS unterstützen unabhängig davon, ob der Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezählt wird oder als Gesundheitszustand betrachtet wird, diese positiven Ergebnisse, da sich auch hier ein Vorteil von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigt.</p> <p>Zusammenfassend bestätigen diese Zusatzanalysen den positiven Effekt von Sacubitril/Valsartan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Basis von Daten mit einem geringen Verzerrungspotenzial.</p> <p>Fazit:</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtschau lässt sich aus den bereits im Dossier dargelegten Daten sowie den hier zusätzlich durchgeführten Analysen ein erheblicher Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan ableiten. Dieser basiert auf der Überlegenheit in der Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Überlebenszeit) bei gleichzeitiger Überlegenheit in der Morbidität (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für Patienten der NYHA-Klasse I/II), besserer gesundheitsbezogener Lebensqualität (KCCQ-OSS Responderanalyse) und besserer Verträglichkeit (SUE).</p>	
<p>2) Weitere Aspekte zur Wirksamkeit und Sicherheit</p> <p>a.) Auswirkungen der Run-In Phase auf die Verträglichkeit von Sacubitril/Valsartan</p> <p>Das IQWiG stellt in der Dossierbewertung fest, dass die Aussagesicherheit der PARADIGM-HF Studie möglicherweise durch die Run-In Phase beeinträchtigt wird. Die sequentielle Run-In Phase führe gegebenenfalls zu einer Unterschätzung der unerwünschten Ereignisse in der doppelblinden Behandlungsphase zu Gunsten von Sacubitril/Valsartan. Die Relevanz der Studie wird hierdurch jedoch vom IQWiG nicht infrage gestellt (2).</p> <p>Um den Einfluss der Run-in Phase sowohl auf die gezeigte Wirksamkeit als auch auf die unerwünschten Ereignisse in der doppelblinden Behandlungsphase besser abschätzen zu können, wurden zusätzliche Analysen durchgeführt. Dabei wurden zwei verschiedene methodische Ansätze verfolgt (siehe Anlage 1, Abschnitt 2):</p> <p>(1) Die Sensitivitätsanalyse nach Methode 1 „Zuordnung von Enal-</p>	<p>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/Auftitrirung von Sacubitril/Valsartan bzw. von Enalapril bereits abgeschlossen ist und bei denen sichergestellt ist, dass sie die Zielergebnisse 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 da-</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>april Patienten nach IPW (Inverse probability weighting)</i> basiert auf der Annahme, dass in der Run-in Phase ausgeschiedene Patienten unter Sacubitril/Valsartan keinerlei Zusatznutzen bezüglich der Wirksamkeit gegenüber Enalapril erfahren, zum Beispiel, weil sie Sacubitril/Valsartan aus Verträglichkeitsgründen absetzen müssen. Konkret wurde bei dieser Methode jedem Patienten, der im Run-In ausgeschieden war, ein möglichst ähnlicher, randomisierter Enalapril-Patient und dessen Outcome zugewiesen (Matching-Kriterien siehe Anlage 1, Tabelle 2-1). Anschließend wurden die Patienten auf beide Studienarme gleichmäßig randomisiert und der Studieneffekt erneut berechnet. Diese Methodik wurde im europäischen Zulassungsverfahren von der European Medicines Agency (EMA) primär für die Bewertung der Wirksamkeit gefordert, da sie nur den Einfluss des angenommenen fehlenden Nutzens von Sacubitril/Valsartan, nicht aber den eines potentiellen höheren Schadens bei den in der Run-in Phase ausgeschiedenen Patienten berücksichtigt.</p> <p>(2) Die Sensitivitätsanalyse nach Methode 2 <i>„Zuordnung von Run-In Ereignissen zu LCZ696“</i> basiert auf den folgenden drei Annahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Alle UE, die während der Run-In Phase unter Sacubitril/Valsartan aufgetreten sind, wären auch unter Sacubitril/Valsartan in der doppelblinden Phase aufgetreten. b. Patienten, die niemals Sacubitril/Valsartan eingenommen haben, da sie im Enalapril Run-In Abschnitt ausgeschieden sind, hätten alle unter Enalapril beobachteten UE auch unter Sacubitril/Valsartan erlitten. c. Die in der doppelblinden Phase unter Enalapril beobach- 	<p>ran 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.</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>teten UE-Raten wurden nicht durch den vorausgegangenen Run-In beeinflusst.</p> <p>Die UE-Raten während der doppelblinden Behandlungsphase werden durch diese Methode somit zu Ungunsten von Sacubitril/Valsartan erhöht. Die Methode wurde von der Zulassungsbehörde primär für die Bewertung der Verträglichkeit herangezogen.</p> <p>Im Sinne der Transparenz wurden im Kontext der Nutzenbewertung beide Methoden auf die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) sowie den wichtigsten Sicherheitsendpunkt SUE angewandt. Um eine Doppelzählung des Wirksamkeitsvorteils von Sacubitril/Valsartan zu vermeiden, wurden tödliche SUE sowie solche, die mit einer Hospitalisierung assoziiert waren, bei der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Für beide Methoden zeigt sich ein robuster und statistisch signifikanter Vorteil von Sacubitril/Valsartan bezüglich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität, Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung und den SUE (Anlage 1, Tabelle 2-2).</p> <p>Diese Daten unterstützen die Aussagesicherheit der Studie und bestätigen die Einschätzung des IQWiG, die Relevanz der Studie nicht in Frage zu stellen.</p> <p>b.) Berücksichtigung der Veränderung der NYHA-Klasse als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung wurde der Endpunkt „Veränderung der NYHA-</p>	<p>Die NYHA-Stadieneinteilung dient vorwiegend der Klassifikation des Schweregrades der Erkrankung und ist per se nicht patientenrelevant. Die NYHA-Klasse bildet etwaige Folgekomplikationen und Sympto-</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klasse“ vom IQWiG nicht eingeschlossen. Aus Sicht des IQWiG „bildet die NYHA-Klasse etwaige Folgekomplikationen und Symptome der Erkrankung nicht ausreichend sensitiv ab und ist daher nicht per se patientenrelevant“ (2). Zudem seien die „genannten Ereignisse wie Mortalität, Herzinsuffizienz-bedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst direkt messbar und werden über andere relevante Endpunkte erfasst“ (2). Jedoch stellt das IQWiG nicht in Frage, „dass der Schweregrad der Herzinsuffizienz für den Patienten relevant ist“ (2).</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH stimmt dem IQWiG insofern zu, dass die mit der NYHA-Klasse erfassten Symptome und die körperliche Belastbarkeit des Patienten in der PARADIGM-HF Studie bereits über andere erhobene Endpunkte erfasst werden. Dies sollte jedoch nicht dazu führen, die Zielgröße der Veränderung der NYHA-Klasse aus der Bewertung auszuschließen. Die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Zielgrößen hinweg ist die Grundlage für eine überzeugende Evidenz zur Bewertung einer Intervention.</p>	<p>me der Erkrankung nicht ausreichend sensitiv ab und ist daher per se nicht patientenrelevant.</p>
<p>3) Epidemiologie und Kosten</p> <p>a.) Ergänzung epidemiologischer Daten zur Abschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG führt im Abschnitt 3.1.3 der Dossierbewertung „GKV-Patienten in der Zielpopulation“ an, dass die Angaben zur ermittelten Gesamtzahl der Patienten mit einer Diagnose Herzinsuffizienz aufgrund des Abgleichs mit den Angaben des Bundesversicherungsamts in der Größenordnung plausibel seien (2). Dem schließt sich die Novartis Pharma GmbH an. Das IQWiG führt zudem an, dass Patienten mit wei-</p>	<p>Bei den Angaben im Beschluss zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>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 Patien-</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>teren ICD-10 Kodierungen (z.B. Kardiomyopathie, Kardiomegalie, Myokarddegeneration) eine Herzinsuffizienz aufweisen könnten, die für eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan in Frage kämen (2). Bei der Analyse im Dossier wurden jedoch alle in der Datenbank dokumentierten ICD-10-Kodierungen der jeweiligen Patienten betrachtet. Daher ist davon auszugehen, dass auch Patienten, die eine der vom IQWiG zusätzlich benannten ICD-10-Kodierungen aufwiesen, in die Analyse eingeschlossen wurden, wenn bei diesen auch eine Herzinsuffizienz und damit auch eine entsprechende ICD-10-Kodierung vorlag. Es ist nicht sicher, ob z.B. alle Patienten mit einer Kardiomyopathie eine der Zulassung entsprechende Herzinsuffizienz aufwiesen.</p> <p>Das IQWiG stellt in der Dossierbewertung das Fehlen von Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in der HRI-Stichprobe fest (2). Die Ergebnisse zur Stichprobe aus der HRI-Datenbank, auf denen die Hochrechnungen beruhen, sind der Stellungnahme angefügt (Anlage 2). Aus diesen geht auch hervor, wie die Verteilung der einzelnen Ausgangsdiagnosen vor dem Umverteilungsprozess war. Auch im Elsevier-Bericht, der mit dem Dossier eingereicht wurde, waren diese Verteilungen vor der Extrapolation abgebildet (z.B. Tabellen 5 und 9 zur Inzidenz in 2013, Tabellen 7 und 11 zur Prävalenz in 2013 (7)). Das Vorgehen bei der Umverteilung der unspezifischen Diagnosen auf die spezifischen Diagnosen ist ebenfalls im Elsevier-Bericht beschrieben (Seiten 7-8 bzw. Abbildung 1 (7)). Die Hochrechnung der Studienpopulation auf die GKV-Patientenpopulation erfolgte durch Elsevier wie im Bericht dargestellt</p>	<p>tenzahlen 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 werden²³. 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.</p> <p>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</p>

²³ 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.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(7). Darüber hinaus liegen der Novartis Pharma GmbH keine weiteren Informationen (wie z.B. ein Programm-Code) vor.</p> <p>b.) Neuberechnung der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG</p> <p>Das IQWiG führt im Abschnitt 3.2 der Dossierbewertung „Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ an, dass der ACE-Hemmer Captopril als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) mit einbezogen werden sollte (2). Es ist für den direkten Vergleich allerdings von Bedeutung, dass die Anwendungsgebiete des ACE-Hemmers und von Sacubitril/Valsartan einander entsprechen. Da Captopril gemäß Zulassung nur in Verbindung mit Diuretika eingesetzt werden kann, ist diese Entsprechung nicht gegeben (z.B. bei Patienten mit der NYHA-Klasse II werden Diuretika nicht regelhaft eingesetzt (8)). Captopril fällt damit aus Sicht der Novartis Pharma GmbH nicht unter die möglichen ZVT für Sacubitril/Valsartan.</p> <p>Das IQWiG weist in der Dossierbewertung darauf hin, dass bei den Betablockern ebenfalls eine enger definierte Indikation akzeptiert wurde (2). Die Therapie mit Betablockern wird jedoch in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen zusätzlich eingesetzt, wenn diese angezeigt ist, so dass die Vergleichbarkeit an dieser Stelle trotz einer breiter formulierten Indikation in beiden Armen gegeben ist.</p>	<p>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.</p> <p>Insgesamt ist daher sowohl eine deutliche Unter- als auch eine Überschätzung der im Beschluss angegebenen Patientenzahlen nicht ausgeschlossen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Unter den für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassenen</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Neuberechnungen der Jahrestherapiekosten (Änderungen wurden in Gelb hervorgehoben) unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG wurden für Sacubitril/Valsartan die aktuell verfügbaren Packungsgrößen berücksichtigt (Anlage 3). Dies wurde durch die Zulassung von neuen Packungsgrößen erforderlich (Anlage 3).</p> <p>Die Berechnungen des IQWiG zu Ramipril (Abschnitt 3.2.3 der Dossierbewertung (2)), die zu geringeren Kosten führen, beruhen auf einer Tablettenteilung einer höheren Dosierung, obwohl die entsprechende niedrige Dosierung im Markt verfügbar ist. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und Dosiergenauigkeit (9) wurden daher in den Berechnungen Tablettenteilungen grundsätzlich nur berücksichtigt, wenn die erforderliche Dosierung nicht im Markt verfügbar ist und eine Teilung damit regelhaft vorgesehen ist. Durch die zusätzlichen erforderlichen Leistungen entsprechend der Fachinformation sind die Gesamtkosten für Enalapril gegenüber Ramipril weiterhin am geringsten (Anlage 3).</p> <p>Für Fosinopril wurden, wie vom IQWiG angemerkt, die höheren Kosten bei der Neuberechnung berücksichtigt, bei Nebivolol die niedrigeren Kosten (Anlage 3).</p> <p>Das IQWiG führt im Abschnitt 3.2.4 der Dossierbewertung „Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen“ der Dossierbewertung an, dass unklar sei, warum bei Fosinopril und Lisinopril die Kontrolle der Kreatininwerte nicht berücksichtigt worden sei (2). In der Fachinformation für Fosinopril ist im Abschnitt 4.2 unter der Überschrift „Herzinsuffizienz“ eine Überwachung der Nierenfunktion nicht regelhaft vorgesehen. Dies bezieht sich nur auf Hochrisikopatienten für eine symptomatische Hypotonie. Im Abschnitt 4.4 unter der Überschrift „Eingeschränkte Nierenfunktion“ wird die Kreatininüberwachung „als Bestandteil der norma-</p>	<p>Betablockern liegt die Erhaltungsdosis des Wirkstoffes Bisoprolol bei max. 10 mg einmal täglich.</p> <p>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.</p> <p>Sofern angezeigt, kann zur Behandlung der Herzinsuffizienz die Therapie mit einem ACE-Hemmer ebenfalls mit einem Betablocker kombiniert werden.</p> <p><u>Zur Darstellung der Kosten</u></p> <p>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.</p> <p>Für die Wirkstoffe Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Ne-</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len ärztlichen Praxis für diese Patienten“ bezeichnet und ist damit nicht explizit dem Arzneimittel zugeordnet (10). Die Abschnitte lauten bei Lisinopril entsprechend (11). Daher wurde die Kreatinin-Bestimmung bei diesen beiden ACE-Hemmern nicht berücksichtigt.</p> <p>Die regelmäßige Kontrolle der Leukozytenwerte bei Ramipril wurde bei der Neuberechnung berücksichtigt (Anlage 3). Ebenso wurde für die neuen Berechnungen die ab 1.1.2016 gültige Laborpauschale verwendet (12), die das IQWiG benennt (2).</p>	<p>bivolol sowie Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden 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</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Schlussfolgerung

Gemäß AM-NutzenV lässt sich für Sacubitril/Valsartan aufgrund der Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität bei gleichzeitiger Verlängerung der Überlebenszeit ein **erheblicher** Zusatznutzen ableiten. Die Überlegenheit hinsichtlich der Mortalitätsendpunkte geht zudem mit einem Vorteil von Sacubitril/Valsartan bei Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Verträglichkeitsendpunkten einher.

- Auf Basis der AM-NutzenV lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten, da Sacubitril/Valsartan zu einer Reduktion der Gesamtmortalität gegenüber Enalapril um 16 % ($p < 0,001$) sowie der kardiovaskuläre Mortalität um 20% ($p < 0,001$) bei gleichzeitiger Verlängerung der prognostizierte medianen Lebenserwartung der Patienten um 1,2 Jahre führt.
- Für Sacubitril/Valsartan zeigt sich in ergänzenden Verträglichkeitsanalysen zu SUE unter Ausschluss der SOC Herzerkrankungen bzw. in SUE-Analysen differenziert nach vermutetem bzw. nicht vermutetem Kausalzusammenhang eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber Enalapril. In der Gesamtschau der Verträglichkeitsendpunkte ergibt sich folglich ein Vorteil für Sacubitril/Valsartan in der Nutzenkategorie Verträglichkeit.
- Der Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch zusätzliche Analysen unter Fortschreibung der zuletzt erhobenen Werte für verstorbene Patienten bestätigt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Anhang

Tabelle 1: Ergebnisse zu SUE und UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, ohne die SOC Herzerkrankungen

PARADIGM-HF (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696* 200 mg bid (N= 4203)	Enalapril 10 mg bid (N= 4229)	OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Auswertung ohne die SOC Herzerkrankungen					
Anzahl Patienten mit					
SUE - n(%)	1435 (34,14)	1593 (37,67)	0,86 [0,78; 0,94] <0,001	0,91 [0,86; 0,96] <0,001	-3,53 [-5,57; -1,48] <0,001
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten - n(%)	315 (7,49)	359 (8,49)	0,87 [0,75; 1,02] 0,092	0,88 [0,76; 1,02] 0,093	-0,99 [-2,15; 0,16] 0,092
Auswertung ohne die SOC Herzerkrankungen und ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesfallereignissen					
Anzahl Patienten mit					
SUE - n(%)	368 (8,76)	446 (10,55)	0,81 [0,70; 0,94] 0,005	0,83 [0,73; 0,95] 0,005	-1,79 [-3,05; -0,53] 0,005
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten - n(%)	149 (3,55)	168 (3,97)	0,89 [0,71; 1,11] 0,302	0,89 [0,72; 1,11] 0,302	-0,43 [-1,24; 0,38] 0,302
bid: bis in die (zweimal täglich); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril); RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril); RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril); SAF: Safety Analysis Set					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit dem Faktor Behandlung					
* Die Begriffe LCZ696 und Sacubitril/Valsartan werden synonym verwendet					

Tabelle 2: Ergebnisse zu SUE und UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, jeweils mit vermutetem bzw. nicht vermutetem Kausalzusammenhang

PARADIGM-HF (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696* 200 mg bid (N= 4203)	Enalapril 10 mg bid (N= 4229)	OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit					
SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang - n(%)	111 (2,64)	174 (4,11)	0,63 [0,50; 0,81] <0,001	0,64 [0,51; 0,81] <0,001	-1,47 [-2,24; -0,70] <0,001
SUE mit nicht vermutetem Kausalzusammenhang - n(%)	1908 (45,40)	2098 (49,61)	0,84 [0,78; 0,92] <0,001	0,92 [0,87; 0,96] <0,001	-4,21 [-6,34; -2,08] <0,001
UE mit vermutetem Kausalzusammenhang, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten - n(%)	84 (2,00)	122 (2,88)	0,69 [0,52; 0,91] 0,009	0,69 [0,53; 0,91] 0,009	-0,89 [-1,54; -0,23] 0,008
UE mit nicht vermutetem Kausalzusammenhang, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten - n(%)	372 (8,85)	406 (9,60)	0,91 [0,79; 1,06] 0,234	0,92 [0,81; 1,05] 0,235	-0,75 [-1,98; 0,49] 0,234
ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesfallereignissen					
Anzahl Patienten mit					
SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang - n(%)	30 (0,71)	65 (1,54)	0,46 [0,30; 0,71] <0,001	0,46 [0,30; 0,71] <0,001	-0,82 [-1,27; -0,37] <0,001
SUE mit nicht vermutetem Kausalzusammenhang - n(%)	573 (13,63)	646 (15,28)	0,88 [0,78; 0,99] 0,032	0,89 [0,80; 0,99] 0,032	-1,64 [-3,14; -0,14] 0,032
UE mit vermutetem Kausalzusammenhang, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten - n(%)	74 (1,76)	96 (2,27)	0,77 [0,57; 1,05] 0,097	0,78 [0,57; 1,05] 0,097	-0,51 [-1,11; 0,09] 0,096
UE mit nicht vermutetem Kausalzusammenhang, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten - n(%)	144 (3,43)	149 (3,52)	0,97 [0,77; 1,23] 0,808	0,97 [0,78; 1,22] 0,808	-0,10 [-0,88; 0,68] 0,808
bid: bis in die (zweimal täglich); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril); RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril); RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril); SAF: Safety Analysis Set					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit dem Faktor Behandlung					
* Die Begriffe LCZ696 und Sacubitril/Valsartan werden synonym verwendet					

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ - klinisch relevante Veränderung (≥ 5 Punkte) für den aggregierten OSS Score

PARADIGM-HF FAS	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696** 200 mg bid (N= 4187)	Enalapril 10 mg bid (N= 4212)	OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Studienende*					
N'	3641	3639			
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung - n(%)	1139 (31,28)	1299 (35,70)	0,79 [0,72; 0,88] <0,001	0,88 [0,82; 0,94] <0,001	-4,41 [-6,58; -2,25] <0,001
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung - n(%)	1319 (36,23)	1231 (33,83)	1,19 [1,07; 1,32] 0,001	1,07 [1,01; 1,14] 0,032	2,40 [0,21; 4,59] 0,032
Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril); RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril); RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren <i>Behandlung, Baseline-Wert und geografische Region</i> * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der zuletzt erhobene Wert fortgeschrieben ** Die Begriffe LCZ696 und Sacubitril/Valsartan werden synonym verwendet					

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D – VAS

PARADIGM-HF (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696** 200 mg bid (N= 4187)	Enalapril 10 mg bid (N= 4212)	Mittelwert- differenz [95 % KI]	p-Wert
EQ-5D (VAS)				
Studienende*				
N'	3951	3937		
Baseline Mittelwert (SE)	68,35 (0,31)	67,17 (0,32)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	3,24 (0,28)	2,41 (0,28)	0,83 [0,11; 1,54]	0,023
Mittelwertdifferenzen > 0 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visuelle Analogskala Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren <i>Behandlung, Baseline Score und geografische Region</i> * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der zuletzt erhobene Wert fortgeschrieben ** Die Begriffe LCZ696 und Sacubitril/Valsartan werden synonym verwendet				

Anlagen zur Stellungnahme

Anlage 1: Statistische Methoden und Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse und der Run-in Sensitivitätsanalysen

Anlage 2: Zusatzinformationen zur HRI-Datenbank zur Ableitung der epidemiologischen Aussagen in Modul 3A

Anlage 3: Angepasstes Modul 3A für das Stellungnahme-Verfahren (Stand 14.04.2016)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 379. Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60, Version: 1.0, Stand: 30.03.2016.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. S. 261) geändert worden ist. 2010.
4. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entresto®). Modul 4A. Stand: 21.12.2015.
5. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. European journal of heart failure. 2013;15:995-1002.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:e29-322.
7. Jacob J and Walker J. Report (final). Chronic heart failure (CHF) in Germany: A retrospective claims database study. Date 14.12.2015. Elsevier Health Analytics.
8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 2009. Zuletzt geändert: August 2013. Abrufbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf>.
9. arznei-telegramm®. Kurz und bündig. Tabletten teilen, Methoden im Vergleich. a-t 2011; 42:108-9. URL: http://www.arznei-telegramm.de/html/2011_12/1112108_03.
10. TEVA GmbH. Fachinformation Fosino-TEVA® 10mg/20mg Tabletten. Stand Februar 2015.
11. ratiopharm GmbH. Fachinformation Lisinopril-ratiopharm® 2,5mg/5mg/10mg/20mg Tabletten. Stand Juli 2014.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2016.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan, Nr. 379, A15-60, Version: 1.0, Stand: 30.03.2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Herzinsuffizienz (HI) handelt es sich um eine strukturelle und/oder funktionelle Störung des Herzens mit konsekutiver Störung der physiologischen Blut- und Sauerstoffversorgung der Körperorgane (1). Die Prävalenz liegt in der Gesamtbevölkerung der Industrieländer bei 1–2 %, ist jedoch stark altersabhängig und steigt auf über 10 % in der siebten Lebensdekade (1). HI war im Jahr 2013 bei Frauen ab 65 Jahren die häufigste und bei Männern ab 65 Jahren die zweithäufigste Diagnose, die zu einer stationären Behandlung führte. Im gleichen Jahr stand sie an dritter Stelle der Todesursachen bei Frauen und an fünfter bei Männern (2).</p> <p>Klinisch manifestiert sich die HI durch Symptome wie Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit, vermehrte Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention und durch typische Zeichen einer kardialen Funktionsstörung wie z. B. Rasselgeräusche über der Lunge und/oder Beinödem (1). Die HI kann das linke oder das rechte Herz, aber auch beide Herzhauptkammern betreffen (Links-, Rechtsherzinsuffizienz, globale HI). Bei der Linksherzinsuffizienz wird zwischen systolischer und diastolischer HI unterschieden. Als ursächlich für eine HI gelten u. a. die koronare Herzerkrankung als Hauptursache des Herzinfarkts, die arterielle Hypertonie, Arrhythmien sowie nicht ischämische Kardiomyopathien (3).</p> <p>Je nach Ausprägung der Symptomatik wird die HI nach den Schweregraden I–IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) eingestuft (1). Ein objektiver Marker der kardialen Funktionseinschränkung bei HI ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Als normal gilt eine LVEF über 55 % (4). Zur Einschätzung der Funktionseinschränkung des linken Ventrikels gilt im klinischen Alltag in der Regel folgende Einteil-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung: 45–54 % leichtgradige, 30–44 % mittelgradige, < 30 % schwere Einschränkung (4).</p> <p>Die Ziele der Pharmakotherapie bei HI sind insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Prävention von Hospitalisierungen und die Reduktion der Mortalität (1). Alle Patienten mit symptomatischer systolischer HI (NYHA-Klasse II–IV, LVEF ≤ 40 %) sollten einen ACE-Hemmer oder, bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, einen Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) sowie einen Betablocker (unter Beachtung der Kontraindikationen) erhalten. Bei persistierender Symptomatik und Ejektionsfraktion (EF) ≤ 35 % wird die zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) wie Eplerenon und Spironolacton empfohlen (5).</p> <p>Sacubitril/Valsartan (S/V) ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) und beinhaltet einen Wirkstoffkomplex aus Valsartan und dem „Prodrug“ Sacubitril, der nach oraler Einnahme in die beiden Komponenten dissoziiert. Die Wirkung beruht auf einer</p> <ol style="list-style-type: none">a. Hemmung des Abbaus von natriuretischen Peptiden durch Nepriylsinb. Blockade des Angiotensin-II-Typ-1-(AT₁)-Rezeptors. <p>Diese beiden sich ergänzenden kardiovaskulären Effekte führen z. B. zu einer Vasodilatation und damit zu einer Entlastung des Herzens, zu einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (Beitrag zur Erhaltung der Nierenfunktion), zu antihypertrophen und antifibrotischen Effekten sowie zu einer verminderten Sympathikusaktivität (6) (dadurch Reduktion des Sauerstoffbedarfs des Herzens, Verbesserung der Herzökonomie, und Reduktion des Risikos von Rhythmusstörungen).</p> <p>S/V wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
symptomatischen, chronischen HI mit reduzierter EF (6).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 3a, S. 10–13	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von S/V folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt: ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus. Dabei wird eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus und der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, vorausgesetzt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat als ZVT Enalapril (E) festgelegt, sofern angezeigt in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.</p> <p>Durch diese Wahl lässt sich der Anteil von Sacubitril am nachgewiesenen klinischen Effekt nicht eindeutig feststellen. Denkbar wäre, dass ein möglicher Unterschied gegenüber E durch Sacubitril allein, durch Valsartan allein oder durch Sacubitril in Kombination mit Valsartan zustande kommt. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre daher (im Sinne eines dreiarmligen Studiendesigns) ein zusätzlicher Vergleich von S/V mit Valsartan informativer. Allerdings wird ACE-Hemmern in der Behandlung der HI der Vorzug gegenüber ARB gegeben (1;5), weswegen die AkdÄ der Auswahl von E als ZVT zustimmt.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril.</p> <p>AT1-Rezeptorenblocker: Candesartan, Losartan und Valsartan.</p> <p>Betablocker: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol.</p> <p>Digitalisglykoside</p> <p>Diuretika: z.B. Thazide (Hydrochlorothiazid), Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton, Eplerenon)</p> <p>Ivabradin</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 2.</p> <p>Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.</p> <p>zu 3.</p> <p>Für das Disease-Management-Programm (DMP) koronare Herzkrankheit liegen Anforderungen an ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz bei Patienten mit KHK“ (Beschlussdatum 19.06. 2008 Abruflbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-06-20_DMP_KHK_Modul-HI.pdf) vor. Die hierin enthaltenen Empfehlungen zur medikamentösen 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 Herz-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>insuffizienz unter Berücksichtigung der Kontraindikationen vorrangig ACE-Hemmer und Beta-Blocker erhalten.</p> <p>Weitere Beschlüsse für Arzneimittelanwendungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt wurde, liegen nicht vor.</p> <p>zu 4.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Patien-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ten 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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie auf ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Beta-Blocker, sofern diese angezeigt sind, festgelegt. Sind Betablocker aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt, ist ein ACE-Hemmer allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>entsprechenden Wirkstoffe ist daher zu berücksichtigen.</p> <p>Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus u.a. als auch der Begleitsymptome (wie kardiale Ödeme) wird vorausgesetzt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Dossier pU, Modul 4a, S. 99 ff., Tab. 4-13, Tab. 4-14</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 914 ff., Tab. 4-446</p> <p>IQWiG</p>	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>In die Bewertung eingeschlossen wird die PARADIGM-HF-Studie. Es handelt sich um eine multizentrische (984 Zentren in 47 Ländern), doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in der S/V mit E verglichen wurde.</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HI (NYHA Klasse II–IV), reduzierter EF ($\leq 40\%$; nach einem Amendment $\leq 35\%$) und BNP ≥ 150 pg/ml (oder ≥ 100 pg/ml bei Hospitalisierung wegen HI in den letzten zwölf Monaten). Mindestens seit vier Wochen vor Einschluss musste eine</p>	<p>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 (NYHA¹-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.</p>

¹ New York Heart Association-Schweregradklassen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung, S. 10 ff., Tab. 6, 7	<p>leitlinienkonforme HI-Behandlung bestehen, welche einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptorblocker sowie eine Medikation mit einem Betablocker (sofern möglich) und ggf. einem Mineralokortikoid-Antagonisten umfassen musste.</p> <p>Danach erfolgte zunächst eine fünf- bis zehn-wöchige sequenzielle Run-in-Phase, in welcher die Patienten unter einfach verblindeten Bedingungen zunächst E (20 mg/d, ggf. beginnend mit 2 x 5 mg/d) und dann S/V (zunächst 2 x 100 mg/d, dann aufdosiert auf 2 x 200 mg/d) erhielten. Patienten, welche die Run-in-Phase erfolgreich absolviert haben (und insbesondere die Medikation vertragen haben), wurden dann unter doppelblinden Bedingungen randomisiert auf entweder E 20 mg/d oder S/V 400 mg/d. Eine vorübergehende Dosisreduktion oder Unterbrechung der Medikation bei Unverträglichkeit war möglich. Eine leitlinienkonforme Begleitmedikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere mit Betablockern (sofern möglich), war vorgesehen.</p> <p>Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen HI.</p> <p>Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Niereninsuffizienz, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzstillstand, gesundheitsbezogene Lebens-</p>	<p>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 Schweregrad-Klasse (NYHA IV).</p> <p>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 vorlagen², 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</p>

² Gründe für Kontraindikationen oder geringere Dosierungen sollten dokumentiert werden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 104, Tab. 4-16</p> <p>Dossier pU, Modul 4A,</p>	<p>qualität, unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die doppelblinde Behandlungsphase betrug ereignisbasiert bis zu 51 Monate (Median: 27 Monate). Die Studie wurde nach 51 Monaten nach einer a priori geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet.</p> <p>Kritik am Studiendesign</p> <p>Wichtigster Kritikpunkt ist die hoch selektionierte Population (symptomatische Patienten trotz mindestens vierwöchiger stabiler, leitliniengerechter Vorbehandlung unter anderem mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB; keine therapienaiven Patienten; Run-in-Phase zur Sicherung der Verträglichkeit von E und V/S; überwiegend wenig beeinträchtigte Patienten (ca. 70 % NYHA II)). Patienten mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, NYHA-IV-Patienten mit weniger als einem Prozent kaum vertreten. Aus klinischer Perspektive ist dies nachvollziehbar, da solche schwer kranken Patienten in der Regel nicht in Studien eingeschlossen werden sollten. Allerdings werden diese Patienten von der Zulassung mit umfasst, weswegen Daten für diese Patientengruppen wünschenswert wären.</p> <p>Es bleibt zu prüfen, inwieweit die Studienpopulation mit der von der Zulassung adressierten Population übereinstimmt bzw. ob die Ergebnisse aus der PARADIGM-HF-Studie auf die Zielpopulation übertragbar sind. Der pU bleibt den Beleg schuldig, dass die in</p>	<p>Studienbeginn erhalten haben, wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>Die Studie PARADIGM-HF sah für alle nach dem Screening eingeschlossenen 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 (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.</p> <p>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 Sacubit-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 128 ff., Tab. 4-31</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, Anhang C, S. 86, Tab. 10-2</p>	<p>PARADIGM-HF untersuchte Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.</p> <p>Die sequenzielle Run-in-Phase führt zu einer Unterschätzung der Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen. Da zunächst eine Behandlung mit E erfolgte und einige Patienten bereits in dieser Phase von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen wurden, werden insbesondere die Nebenwirkungen von S/V unterschätzt. In beiden Run-in-Abschnitten schied eine vergleichbare Zahl von Patienten wegen UE (Husten, Hyperkaliämie, Hypotension, renale Dysfunktion u. a.) aus (S/V 5,85 %; E 5,62 %). Es bleibt somit offen, wie hoch die Drop-out-Rate unter S/V gewesen wäre, wenn dieses im ersten Abschnitt der Run-in-Phase gegeben worden wäre.</p> <p>Die PARADIGM-HF-Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Somit liegen keine Langzeitergebnisse vor. Bei chronischer HI muss jedoch in der Regel dauerhaft therapiert werden, sodass Langzeitdaten (in Bezug auf Wirkungen und unerwünschte Nebenwirkungen) essenziell sind.</p>	<p>ril/Valsartan, bei Unverträglichkeit war in beiden Behandlungsgruppen eine Dosisreduktion oder eine kurzfristige Behandlungsunterbrechung vorgesehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Studie wurden 3 formale ereignisgesteuerte Interimsana-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lysen 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.</p> <p>Die mittlere Beobachtungszeit sowie die Behandlungsdauer der Patienten war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Beobachtungsdauer ca. 2,3 Jahre; Behandlungsdauer: ca. 24 Monate).</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>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.</p> <p>Unabhängig vom Verzerrungspotenzial ist die Aussagesicherheit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 einget, bei der die Initiierung/Auftitrirung 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 doku-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mentiert, 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.</p> <p>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 Studien ebenfalls nicht untersucht. Sacubitril/Valsartan ist aber auch bei</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diesen Patientengruppen zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
IQWiG Dossier- bewertung, S. 18 ff.	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Morbidität: kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen HI, nicht tödlichem 	<p>Zu den Ergebnissen der Studie:</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 48 ff.	<p>Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem Herzstillstand; Hospitalisierung wegen HI; Myokardinfarkt (nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Myokardinfarkt); Schlaganfall (nicht tödlicher Schlaganfall, tödlicher Schlaganfall); terminale Niereninsuffizienz; Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</p> <ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des Gesamtsummenscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS) • Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE); Abbruch wegen UE; ggf. weitere spezifische UE <p>Das IQWiG bezieht weitere vom pU dargestellte Endpunkte nicht in seine Bewertung ein, während es andere, vom pU nicht einbezogene Endpunkte für seine Bewertung heranzieht.</p> <p>Einer besonderen Betrachtung bedarf der primäre Endpunkt, der aus den Komponenten „kardiovaskuläre Mortalität“ und „Hospitalisierung wegen HI“ besteht (kombinierter Endpunkt). Es handelt sich hierbei um klinische Ereignisse sehr unterschiedlicher Bedeutung. Beim Ereignis Hospitalisierung wegen HI handelt es sich um einen „weichen“ Endpunkt. Zwar wurde dieser Endpunkt von einem unabhängigen und verblindeten Komitee anhand vordefinierter Kriterien überprüft und bewertet. Angesichts der sehr zahlrei-</p>	<p>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]).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chen beteiligten Studienzentren in unterschiedlichen Ländern und Regionen ist es dennoch schwer vorstellbar, dass die Indikationsstellung für die Hospitalisierung einheitlich erfolgte. Somit ist die Validität dieses Endpunkts begrenzt und vor allem die Übertragbarkeit auf Deutschland unsicher.</p> <p>Die Einbeziehung des Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität“ birgt ein begrenztes Risiko einer Fehleinstufung. Da sich in der PARADIGM-HF-Studie die kardiovaskuläre Mortalität jedoch ähnlich verhält wie die Gesamtmortalität, ist dieses Problem nicht relevant für die vorliegende Bewertung.</p> <p>Primär entscheidend für die Bewertung ist nach Einschätzung der AkdÄ der harte Endpunkt „Gesamtmortalität“.</p> <p>Die Einbeziehung des Endpunkts arzneimittelbezogene (S)UE wäre aus Sicht der AkdÄ wünschenswert, insbesondere da die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE nicht abschließend interpretierbar sind (s. unten).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Kombinierter Endpunkt - kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand</i></p> <p>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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) erfolgt daher auf der Ebene der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes:</p> <p><i>Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</i></p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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]; $p < 0,001$).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Myokardinfarkt</i></p> <p>Um diesen Endpunkt umfassend abzubilden, werden die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt:</p> <p>Tödlicher Myokardinfarkt</p> <p>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.</p> <p>Nicht tödlicher Myokardinfarkt</p> <p>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.</p> <p>Gesamtereignisse</p> <p>Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifi-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kanter 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.</p> <p><i>Schlaganfall</i></p> <p>Um den Endpunkt Schlaganfall umfassend abzubilden, werden auch hier die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt:</p> <p>Nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>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.</p> <p>Tödlicher Schlaganfall</p> <p>Für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Gesamtereignisse</i></p> <p>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.</p> <p><i>Terminale Niereninsuffizienz</i></p> <p>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.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D.</p> <p>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 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 gelegt.</p> <p>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 Irrelevanz-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schwelle von 0,2. Damit lässt sich ableiten, dass der Effekt nicht klinisch relevant ist.</p> <p>Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>als auch für verstorbene Patienten der zuletzt erhobene Wert herangezogen wurde. Diese Analysen werden daher der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt³.</p> <p><i>Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verbesserung)</i></p> <p>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).</p> <p><i>Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verschlechterung)</i></p> <p>Für den Endpunkt KCCQ-OSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan gegenüber der</p>

³ Siehe Addendum A16-29 zu Auftrag A15-60 vom 25.05.2016

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker (RR 0,88, 95%-KI [0,82; 0,94]; $p < 0,001$).</p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>UE</i></p> <p>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.</p> <p><i>SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>Aufgrund des hohen Anteils von Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, sind</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Daten zu den Gesamtraten SUE und Abbruch wegen UE nicht abschließend für eine Aussage zu Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan verwertbar. So bilden beispielsweise Herz-erkrankungen die mit Abstand häufigste Kategorie der Gesamtrate der SUE.</p> <p>Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE treten Herz-erkrankungen häufig auf. Allerdings ergibt sich aus den nicht-kardialen UE kein Anzeichen dafür, dass unter Sa-cubitril/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 Sacubi-tril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist nicht belegt.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Die Aussage zum Endpunkt Hypotonie wird auf Grundlage des vom pU a priori geplanten NMQ⁴ Hypotonie abgeleitet. Dieser NMQ be-</p>

⁴ NMQ = Novartis Medra Query

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>inhaltet 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).</p> <p>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.</p> <p>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 Scha-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dens von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) für die beiden Patientengruppen mit Diabetes mellitus bzw. ohne Diabetes mellitus.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Angioödem</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
IQWiG Dossier- bewertung, S. 23 ff.,	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Nutzen</p> <p>Signifikante Unterschiede zugunsten von S/V liegen vor für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: Hazard Ratio (HR) 0,84 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,76–0,93); $p < 0,001$ 	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tab. 13	<ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskuläre Mortalität: HR 0,80 (95 % CI 0,71–0,89); p < 0,001 • kombinierter Endpunkt: HR 0,83 (95 % CI 0,77–0,90); p < 0,001 • Hospitalisierung wegen HI: HR 0,79 (95 % CI 0,71–0,89); p < 0,001 • KCCQ-OSS-Responder (klinisch relevante Verschlechterung): HR 0,89 (95 % CI 0,82–0,95); p = 0,001 <p>Für weitere vom IQWiG einbezogene Nutzenendpunkte liegt kein signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Anhand der dargestellten Ergebnisse zu den Nutzenendpunkten kann ein Zusatznutzen von S/V festgestellt werden. Die absolute Reduktion der Gesamtmortalität um 2,84 % bei einer medianen Behandlungsdauer von 27 Monaten bedeutet bei Annahme eines linearen Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurve ((7), Abb. 2) eine jährliche Reduktion der Gesamtmortalität um 1,25 % (NNT 80).</p> <p>Die Autoren der PARADIGM-HF-Studie gehen im Mittel von einer Verlängerung des Überlebens von ein bis zwei Jahren bei 45- bis 75-jährigen Patienten aus. Bei Älteren wird der Zugewinn an Lebenszeit geringer geschätzt (8). Dies kommt nach Einschätzung der AkdÄ vor dem Hintergrund des Schweregrads der Erkrankung einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer gleich und könn-</p>	<p>Patienten ohne Diabetes mellitus als beträchtlich ein.</p> <p>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 therapielevanten 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 247 ff., Tab. 4-104</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 23 ff., Tab. 13</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Anhang B, S. 82 ff., Tab. 22–24</p>	<p>te für sich betrachtet einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen.</p> <p>Schaden</p> <p><u>SUE, Abbruch wegen UE</u></p> <p>Der pU stellt sowohl für SUE als auch für Abbruch wegen UE einen signifikanten Unterschied zugunsten von S/V fest. Nach Einschätzung des IQWiG sind diese Endpunkte jedoch nicht abschließend interpretierbar, da ein erheblicher Anteil der Ereignisse Symptome oder Komplikationen der Grunderkrankung darstellen könnten. Aus Sicht der AkdÄ können diese Daten darüber hinaus nicht sinnvoll interpretiert werden, da durch die Run-in-Phase bereits Patienten herausgefiltert wurden, welche die Studienmedikation nicht vertragen. Hierdurch werden UE unterschätzt. Durch das sequenzielle Design der Run-in-Phase kann es insbesondere zu einer Unterschätzung der UE im Zusammenhang mit S/V gegenüber E kommen.</p> <p><u>Häufige UE, häufige SUE</u></p> <p>Bei Betrachtung der häufigen UE und der häufigen SUE scheinen sich keine relevanten Unterschiede in den Behandlungsarmen abzuzeichnen. Auffällig ist das häufigere Auftreten von Husten („preferred term“, PT, nach MedDRA-Klassifikation) im E-Arm (12,60 %) verglichen mit S/V (8,78 %). Dieser Endpunkt ist nach Einschätzung des IQWiG nicht sinnvoll interpretierbar, da auch</p>	<p>und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 253 ff., Tab. 4-105; IQWiG Dossierbewertung, S. 23 ff., Tab. 13</p>	<p>Husten Symptom der Grunderkrankung sein kann. Aus Sicht der AkdÄ ist das – numerisch – häufigere Auftreten unter ACE-Hemmer-Behandlung zumindest nicht überraschend. Hypotonie (PT) tritt im S/V-Arm häufiger auf als im E-Arm (17,61 % vs. 11,97 %).</p> <p><u>Relevante UE nach Risk Management Plan</u></p> <p>Hypotonie, operationalisiert als a priori definierte Gruppierung verschiedener Hypotonie-assoziiierter Reaktionen unterschiedlicher klinischer Wertigkeit (sog. NMQ, Novartis MedDRA Query), war signifikant häufiger im S/V-Arm zu beobachten als unter E (RR 1,31 [95 % CI 1,21–1,43], p < 0,001).</p> <p>Hypotonie-assoziierte patientenrelevante Reaktionen traten teilweise signifikant häufiger im S/V-Arm auf als unter E: Orthostasesyndrom (Relatives Risiko [RR] 1,87 [95 % CI 1,26–2,78]; p = 0,002), Schwindel orthostatisch (RR 1,97 [95 % CI 1,02–3,78]; p = 0,046), Stürze (RR 1,49 [95 % CI 1,06–2,10]; p = 0,023).</p> <p>Angioödem wird auf PT-Ebene sowie als SMQ (Standardized MedDRA Query) dargestellt. Es ist anzumerken, dass der SMQ Angioödem auch wenig spezifische Terms enthält (z. B. Schwellung der Brust, Urtikaria, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Ödem peripher) und daher für die vorliegende Bewertung wenig hilfreich ist. Bei insgesamt geringer Fallzahl auf PT-Ebene (S/V: 19; E: 10) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es bleibt abzuwarten,</p>	<p>nicht schwerwiegenden Symptomen erreicht wird.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ob das in der PARADIGM-HF-Studie numerisch häufigere Auftreten von Angioödem im S/V-Arm sich bei breitem Einsatz von S/V bestätigt.</p> <p>Nepriylisin ist neben anderen Enzymen an der Clearance von Amyloid-β aus Gehirn und Liquor beteiligt (6). Ob hieraus eine klinische Konsequenz resultiert und ob insbesondere ein vermehrter kognitiver Abbau resultieren kann, bleibt abzuwarten. Aus einer Studie an gesunden Probanden und aus der PARADIGM-HF-Studie gibt es derzeit keine Hinweise auf ein erhöhtes Demenzrisiko. Allerdings ist anzumerken, dass kognitive Veränderungen in der PARADIGM-HF-Studie offenbar nicht gezielt untersucht wurden und dass gerade leichtgradige kognitive Veränderungen schwierig zu erfassen sind und deren Quantifizierung eine differenzierte neuropsychologische Untersuchung erfordert (9;10). Zur Beurteilung kognitiver Veränderungen ist zudem eine längere Beobachtungsdauer erforderlich. Gemäß Risk-Management-Plan wird derzeit eine entsprechende Langzeitstudie geplant (11).</p> <p>Die Protease Nepriylisin ist an verschiedenen Stoffwechselprozessen beteiligt (12). Ob deren Hemmung zu weiteren unerwünschten Effekten führt, bleibt abzuwarten.</p> <p>Hinsichtlich der Schadenendpunkte liegen (noch) keine ausreichenden, verwertbaren Daten für eine abschließende Bewertung vor.</p>	<p>valide Daten vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 587 268 721">IQWiG Dossier- bewertung, S. 30 ff., Tab. 15</p> <p data-bbox="147 1177 268 1369">Dossier pU Modul 4A, S. 272 ff., Tab. 4-114, Tab. 4-118, Tab. 4-121, Tab. 4-124</p>	<p data-bbox="293 539 472 571"><u>Subgruppen</u></p> <p data-bbox="293 592 1160 759">Vom IQWiG wurden – unabhängig von weiteren Analysen des pU – folgende Subgruppen betrachtet: Alter (< 65/≥ 65 Jahre); Geschlecht, Region; Schweregrad (NYHA I-II/NYHA III-IV), Vortherapie mit ACE-Hemmer; Vortherapie mit ARB. Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung im Wesentlichen zu.</p> <p data-bbox="293 780 1160 979">Bei den vom IQWiG ausgewählten Subgruppenmerkmalen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad für den Endpunkt Hospitalisierung wegen HI vor. Während sich für Schweregrad NYHA I und II ein Vorteil zugunsten von S/V ergibt, bestand kein signifikanter Unterschied bei den Schweregraden III und IV.</p> <p data-bbox="293 1000 1160 1168">Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen HI liegt ein Zusatznutzen von S/V somit lediglich für Patienten mit NYHA I und II vor. Zusätzlich besteht bezüglich dieses Endpunkts eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf Deutschland (siehe Kommentar oben „Kritik am Studiendesign“).</p> <p data-bbox="293 1189 1160 1356">Zu bemängeln ist die fehlende Einbeziehung des Subgruppenmerkmals Diabetes bei „Baseline“. Sowohl für den Endpunkt Gesamtmortalität (p = 0,019) als auch für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität (p = 0,042) gibt es einen Beleg für eine Interaktion (kein Effekt bei Vorliegen eines Diabetes).</p> <p data-bbox="293 1377 1160 1401">Es besteht somit bei diesen Endpunkten ein Zusatznutzen von</p>	<p data-bbox="1180 550 2065 1265">Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ 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 „Morbidität“ 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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>S/V nur für Patienten ohne Diabetes bei Baseline.</p> <p>Wünschenswert wäre angesichts der Vielzahl von Studienzentren und beteiligten Ländern eine Darstellung von separaten Analysen für Deutschland und/oder die westeuropäischen Kernländer, in welchen die Populationen und die Versorgungssituation etwa vergleichbar mit Deutschland sein dürften.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 36 ff., Tab. 18</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für S/V gegenüber der ZVT bei der Behandlung einer symptomatischen, chronischen HI mit reduzierter EF bei erwachsenen Patienten fest.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ muss unterschieden werden zwischen einer Teilpopulation, die in ihren Charakteristika den Teilnehmern der PARADIGM-HF-Studie entspricht (symptomatische Patienten [NYHA II–III] trotz mindestens vierwöchiger stabiler, leitlinienkonformer Vorbehandlung u. a. mit einem ACE-Hemmer oder ARB), und der von der Zulassung umfassten Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer HI mit reduzierter EF.</p> <p>Für die Teilpopulation stimmt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens („Hinweis“) zu: Es liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor, die – bei allem methodischen Vorbehalt – eine ausreichend hohe Ergebnissi-</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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 therapielevanten 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 18, 44, 45, 47	<p>cherheit besitzt.</p> <p>Für diese Teilpopulation besteht ein Zusatznutzen für S/V gegenüber E, der im Wesentlichen aus der Reduktion der Gesamtmortalität (absolute Risikoreduktion pro Jahr 1,25 %) resultiert. Nach Einschätzung der AkdÄ kann diese Risikoreduktion für sich betrachtet einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Teilpopulation begründen. Allerdings kann das Schadenspotenzial wegen der Run-in-Phase nicht verlässlich beurteilt werden (Hypotonie: höherer Schaden). Ferner fehlen aktuell Langzeitdaten zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit (z. B zu Angioödem und Demenzentwicklung).</p> <p>Die vorliegenden Daten aus der PARADIGM-HF-Studie umfassen nur eine Teilpopulation der gemäß Zulassung adressierten Zielpopulation, was die Bewertung des Zusatznutzens für die Zielpopulation erschwert. Das IQWiG schreibt an verschiedenen Stellen in der Dossierbewertung, dass die vorliegenden Daten nicht alle von der Zulassung definierten Patienten umfassen. Es wird nicht erläutert, weshalb das IQWiG dennoch zu einem positiven Fazit für die Gesamtpopulation kommt. Selbst wenn nach klinischer Einschätzung keine starken Argumente dagegen sprechen, ist nach Einschätzung der AkdÄ die Übertragbarkeit der Daten auf die Zielpopulation fraglich. Die AkdÄ sieht daher nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation.</p>	<p>Symptomen festgestellt, die insgesamt die Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten ohne Diabetes mellitus unterstützen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ kann die Selektion der Studienteilnehmer (insbesondere durch die Run-in-Phase) erhebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Die Daten zur Sicherheit können unter anderem deswegen nicht verlässlich beurteilt werden. Nicht auszuschließen ist, dass diese Patientenselektion auch einen Einfluss auf die Prognose, also die Daten zur Wirksamkeit, hat. Nach Meinung der AkdÄ kann daher das Ausmaß des Zusatznutzens von S/V gegenüber E bei der Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer HI mit reduzierter EF nach der derzeitigen Datenlage nicht quantifiziert werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen (Daten für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung; unerwünschte Ereignisse; Langzeiteffekte) und eine entsprechende Befristung des Beschlusses.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 schwerwiegen-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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/Auftitrierung 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 Erhe-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bung 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.</p> <p>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 Studien ebenfalls nicht untersucht. Sacubitril/Valsartan ist aber auch bei</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diesen Patientengruppen zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die bislang vorliegenden wissenschaftlichen Daten beruhen ausschließlich auf der PARADIGM-HF-Studie und umfassen somit nur eine Teilpopulation der von der Zulassung adressierten Pati-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten. Für diese Teilpopulation besteht nach Einschätzung der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Auch wenn aus Sicht der AkdÄ keine gravierenden Argumente gegen die Übertragbarkeit der Daten auf die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation sprechen, sieht die AkdÄ aufgrund der derzeitigen Datenlage für die gesamte von der Zulassung umfasste Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Weitere Studien zur Beantwortung der offenen Fragen sind zu fordern. Der Beschluss des G-BA sollte entsprechend befristet werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787-1847.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Robert Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kapitel 2: Wie steht es um unsere Gesundheit? Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin; Stand: 2015.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: e147-e239.
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al.: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1440-1463.
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), European Society of Cardiology (ESC): Herzinsuffizienz - Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz: <http://leitlinien.dgk.org/2013/pocket-leitlinie-herzinsuffizienz-update-2012/>. Update: 2012.
6. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten; Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten; Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.
8. Claggett B, Packer M, McMurray JJ et al.: Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. N Engl J Med 2015; 373: 2289-2290.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S3-Leitlinie "Demenzen". Langversion, Stand: Januar 2016.
10. Langa KM, Levine DA: The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. JAMA 2014; 312: 2551-2561.
11. European Medicines Agency (EMA): Entresto® - Sacubitril/Valsartan: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf. EMA/671279/2015 Procedure No. EMEA/H/C/004062/0000. Stand: 24. September 2015.
12. Mühlbauer B: Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden! Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2016; 43: 67-69.

5.3 Stellungnahme Fachgesellschaften

Datum	21. April 2016
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan / Entresto® Vorgangsnummer 2016-01-01-D-207
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Die Herzinsuffizienz ist die häufigste Hauptdiagnose stationär behandelter PatientInnen in Deutschland. Allein von 2000 bis 2013 stieg die Zahl der stationär aufgenommenen PatientInnen mit dieser Diagnose um 65 % [1,2]. Herzinsuffizienz reduziert die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen, gefürchtete Komplikationen umfassen Hospitalisierungen wegen Dekompensation sowie kardiovaskuläre Todesfälle durch plötzlichen Herztod oder infolge von Pumpversagen. Sacubitril/Valsartan ist eine neue Substanzkombination, die über eine kombinierte AT1- und Nephilysin - Inhibition die Symptomatik und die Prognose von PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion verbessern kann.</p>	
<p>2. Stand des Wissens</p> <p>Sacubitril/Valsartan ist zugelassen bei erwachsenen PatientInnen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Dossier und Bewertung von Sacubitril/Valsartan bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	
	<p>3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA zur Behandlung der Herzinsuffizienz ACE-Hemmer (Enalapril) und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus festgelegt.</p> <p>Eine leitliniengerechte Behandlung von Grund- bzw. Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardialer Ödeme, wird vorausgesetzt.</p> <p>Wir teilen die Einschätzung der Wahl eines ACE-Hemmers als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Auffassung deckt sich auch mit den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [3]. Während nach Daten aus dem Euro Heart Survey über 90 % aller PatientInnen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion einen ACE-Hemmer erhalten, bekommt nur etwa ein Viertel der PatientInnen den ACE-Hemmer auch in der höchst-</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten, gemäß aktuellen Leitlinien empfohlenen Dosierungen [4], obwohl eine möglichst hohe Titration angestrebt werden sollte [3]. Zur Dosis der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden vom G-BA keine Anforderungen gestellt. In den von dem pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Studiendaten wurde als Vergleichstherapie der ACE-Hemmer Enalapril in einer Tageszieldosis von 20 mg (erreichte Tageszieldosis 18,8 mg) gewählt, was nach den Leitlinien einer eher hohen Tagesdosis entspricht. Bei der Bewertung der Daten ist anzumerken, dass die nach Leitlinien empfohlenen wie auch die in der Studie erreichten Dosierungen höher sind als die aktuell durchschnittlich in Deutschland und Mitteleuropa verordneten ACE-Hemmer-Dosis. Dies könnte bei einem breiteren Einsatz und einer Umstellung von einem ACE-Hemmer auf Sacubitril/Valsartan zu einer vergleichsweise stärkeren Effektivität, aber möglicherweise auch vergleichsweise mehr Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu den Studiendaten führen.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA:</u></p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 1.</p> <p>Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:</p> <p>Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril.</p> <p>AT1-Rezeptorenblocker: Candesartan, Losartan und Valsartan.</p> <p>Betablocker: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol.</p> <p>Digitalisglykoside</p> <p>Diuretika: z.B. Thazide (Hydrochlorothiazid), Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton, Eplerenon)</p> <p>Ivabradin</p> <p>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.</p> <p>Betablocker sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chroni-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schen 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.</p> <p>Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 2.</p> <p>Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.</p> <p>zu 3.</p> <p>Für das Disease-Management-Programm (DMP) koronare Herzkrankheit liegen Anforderungen an ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz bei Patienten mit KHK“ (Beschlussdatum 19.06. 2008 Abruflbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>06-20_DMP_KHK_Modul-HI.pdf) vor. Die hierin enthaltenen Empfehlungen zur medikamentösen 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.</p> <p>Weitere Beschlüsse für Arzneimittelanwendungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt wurde, liegen nicht vor.</p> <p>zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. In Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Blocker für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie auf ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Beta-Blocker, sofern diese angezeigt sind, festgelegt. Sind Betablocker aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt, ist ein ACE-Hemmer allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Eine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffe dieser Substanzklas-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sen 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.</p> <p>Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus u.a. als auch der Begleitsymptome (wie kardiale Ödeme) wird vorausgesetzt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
	<p>3.2 Studien</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan beruht auf einer großen randomisierten, doppel-blinden multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie (PARADIGM-HF) [5]. Mit 8442 randomisierten PatientInnen handelte es sich um die größte jemals für die Indi-</p>	<p>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 (NYHA¹-Schweregradklassen II</p>

¹ New York Heart Association-Schweregradklassen

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kation Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion durchgeführte Studie. Einschlusskriterium war eine symptomatische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV und eine Ejektionsfraktion von 40 % oder weniger (im Verlauf der Studie wurde dieses Einschlusskriterium auf einen Grenzwert von 35 % oder weniger herabgesetzt). Zusätzlich musste die Herzinsuffizienzpharmakotherapie der PatientInnen zum Studieneinschluss für mindestens 4 Wochen (inklusive einer hohen ACE-Hemmer-Dosis) stabil sein, außerdem mussten erhöhte Plasmaspiegel der Biomarker brain natriuretic peptide (BNP) oder N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) vorhanden sein.</p> <p>Die PARADIGM-HF-Studie begann mit einer einseitig (PatientIn) verblindeten 5-10 wöchigen Run-in-Phase, in der zunächst überprüft wurde, ob die PatientInnen 20 mg Enalapril/Tag vertragen und in der Folge, ob sie auch 200 bzw. 400 mg Sacubitril/Valsartan vertragen. 400 mg Sacubitril/Valsartan enthält 320 mg Valsartan, was der Zieldosis nach den aktuellen Empfehlungen der Leitlinie [3] entspricht. Erst nach einem positiven Abschluss dieser Run-in-Phase erfolgte eine Randomisierung und es wurden auch nur die PatientInnen ausgewertet, die randomisiert wurden.</p>	<p>bis IV) und reduzierter Ejektionsfraktion (≤ 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.</p> <p>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 Schweregrad-Klasse (NYHA IV).</p> <p>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 vorlagen², und/oder ggf. Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (57 % im Interventionsarm, 60 % im</p>

² Gründe für Kontraindikationen oder geringere Dosierungen sollten dokumentiert werden.

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Die Studie PARADIGM-HF sah für alle nach dem Screening eingeschlossenen 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 (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.</p> <p>Nach der sequenziellen Run-in-Phase wurden 8 442 Patienten im</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Studie PARADIGM-HF die im Studienverlauf aufgetretenen und mit der Herzinsuffizienz einhergehenden Erkrankungen und Symptome adäquat und leitlinienkonform behandelt wurden.</p> <p>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.</p> <p>Die mittlere Beobachtungszeit sowie die Behandlungsdauer der Patienten war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Beobachtungsdauer ca. 2,3 Jahre; Behandlungsdauer: ca. 24 Monate).</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie PARADIGM-HF als niedrig eingestuft.</p> <p>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/Auftitrirung 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 be-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>reits 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit reduzierter Nierenfunktion mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sowie Patienten mit Herzrhythmusstörungen wurden in der Studien ebenfalls nicht untersucht. Sacubitril/Valsartan ist aber auch bei diesen Patientengruppen zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.3 Endpunkte</p> <p>Das IQWiG bewertete in seiner Dossierbewertung vom 30.3.2016 folgende PatientInnen-relevanten Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalität (sowohl gesamte Mortalität als auch isoliert kardiovaskuläre Mortalität). 2. Morbidität definiert als: <ol style="list-style-type: none"> A) Kombiniertes Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem Herzstillstand. B) Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. C) Myokardinfarkt (weiter differenziert in tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt). D) Schlaganfall (weiter differenziert in tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall). E) Terminale Niereninsuffizienz. F) Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D). 3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des Gesamt-Summenscores des Kansas City Cardiomyopathy Question- 	<p>Zu den Ergebnissen der Studie:</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>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]).</p> <p>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.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet dadurch ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. Da-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>naire (KCCQ –OSS).</p> <p>4. Nebenwirkungen mit den Komponenten: Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und gegebenenfalls weitere spezifische unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Therapieziele bei Herzinsuffizienz sind eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität sowie eine Verhinderung von Komplikationen der Herzinsuffizienz wie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Todesfällen. Eine Betrachtung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität halten wir ebenfalls für sinnvoll, die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall sollten aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz nicht wesentlich beeinflusst sein, sind aber wichtige Sicherheitsendpunkte.</p> <p>In der PARADIGM-HF-Studie wurde als primärer Endpunkt die Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gewählt. Die Studie wurde allerdings auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards nach Rekrutierung aller PatientInnen (aber vor Erreichen der geplanten Nachbeobachtungsdauer der PatientInnen) vorzeitig abgebrochen, weil im Sacubitril/Valsartan-Arm signifikant weniger Todesfälle aufgetreten waren.</p>	<p>her wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Kombinierter Endpunkt - kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand</i></p> <p>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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit einem Betablocker) erfolgt daher auf der Ebene der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes:</p> <p><i>Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</i></p> <p>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]; $p < 0,001$).</p> <p>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 Aussagegesicherheit der Subgruppenergebnisse als zu gering bewertet, als</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Myokardinfarkt</i></p> <p>Um diesen Endpunkt umfassend abzubilden, werden die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt:</p> <p>Tödlicher Myokardinfarkt</p> <p>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.</p> <p>Nicht tödlicher Myokardinfarkt</p> <p>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 Kombinati-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>on mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.</p> <p>Gesamtereignisse</p> <p>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.</p> <p>Schlaganfall</p> <p>Um den Endpunkt Schlaganfall umfassend abzubilden, werden auch hier die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt:</p> <p>Nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tödlicher Schlaganfall ist damit nicht belegt.</p> <p>Tödlicher Schlaganfall</p> <p>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.</p> <p>Gesamtereignisse</p> <p>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.</p> <p>Terminale Niereninsuffizienz</p> <p>Für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sa-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>cubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D.</p> <p>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 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 gelegt.</p> <p>In diesen nachgereichten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sacubitritil/Valsartan und Enalapril</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(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.</p> <p>Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 gelegt³.</p> <p><i>Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verbesserung)</i></p> <p>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).</p>

³ Siehe Addendum A16-29 zu Auftrag A15-60 vom 25.05.2016

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verschlechterung)</i></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>UE</i></p> <p>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“</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p><i>SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>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 Herz-erkrankungen die mit Abstand häufigste Kategorie der Gesamtrate der SUE.</p> <p>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 Sa-cubitril/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 Sacubit-ri/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist nicht belegt.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Aussage zum Endpunkt Hypotonie wird auf Grundlage des vom pU a priori geplanten NMQ⁴ 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).</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Hypotonie NMQ liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Diagnose eines Diabetes melli-</p>

⁴ NMQ = Novartis Medra Query

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tus 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 Betablocker) für die beiden Patientengruppen mit Diabetes mellitus bzw. ohne Diabetes mellitus.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Angioödem</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten nicht auf Deutschland zu übertragen.</p>	
	<p>3.5 Bericht des IQWiG Das IQWiG führte in seiner Dossierbewertung vom 30.3.2016 aus, dass die Aussagefähigkeit der PARADIGM-HF-Studie durch die Run-in-Phase beeinträchtigt worden sei und dass das gewählte Vorgehen möglicherweise zu einer Unterschätzung der unerwünschten Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan geführt haben könnte. Wir teilen diese Einschätzung, geben allerdings zu bedenken, dass auch die Wirksamkeit (symptomatisch wie prognostisch) bei PatientInnen, die von einer niedrigeren ACE-Hemmer-Dosis kommen, überproportional höher sein könnte. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer Titrationsstudie zu Sacubitril/Valsartan, die kürzlich präsentiert und zur Publikation angenommen wurde [6]. In dieser Studie konnten auch PatientInnen auf niedriger ACE-Hemmer-Dosis sowie ACE-Hemmer-naive PatientInnen eingeschlossen werden. In einem randomisierten Design wurde untersucht, wie viele PatientInnen in einer vorsichtigen versus einer zügigen Auftitration auf die Höchstdosis von 2x200 mg Sacubitril/Valsartan auftitriert werden konnten. Insgesamt 378 PatientInnen (76 % der StudienteilnehmerInnen) erreichten die Zieldosis von 2x200 mg Sacubitril/Valsartan und behielten sie ohne Do-</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u> 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/Auftitrierung 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 auftre-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sisunterbrechung/Downtitration für die Studiendauer bei [6]. Das Erreichen der Zieldosis war unabhängig vom gewählten Titrationsschema, allerdings wurde die Zieldosis etwas häufiger mit einem vorsichtigen Titrationsschema erreicht, wenn PatientInnen mit einer niedrigen ACE-Hemmer-Dosis in die Studie eingetreten waren. Wir empfehlen vor diesem Hintergrund, bei PatientInnen, die nicht mit der Höchstdosis eines ACE-Hemmers oder AT1-Antagonisten vorbehandelt sind oder die bereits initial systolische Blutdruckwerte unter 110 mmHg aufweisen, ein vorsichtigeres, strikt an der Symptomatik orientiertes Titrationsschema. Hypotensive Episoden stellen zudem ein im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie häufiges Problem dar, welches aber einfach erkannt und durch eine Dosisreduktion behandelt werden kann.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ein „Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klasse“ beschrieben. Diese Bewertung beruht auf der Interaktionsanalyse für den primären Endpunkt, bei der für die NYHA-Klasse ein p-Wert von 0,03 errechnet wurde. Unter der Annahme, dass es keine Interaktion gibt, entspricht es der erwarteten Häufigkeit, dass jede 20. Analyse einen p-Wert von unter 0,05 erreicht. Von 18 prädefinierten Subgruppen wurde exakt bei einer (NYHA-Klasse) ein p-Wert unter 0,05 erreicht, was ziemlich genau dieser statistischen Wahrscheinlichkeit entspricht. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität wurde in der Interaktionsanalyse für die NYHA-Klasse ein p-Wert von 0,76</p>	<p>ten, 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 selek-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>errechnet, also keinerlei Hinweis auf eine Effektmodifikation.</p> <p>Die Modifikation des Therapieerfolges aufgrund der NYHA-Klasse mit großer Effektivität bei NYHA II und wenig Effektivität bei NYHA III ist biologisch schwer verständlich. Denn wenn in einem weniger symptomatischen und entsprechend früheren Stadium der Erkrankung (NYHA II) eine Reduktion der Hospitalisierungen erreicht werden kann, im Stadium NYHA III aber nicht, könnte das höchstens bedeuten, dass die Therapie zu spät eingesetzt wurde und die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten war, um durch das Medikament noch günstig beeinflusst werden zu können. Dann wäre es aber nicht erklärlich, warum die Therapie gleichzeitig noch in gleicher Weise wie im Stadium NYHA II in der Lage sein sollte, die kardiovaskuläre Mortalität zu reduzieren.</p> <p>Zusammenfassend zeigen diese Daten daher unseres Erachtens, dass dies kein „Beleg für eine Effektmodifikation“ ist, sondern eher im Rahmen der statistischen Varianz zu deuten ist („play of chance“), und folglich keinesfalls überbewertet werden sollte.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG erfolgt eine Analyse der NYHA-Gruppen III versus III/IV. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studien erfolgte eine Selektion von PatientInnen der NYHA-Gruppen II-IV (symptomatische Herzinsuffizienz), die NYHA-Gruppe IV war in der Studienpopulation allerdings nur mit < 1% vertreten. Etwa fünf Prozent der PatientInnen verbesserten sich in der Run-in-Phase auf das NYHA-Stadium I. Aus diesen Gründen,</p>	<p>tive 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.</p> <p>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 Studien ebenfalls nicht untersucht. Sacubitril/Valsartan ist aber auch bei diesen Patientengruppen zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>Langzeitdaten in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen, u.a. kognitive Veränderungen bzw. Beeinträchtigungen, liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weil nämlich die NYHA Klassen I und IV kaum im Studienkollektiv vertreten waren, sind unseres Erachtens nur PatientInnen in den NYHA-Stadien II und III ausreichend in der PARADIGM-Studie repräsentiert, für PatientInnen im NYHA-Stadium I und PatientInnen im Stadium NYHA IV liegen keine ausreichenden Daten vor und sollten dementsprechend auch keine Empfehlungen ausgesprochen werden.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird beklagt, dass viele Ereignisse erfasst wurden, die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, was eine abschließende Interpretation und Bewertung der Daten und Ergebnisse erschwere. Dazu möchten wir anmerken, dass es im klinischen Alltag und auch im Rahmen einer randomisierten Studie unmöglich ist zu differenzieren, welche unerwünschten Ereignisse oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf dem Progress der Grundkrankheit und welche auf einem Medikamenteneffekt beruhen. Deswegen halten wir auch eine Erfassung aller unerwünschten Ereignisse, unabhängig von der Zuordnung der Studienärzte zu Medikation/Progress der Grundkrankheit, für sinnvoll. In einem randomisierten kontrollierten und doppel-blinden Design weisen Unterschiede in der Häufigkeit einzelner solcher Ereignisse in den Studienarmen valide auf differente pharmakologische Effekte hin, so dass wir das in der Studie gewählte Verfahren zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für angemessen erachten.</p>	<p>Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und der daraus folgenden Langzeitbehandlung der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz ist eine längere Beobachtungsdauer angezeigt.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.6 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG stellt aufgrund der vorgelegten Daten in seiner Dossierbewertung einen „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ fest. Für die Gesamtmortalität wurde eine relative Risikoreduktion um 16 % erreicht, das obere 95%-Konfidenzintervall des Gesamteffektes liegt bei 0,93. Für Werte unterhalb von 0,95 legt die Methodik des IQWiG [7] einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ fest.</p> <p>Für die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurde eine Reduktion um den Faktor 0,79 festgestellt, das Konfidenzintervall reicht von 0,71 bis 0,89. Sofern das Konfidenzintervall für eine schwerwiegende Folge einer Erkrankung den Wert von 0,90 nicht einschließt, entspricht dies ebenfalls einem „beträchtlichen Zusatznutzen“.</p> <p>Für die Gesundheits-bezogene Lebensqualität wird ein „geringer Zusatznutzen“ festgestellt.</p> <p>Die vom IQWiG angeführte Differenzierung in die Subgruppen der NYHA-Klasse halten wir, wie oben angeführt, für statistisch nicht ausreichend belegt.</p> <p>Das IQWiG sieht nur einen „Hinweis“ auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, aber keinen „Beleg“. Als wesentlicher Mangel ist anzumerken, dass leider nur eine Morbiditäts-/Mortalitätsstudie vorliegt.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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 therapielevanten 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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und der nicht abschließend beur-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Methodenpapier des IQWiG [7] ist allerdings dargelegt, dass auch bei nur einer vorgelegten Studie ein „Beleg“ vorliegen kann unter 4 Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) <i>Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens 10 Zentren.</i> Diese Voraussetzung ist für die PARADIGM-HF-Studie erfüllt. b) <i>Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$).</i> Diese Voraussetzung ist für die PARADIGM-HF-Studie ebenfalls erfüllt. c) <i>Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.</i> Diese Voraussetzung ist ebenfalls erfüllt. Für unterschiedliche geographische Regionen als Teilmenge von Studienzentren liegen homogene Ergebnisse vor, der gemessene Effekt für alle fünf Regionen und sowohl den primären Endpunkt als auch die kardiovaskuläre Mortalität liegt in zehn von zehn Fällen unter 1,0, ist also zugunsten von Sacubitril/Valsartan, 	<p>teilbaren 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in mehreren Subgruppen schließt sogar das Konfidenzintervall den Wert 1,0 aus.</p> <p><i>Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.</i> Es wurden der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder erste Hospitalisierung für Herzinsuffizienz) und alle vordefinierten sekundären Endpunkte (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Veränderung im Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire von baseline zu Monat 8, Zeit bis zu neu auftretendem Vorhofflimmern, Zeit bis zur Verschlechterung einer Niereninsuffizienz) berichtet. Auch diesen Punkt sehen wir nach den vorliegenden Daten als erfüllt an.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Kombi-</p>

Stellungnehmer: Fachgesellschaften

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>nation mit einem Betablocker, festgestellt.</p> <p>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.</p>
	<p>ZUSAMMENFASSUNG</p> <p>Zusammenfassend sehen wir daher durch die PARADIGM-HF Studie einen <u>Beleg</u> für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril für PatientInnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion als gegeben an.</p>	

Literaturverzeichnis

[1] Christ M, Störk S, Dörr M, et al. Heart Failure Epidemiology 2000 to 2013: Insights from the Trend HF Germany Project. *Eur J Heart Fail* 2016, in press.

[2] Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2013 (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Fachserie 12 (Reihe 6.2.1) ed. Wiesbaden, Germany: Statistisches Bundesamt; 2015. **URL:** <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus.html>

[3] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847; **DOI:** [10.1093/eurheartj/ehs104](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104)

[4] Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-1184. **DOI:** [10.1093/eurjhf/hft134](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft134).

[5] McMurray JJV, Packer M, Desai AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. **DOI:** [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077).

[6] Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomised comparison of two up-titration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016; published Epub ahead of print April 22nd, **DOI:** [10.1002/ejhf.548](https://doi.org/10.1002/ejhf.548).

[7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. **URL:** https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Sacubitril-Valsartan (Entresto®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Sacubitril/ Valsartan (Entresto[®]) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Sacubitril/Valsartan wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA die ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung der Studie PARADIGM-HF sieht das IQWiG mehrere positive Effekte für Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) in den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtmortalität/kardiovaskuläre Mortalität), Morbidität (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz für Patienten der Schweregradklassen NYHA-Klasse I und II) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) und einen negativen Effekt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Hypotonie).</p> <p>Insgesamt ergibt sich für Sacubitril/Valsartan ein Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG ist die Studie PARADIGM-HF offensicht-</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</u></p> <p>Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lich geeignet, maximal Hinweise zum Beispiel auf einen Zusatznutzen abzuleiten. Die Anforderungen an einen Beleg aus einer Studie seien hier nach Ansicht des IQWiG nicht erfüllt worden. Bemerkenswert ist dabei, dass das IQWiG auf eine Begründung der angeblich nicht erfüllten Voraussetzungen gänzlich verzichtet und lediglich feststellt: „<i>Abweichend vom pU wird ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt, da die Studie die Voraussetzungen für die Ableitung eines Belegs nicht erfüllt</i>“. Dem kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist dabei nicht mit dem Anspruch an eine nachvollziehbare und transparente Bewertungsmethodik vereinbar. Eine nachvollziehbare und transparente Bewertungsmethodik ist jedoch notwendig, um für alle Hersteller im gleichen Maße verlässliche und vorhersehbare Ergebnisse zur frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten. Es ist von großer Bedeutung, eine solche bessere Nachvollziehbarkeit sicherzustellen, da sonst leicht der Eindruck von Willkür und Ungerechtigkeit in der Nutzenbewertung entstehen kann.</p>	<p>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.</p> <p>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/Auftitrierung 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 Grunderkran-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kung 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.</p> <p>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 Studien ebenfalls nicht untersucht. Sacubitril/Valsartan ist aber auch bei diesen Patientengruppen zugelassen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>
<p>Anforderungen an die Bewertung des Endpunktes EQ-5D sind nicht antizipierbar und höchst inkonsistent</p> <p>Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (z.B. bei Verfahren zu den Wirkstoffen Acridiniumbromid / Formoterol, Ramucirumab oder Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir). Daraus wird in keinsten Weise ersichtlich, ob das IQWiG den EQ-5D Index (Nutzwert) grundsätzlich als Nutzenparameter nicht akzeptiert. In dieser Hinsicht scheint das Institut seine Auffassung seit Jahren je nach Verfahren immer wieder willkürlich zu ändern.</p> <p>So begründete z.B. das IQWiG in einer Nutzenbewertung zur Wirkstoffkombination Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir den Ausschluss von EQ-5D Index noch wie folgt: <i>„Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Nutzwert scheint vielmehr anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet worden zu sein.“</i></p>	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D.</p> <p>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 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 gelegt.</p> <p>In diesen nachgereichten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Mangels Responderanalysen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ließ sich aus dieser kurzen Begründung abermals vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „<i>nur als „Nutzwert“</i> und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden könne, wieder geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index schien hier wieder vom jeweils verwendeten Tariff abhängig zu sein, um seine Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können.</p> <p>Im zuletzt abgeschlossenen Verfahren zum Wirkstoff Secukinumab änderte das IQWiG wiederholt seine Begründung indem festgehalten wird: <i>„Da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann, wird er nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Aus dieser knappen Kommentierung ging also hervor, dass der Summenscore wiederholt nur als Nutzwert, nicht jedoch als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Offensichtlich änderte das Institut innerhalb weniger Wochen abermals seine Einschätzung, da (im Gegensatz zum Verfahren zu Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir) ein Nutzwert nun gar nicht relevant zu sein schien, und auch unter einer hypothetischen Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten nicht mehr heranzuziehen wäre.</p> <p>In der Bewertung zum Wirkstoff Regorafenib (A15-43) ändert das IQWiG wiederholt seine Meinung und geht offensichtlich wieder vom Gegenteil aus: <i>„Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich die Ergebnisse der 5 Einzeldomänen dar, nicht aber auch den Nutzwert.“</i> Demnach wäre ein Nutzwert nach Auffassung des IQWiG offensichtlich doch bewertungsrelevant.</p> <p>In der nun vorliegenden Nutzenbewertung (A15-60) zu Sacubitril/Valsartan ist die Position des IQWiG gänzlich verwirrend und in sich</p>	<p>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.</p> <p>Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>inkonsistent. Einerseits bemängelt das Institut: „<i>Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass der Indexwert nicht anhand von Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde.</i>“ Die Bewertung des EQ-5D Index scheint also wieder vom jeweils verwendeten Tariff abhängig zu sein, um seine Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können. Im nächsten Satz stellt das IQWiG jedoch fest: „<i>Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden.</i>“ Demnach wäre also der EQ-5D Index gar nicht als Nutzenparameter zu verwenden.</p> <p>Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index ergibt sich in der frühen Nutzenbewertung eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen und Anforderungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D.</p> <p>Ergebnisse für die Dimensionen „Beweglichkeit / Mobilität“, „Selbstfürsorge“, „alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen / körperliche Beschwerden“ und „Angst / Niedergeschlagenheit“ werden vom IQWiG ignoriert</p> <p>Die vom pU dargestellten Ergebnisse für die fünf Dimensionen Beweglichkeit / Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit werden vom IQWiG gänzlich ignoriert. Das Institut stellt lediglich fest:</p> <p>„Für den Indexwert und die Werte der einzelnen Domänen legt der pU</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>in Modul 4 A Auswertungen zur Änderung der Mittelwerte nach 8 Monaten sowie am Studienende im jeweils im Vergleich zu Studienbeginn vor. Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass der Indexwert nicht anhand von Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D Indexwert wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Diese Feststellung ist nicht korrekt. Für die einzelnen Dimensionen des EQ-5D entspricht die Auswertung des pU den Anteilen der Patienten mit Verschlechterung bzw. mit Verbesserung (keine Mittelwerte). Für alle fünf Dimensionen „Beweglichkeit / Mobilität“, „Selbstfürsorge“, „alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen / körperliche Beschwerden“ und „Angst / Niedergeschlagenheit“ werden im Dossier statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Sacubitril/Valsartan in Anteilen der Patienten mit Verschlechterung berichtet.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, aus welchen Erwägungen diese Ergebnisse vom IQWiG gänzlich negiert werden. Den oberen Ausführungen des Instituts, dass der Indexwert nicht anhand von Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde, kann hier nicht gefolgt werden. Die Ergebnisse zu den Anteilen der Patienten ergeben sich direkt aus den patientenberichteten Angaben des „EQ-5D descriptive system“ und haben keinerlei Bezug zu einer Umrechnung in einen Index durch einen Normwertesatz. Eine Auswertung der Einzeldimensionen ist (im Gegensatz zu den Ausführungen des IQWiG in der Bewertung A15-20) von den Entwicklern als eine der Auswertungsmöglichkeiten ausdrücklich vorgesehen (siehe http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html).</p> <p>Diese Auffassung vertrat auch das IQWiG selbst (z.B. in seiner Nutzen-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewertung A13-37): „Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Instrument als grundsätzlich valide und die Ergebnisse der Einzelkomponenten als relevant angesehen.“</p> <p>Nach Auffassung des vfa kann eine unkommentierte Negierung der patientenberichten Angaben zu den Dimensionen des EQ-5D durch das IQWiG nicht nachvollzogen werden. Dies widerspricht sowohl dem Anspruch an eine nachvollziehbare und transparente Bewertungsmethodik, als auch den Standards zur Verwendung dieses Instruments.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sacubitril Valsartan

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 13.01 Uhr bis 14.44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Dworak

Herr Dr. Hupfer

Herr Dr. Kress

Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau Dr. Köberle

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Frau Prof. Dr. Angermann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Nowak

Herr Prof. Dr. Wachter

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)**:

Herr Prof. Dr. Schlitt

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Frühe Nutzenbewertung von Entresto® zur Behandlung der Herzinsuffizienz.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2016. Dazu haben Stellung genommen Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Dann ist eine gemeinsame Stellungnahme der DGK, der DDG, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen abgegeben worden. Des Weiteren liegt eine Stellungnahme des vfa vor.

Ich muss für das Wortprotokoll feststellen, wer heute anwesend ist, und frage deshalb ab, ob die Teilnehmer, die gemeldet sind, auch da sind. Ich sehe Herrn Dr. Dworak, Herrn Dr. Hupfer, Herrn Dr. Kress und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis, dann Frau Dr. Köberle und Herrn Professor Mühlbauer von der AkdÄ, Herrn Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Frau Professor Angermann für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, dann Herrn Professor Nowak und Herrn Professor Wachter für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Herrn Professor Schlitt von der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen und dann Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist jemand noch nicht aufgerufen worden? – Das ist nicht der Fall.

Kurzer Hinweis zum Verfahren. Wir führen wie üblich Wortprotokoll; deshalb Mikrofon benutzen und jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, bevor Sie sich zu Wort melden.

Ich werde eingangs natürlich dem pU die Möglichkeit geben, zu den aus seiner Sicht wesentlichen Fragen der Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. In der Anhörung würde ich mich dann gerne etwas vertiefter mit der Fragestellung befassen, ob es einen möglichen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet gibt oder nur für die selektierte Studienpopulation. Hier müssen wir uns mit der Fragestellung des Einflusses der Run-in-Phase und dem Stellenwert der Run-in-Phase bei therapie-naiven Patienten beschäftigen. Dann müssen wir uns vielleicht mit den Klinikern über die Aussagekraft des sich an die Run-in-Phase anschließenden Studienteils unterhalten und uns insbesondere mit der Problematik der Nebenwirkungen beschäftigen.

Mich interessiert die Frage, wie die niedrige Dosierung im Vergleichsarm eingeschätzt wird, ob hier möglicherweise Verzerrungen eingetreten sind. Dann ist die Frage wichtig: Wie wird das langfristige Demenzrisiko gesehen? Kann man hierzu schon heute nach Beobachtungszeiten von nur einem Jahr verlässliche Aussagen ableiten?

Das sind nur einige Punkte, selbstverständlich können Sie alles andere auch diskutieren. Kurze Einführung durch den pU. Dann würden wir in die Frage-Antwort-Runde eintreten. – Herr Dr. Kress, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir hier Stellung nehmen können zur Bewertung des Wirkstoffes Sacubitril/Valsartan.

Ich möchte uns noch einmal ganz kurz vorstellen: Herr Markus Dworak und Herr Stephan Hupfer rechts von mir sind aus der Medizin, Herr Timo Wasmuth auf meiner linken Seite ist aus der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Andreas Kress. Ich leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Sacubitril/Valsartan wurde im November 2015 von der EMA mit dem Handelsnamen Entresto[®] zugelassen. Ich würde gerne im Folgenden von Entresto[®] sprechen, einfach weil es kürzer und einfacher auszusprechen ist. Mit Entresto[®] können erwachsene Patienten mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction behandelt werden.

Kurz zur Herzinsuffizienz: Das ist eine Erkrankung mit deutlich beeinträchtigter Lebensqualität, an der immer noch circa 50 Prozent der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung versterben. Die Zulassung von Entresto[®] basiert auf der PARADIGM-Studie, der größten bislang durchgeführten klinischen Studie zur Herzinsuffizienz, in der über 8.000 Patienten weltweit eingeschlossen wurden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten unter Entresto[®] im Vergleich zu Enalapril seltener versterben, weniger häufig ins Krankenhaus kommen und gleichzeitig eine höhere Lebensqualität bei gleichzeitig verbesserter Verträglichkeit aufweisen.

Bei der Bewertung der mit dem Dossier eingereichten Daten kam das IQWiG zu dem Ergebnis: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Enalapril. – Ausschlaggebend hierfür waren positive Effekte von Entresto[®] bei Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, denen aus Sicht des IQWiG ein negativer Effekte bei nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüberstand, was an dieser Stelle jedoch in der Gesamtbilanz die positiven Effekte von Entresto[®] nicht infrage stellte. Auf Basis der Arzneimittel-Nutzenbewertung lässt sich unserer Meinung nach für Entresto[®] auch ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Die Nutzenbewertungsverordnung sieht einen erheblichen Zusatznutzen für gegeben an,

wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ... erreicht wird.

Im Folgenden möchte ich auf die Aspekte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit von Entresto[®] noch etwas detaillierter eingehen.

Zum ersten Punkt – Mortalität –: Es zeigte sich eine um 1,2 Jahre verlängerte mediane Lebenserwartung der Patienten unter Entresto[®] im Vergleich zu Enalapril. Das ist das Ergebnis einer für die Stellungnahme berechneten Prognose auf Basis der Studiendaten. Des Weiteren wurde in der Studie die Gesamtmortalität unter Entresto[®] um 16 Prozent gesenkt. Dieser Effekt ist vor allem durch die um 20 Prozent gesenkte Sterberate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bedingt. Wir halten den dadurch erreichten Überlebensvorteil für nachhaltig im Sinne der Definition eines erheblichen Zusatznutzens gemäß Nutzenbewertungsverordnung.

Zum zweiten Punkt – Hospitalisierung –: Entresto[®] senkt das Risiko für eine Hospitalisierung. Es verlängert nicht nur die Zeit bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung, sondern senkt auch die jährliche Hospitalisierungsrate.

Zum dritten Punkt – Verträglichkeit –: Entresto® zeigt eine bessere Verträglichkeit als Enalapril. Insbesondere geht es um die Häufigkeit der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die im Dossier vorgelegten Analysen wurden vom IQWiG nicht anerkannt, weil aus seiner Sicht unklar sei, ob die beschriebenen Ereignisse auf die in der Studie eingesetzten Arzneimittel zurückzuführen sind oder aus der Grunderkrankung resultieren. Um den Fragen des IQWiG nachzukommen, wurden im Rahmen der Stellungnahme zum einen die Herzerkrankungen aus den Analysen ausgeschlossen und zum anderen Analysen vorgelegt, die berücksichtigen, welche Ereignisse der Arzt als im Zusammenhang mit dem eingenommenen Arzneimittel stehend ansieht. Auch bei diesem Vorgehen zeigt sich analog zu den Dossieranalysen ein Vorteil von Entresto® gegenüber Enalapril. In der Gesamtschau der Verträglichkeitsendpunkte ergibt sich daher aus unserer Sicht ein Vorteil von Entresto® auch in der Kategorie Nebenwirkungen.

Zum vierten Punkt – Lebensqualität –: Das IQWiG hat bei der Lebensqualität bereits einen Zusatznutzen anerkannt. Dieser basiert auf den Dossieranalysen unter Ausschluss der verstorbenen Patienten, wobei das IQWiG außerdem noch eine Analyse empfiehlt, in der für verstorbene Patienten nicht der Wert 0, wie im Dossier geschehen, sondern der zuletzt erhobene Wert berücksichtigt wird. Dieses methodische Vorgehen haben wir ebenfalls in unserer Stellungnahme umgesetzt. Auch hier zeigen sich durchgehend statistisch signifikante Vorteile für Entresto®. So konnte anhand des krankheitsspezifischen Kansas-City-Fragebogens nachgewiesen werden, dass die im zeitlichen Verlauf zu erwartende Verschlechterung der Lebensqualität besser durch Entresto® als durch Enalapril aufgehalten werden konnte. Zudem zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität unter Entresto® höher als unter Enalapril war. Auch die Analysen der visuellen Analogskala des EQ-5D unterstützen diese Ergebnisse. Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesen Analysen zwischen 6 und 15 Prozent, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann. Somit bestätigen die nachgereichten Analysen den bereits im Dossier dargestellten Vorteil von Entresto®. Unabhängig davon, ob die verstorbenen Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden oder der Wert durch 0 oder den zuletzt gemessenen Wert ersetzt wird, profitieren die Entresto®-Patienten im Vergleich zu den Enalapril-Patienten bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Um es noch einmal zusammenzufassen: Wir sind der Auffassung, dass mit der PARADIGM-Studie, der bislang größten in der Herzinsuffizienz durchgeführten klinischen Studie, robuste und patientenrelevante Evidenz für Entresto® im Vergleich zu Enalapril vorgelegt werden konnte. Entresto® zeigt sich dabei in allen vier Nutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität – überlegen gegenüber Enalapril. Aus unserer Sicht rechtfertigt dies die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens. Patienten unter Entresto® versterben seltener, sind weniger häufig im Krankenhaus und zeigen eine verbesserte Lebensqualität und Verträglichkeit. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu vier Punkten Fragen und würde das jetzt einfach nach und nach auch anhand Ihres Vortrages durchgehen, wobei ich beim vierten Punkt Nachfragen zu den Analysen der Run-in-Phase habe, die Sie jetzt nicht adressiert haben.

Auf Ihren ersten Punkt – Mortalität – möchte ich gar nicht groß eingehen, sondern nur kommentieren: Sie haben ja nichts anderes gemacht als eine Extrapolation um einen Faktor von ungefähr 5; also Sie haben die Beobachtungsdauer einfach nur um den Faktor 5 verlängert und sagen dann, Sie hätten einen Überlebensvorteil von 1,2 Jahren. Das, glaube ich, muss man nicht weiter kommentieren. Jeder wird sich selber vorstellen können, wie sicher oder unsicher das ist; denn Sie gehen hier von der Annahme aus, dass das, was Sie in zwei Jahren beobachtet haben, in zehn Jahren noch genauso ist. Da muss man schon sehr hellseherische Fähigkeiten haben, um das zu glauben.

Ich würde aber gerne zu dem zweiten Punkt kommen, nämlich zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Da haben Sie insbesondere zwei Punkte angesprochen.

Der eine Punkt ist: Sie haben gesagt, wir hätten zwei Dinge erwähnt, nämlich zum einen, dass Ereignisse erfasst worden seien, die mit der Grunderkrankung zu tun hätten, und zum anderen, dass wir infrage gestellt hätten, dass die Ereignisse mit dem Medikament verbunden gewesen wären. Letzteres haben wir nicht infrage gestellt. Sie haben trotzdem solche Analysen nachgereicht. Diese zeigen eigentlich ganz schön, warum solche Analysen für diesen Zweck der Nutzenbewertung nicht sinnvoll sind. Wenn Sie sich nämlich die Kausalitätszuordnung durch die Studienärzte anschauen, dann sehen Sie bei den Ereignissen, die als nicht kausal mit der Studienmedikation verbunden eingestuft sind, einen statistisch signifikanten Unterschied. Das bedeutet: Sie stellen damit die eigene randomisierte Studie infrage, wenn Sie der Kausalitätsbeurteilung der Studienärzte Glauben schenken würden. Denn wie soll denn das schwerwiegende unerwünschte Ereignis zusammenhängen mit den Arzneimitteln wenn nicht kausal, wenn Sie eine randomisierte Studie haben? Dafür ist eine solche Studie ja genau da, um zu zeigen, dass eben nur das Arzneimittel in der einen Gruppe versus das Arzneimittel in einer anderen Gruppe zu einem Unterschied führen kann. Sehen Sie für solche als nicht kausal eingestuften Ereignisse einen Unterschied, dann haben Sie ein Stück weit ein Problem mit Ihrer Studie. Insofern halten wir diese Kausalitätseinstufung für nicht sachgerecht.

Der zweite Punkt ist: Ja, wir haben gesagt, dass Sie Grundereignisse in die Auswertung eingeschlossen haben. Vor diesem Problem steht man ja immer wieder. Das ist nicht singulär in dieser Herzinsuffizienzstudie, sondern das gibt es verschiedentlich auch in anderen Erkrankungen. In manchen Erkrankungen wird das adressiert, indem von vornherein Ereignisse, die als Erkrankungsereignisse erfasst werden – nehmen wir zum Beispiel einmal Asthma und COPD; in dem Bereich haben Sie auch sehr viel Erfahrung –, im Studienprotokoll eben per Definition nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst werden, zum Beispiel Exazerbationen. Hier ist das nicht gemacht worden.

Was Sie jetzt gemacht haben, ist: Sie haben alle der Organklasse „kardiovaskuläre Ereignisse“ zugeordneten Ereignisse herausgerechnet. Dadurch ergeben sich zwei Probleme: Zum einen haben Sie damit auch Ereignisse herausgerechnet, die möglicherweise eben nicht mit der Grunderkrankung zu tun hatten, und Sie haben zum anderen Ereignisse nicht herausgerechnet, die wiederum mit der Grunderkrankung, mit den Symptomen zu tun hatten. Sie haben nämlich eine ganz große Menge an Atemnot und Ödemen in anderen Organklassen, die Sie jetzt bei Ihren Analysen nicht herausgerechnet haben.

Insofern ergibt das, was Sie nachgereicht haben, schon ein genaueres Bild, aber nicht ein solches Bild, das sich ergibt, wenn tatsächlich die Ereignisse, die mit der Grunderkrankung zusammenhängen, herausgerechnet worden sind. Das kann man nur machen, indem man

das für die einzelnen Patienten im Zusammenhang mit den tatsächlich ermittelten Ereignissen wie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt etc. macht. – Das war der Punkt zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Zum Punkt Lebensqualität habe ich folgende Nachfrage: Sie beschreiben jetzt, dass die Werte, die bei den Patienten, die verstorben sind, während des Überlebens ermittelt worden sind, in die Analysen eingegangen sind, und zwar so, wenn ich das richtig verstanden habe, wie wir das auch vorgeschlagen hatten. Was dabei auffällt, ist, dass die Zahl der Patienten, die in Ihre Auswertung eingegangen ist, geringer ist als die Zahl der Patienten, die gemäß Ihrem Studienbericht mindestens einen solchen Post-Baseline-Wert hatten. Ganz konkret haben Sie etwa 3.600 Patienten in jeder Gruppe, die in die KCCQ-Auswertung eingegangen sind, während Sie laut Studienbericht knapp 3.800 Patienten mit mindestens einem Post-Baseline-Wert hatten. Da habe ich die Frage, wie dieser Unterschied zu erklären ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte die Frage zur Lebensqualität beantworten? Wer möchte zu den methodischen Anmerkungen zu den SUEs Stellung nehmen? – Bitte schön, Herr Dr. Hupfer.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ich habe eine Rückfrage zu den Analysen zum Thema Verträglichkeit. Sie haben das sehr schön beschrieben: Jede Analyse, die man macht, hat einen gewissen Pferdefuß. Jetzt ist es aber so: Verträglichkeit ist ein relevanter Punkt für die Patienten. Wir haben einfach eine Erkrankung mit einer hohen Morbiditätslast. Die Patienten erleiden viele Ereignisse. Wir haben eine lange Studie, was ja auch gut ist. Insofern kommen Sie nicht drumherum, dass Sie einfach Ereignisse haben, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die sollten sich zwischen den beiden Studienarmen ausnivellieren – das ist ja randomisiert –, und dann haben wir einen Unterschied zwischen den Gruppen. Und diesen Unterschied – 46 vs. 50 Prozent SUEs – müssen wir in irgendeiner Weise interpretieren. Wir haben es jetzt aus allen möglichen Richtungen dargestellt: SUEs insgesamt; wir haben aus den SUEs Ereignisse im Rahmen der Doppelzählung schon im Dossier ausgeschlossen; die Mortalitäts- und Hospitalisierungsereignisse sind, weil wir gesagt haben, das haben wir an anderen Endpunkten schon gezählt – wir haben die Kausalitätsbeurteilung des Prüfers gemacht; wir haben die SOC-Herzerkrankungen ausgeschlossen.

Bei jeder Analyse, die man macht, sieht man einen klaren Vorteil für Entresto[®]. Meine Frage jetzt einfach: Welche Analyse würde Sie in diesem Punkt zufriedenstellen, dass Sie sagen: „Ja, dieser Verträglichkeitsvorteil besteht“?

Herr Dr. Kaiser: Es geht ja nicht darum, mich irgendwie zufriedenzustellen, sondern um die Frage, ob eine entsprechende Analyse interpretierbar oder nicht interpretierbar ist. Sie haben völlig recht, Sie haben einen Unterschied in der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Den stellen wir auch nicht infrage. Wir sagen also nicht, dass dieser statistisch signifikante Unterschied infrage zu stellen ist, sondern wir stellen infrage, dass das zusätzlich zu der Aussage: „In dieser Studie sieht man einen Vorteil bezüglich der Verringerung der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ einen Verträglichkeitsvorteil hat, weil dieser Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu einem großen Teil durch solche Ereignisse bedingt ist.

Sie haben Sensitivitätsanalysen gemacht, das ist richtig. Aber Sie haben zum Beispiel alle Hospitalisierungen herausgerechnet und eben nicht nur die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. Wenn Sie Sensitivitätsanalysen gemacht hätten, die genau die Ereignisse her-

ausgerechnet hätten, die nur in diesen Endpunkt eingegangen wären, und auch diese Patienten zu diesem Zeitpunkt herausgerechnet hätten, wäre es eine ganz andere Sachlage gewesen. Jetzt haben Sie wiederum die ganzen kardialen Ereignisse herausgerechnet. Damit haben Sie aber nur zum Teil, was ich eben an Dyspnoe und Ödemen illustriert habe, wiederum diejenigen Ereignisse herausgerechnet, die tatsächlich in diesem Endpunkt Herzinsuffizienz und Hospitalisierung sind.

Man kann sich im Grunde genommen zwei Wege vorstellen. Der eine ist, für die Zukunft bei Studien entsprechend zu planen – ich habe eben schon erwähnt, in anderen Studien wird so etwas durchaus gemacht –, dass solche Ereignisse eben nicht als unerwünschtes Ereignis erfasst werden. Dann hat man damit für die Zukunft weniger Probleme. Das Zweite ist, dass man eine Analyse zu den Nebenwirkungen, zum Schaden primär auf Basis der spezifischen unerwünschten Ereignisse macht und nicht auf Basis der Gesamtraten, weil in die Gesamtraten eben die gesamten Ereignisse, die mit der Grunderkrankung zusammenhängen und die Sie in anderen Endpunkten schon erfasst haben, eingehen. Denn das Problem ist ja nicht, dass diese Ereignisse irrelevant sind – das will ich gar nicht sagen –, sondern das Problem ist, dass Sie, wenn Sie sie einmal als Hospitalisierungsereignisse wegen Herzinsuffizienz zählen und einmal als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, quasi in der Gesamtabwägung eine Doppelzählung von gleichen Ereignissen haben. Da ist das Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hupfer noch einmal und dann dazu Herr Professor Nowak.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Nur eine kurze Erwiderung. Es stimmt, wir haben die Gesamthospitalisierung ausgeschlossen zur Sensitivitätsanalyse. Andererseits ist es ja so, dass Entresto® in allen Hospitalisierungsdomänen einen Vorteil gegenüber Enalapril hat. Wir haben im Prinzip sogar mehr Ereignisse ausgeschlossen, wo Entresto® schon einen Vorteil hat. Wir hatten ja den Endpunkt Gesamthospitalisierung auch im Dossier dargestellt und sehen eben trotzdem noch die Überlegenheit. All das sind Ereignisse, die nicht tödlich waren, die nicht mit einer Hospitalisierung und damit auch nicht mit einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz einhergehen. Man sieht trotzdem noch den Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Nowak dazu, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Nowak (DGK): Ich möchte gerne noch einmal zu dem Punkt der Beurteilung der Kausalität Stellung nehmen. Aus klinischer Sicht ein Extrembeispiel: Ich habe einen Patienten mit Herzinsuffizienz, der plötzlich im Rahmen einer Studie verstirbt. Aus klinischer Sicht kann ich nicht unterscheiden, ob dieser Patient infolge der Grunderkrankung verstirbt oder ob er zum Beispiel aufgrund von Medikamentennebenwirkungen verstirbt. Das wäre ja auch denkbar. Das kann ich klinisch nicht unterscheiden. Das gleiche gilt für die Hospitalisierung wegen Luftnot. Auch dabei ist klinisch oft schwer unterscheidbar, ob da jetzt die Herzinsuffizienz führend ist oder möglicherweise noch eine Begleitproblematik durch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Gerade durch die Randomisierung muss eigentlich alles gemeinsam gezählt werden, und ich denke, auch die ärztliche Beurteilung der Kausalität ist letztlich mit sehr großer Vorsicht zu genießen, weil das ja doch oft sehr subjektiv geprägt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ihre Lebensqualitätsfrage war auch noch nicht beantwortet.

Herr Dr. Kaiser: Nur kurz zu dem letzten Punkt. Bei dem Letzten gebe ich Ihnen völlig Recht. Das meinte ich auch damit, dass man mit einer Kausalitätsbeurteilung eben nicht abschließend beurteilen kann, ob etwas kausal war. Sie haben das ja schön beschrieben, und die Ergebnisse zeigen das hier auch, weil man bei nicht kausalen Ereignissen einen Unterschied sieht.

Der Punkt ist auch nicht, dass die Ereignisse nicht relevant sind, sondern dass Sie eine Doppelzählung in der Gesamtabwägung dieser Ereignisse machen. Wenn Sie vorab in einer Studie definieren – es gibt dafür viele Beispiele in anderen Erkrankungen –, ein bestimmtes Ereignis wird entweder unter dem Endpunkt X oder als unerwünschtes Ereignis gezählt, und markieren es meinetwegen auch so, dass man Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung dieses Ereignisses machen kann, dann haben Sie das Problem gelöst. Das ist der Punkt. Ansonsten gebe ich Ihnen völlig Recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller. – Ach so, Frau Professor Angermann, bitte.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGIM): Ich möchte all dem zustimmen, aber noch eines hinzufügen, was spezifisch für Herzinsuffizienz ist. Herzinsuffizienz ist eigentlich eine Systemerkrankung, eine Erkrankung, bei der zum Beispiel eine komorbide Niereninsuffizienz, eine komorbide inflammatorische Erkrankung der Lunge, wenn ich das einmal so allgemeiner sagen kann, unter Umständen einfach Teil dieses Syndroms ist. Das heißt, eine Aufteilung in die herkömmlichen Kausalkategorien geht, wie man mehr und mehr erkennt, letztlich eigentlich nur sehr schwer. Unbeschadet dessen, dass ich Ihnen zustimmen würde, heißt das hier, dass diese Krankheit ein fast nicht lösbares Problem aufgibt, dass also wahrscheinlich die Gesamtbetrachtung von Ereignissen einem die validere, die weniger angreifbare Aussage gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Müller. Dann erinnere ich aber noch einmal an die Lebensqualität.

Frau Dr. Müller: Ich habe zunächst eine kleine Nachfrage zu dem, was hier eben hin- und herging, an den pharmazeutischen Unternehmer, und dann noch eine zweite Frage ebenfalls an Novartis.

Meine erste Frage ist: Haben Sie vielleicht versucht, zu Beginn der Studie die Disease-related Events aus der Erfassung herauszunehmen? Das muss ja von der Behörde entsprechend genehmigt werden. Also die Frage: War da irgendetwas, oder war das von vornherein gar nicht Thema?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Nein, wir hatten keine Disease-related Events von der Erfassung der Verträglichkeit ausgeschlossen, und zwar einfach deswegen, weil wir eine neue Substanz haben, wir das Verträglichkeitsprofil beschreiben müssen und wir von Anfang an natürlich jedes SAE, das uns ein Prüfer meldet, auch entsprechend verwerten. Wir haben ja nichts von der SAE-Erfassung entsprechend ausgeschlossen. Was es natürlich im zweiten Schritt immer gibt, sind diese Meldeverpflichtungen an die Behörden, wo dann auch entblindet werden muss oder so. Aber der erste Schritt, die SAE-Meldung, da ist nichts ausgeschlossen.

Frau Dr. Müller: Und bei den Meldeverpflichtungen? Haben Sie da irgendetwas, oder haben Sie das nicht für zielführend gehalten? Ob Sie da kein Problem gesehen haben oder ob Sie da mit der Genehmigung Probleme hatten, das war bloß meine Frage. – Keine?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ja.

Frau Dr. Müller: Gut. – Die zweite Frage war – ich weiß nicht, ob ich da nicht zu sehr springe –: Sie haben ja zu der Run-in-Phase mit der Stellungnahme noch einmal Daten nachgereicht. Könnten Sie kurz erklären, wie Sie da vorgegangen sind? Das fand ich nämlich nicht so ganz einfach verständlich mit diesem Inverse Probability Weighting. Sie haben die also gewichtet; danach haben Sie aber noch – ich habe das wirklich nicht richtig verstanden – ein Matching vorgenommen. Wenn Sie vielleicht noch einmal kurz erklären könnten, wie da das Vorgehen ist. Ich fand das nicht so ganz verständlich.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ja, sehr gerne. – Grundsätzlich ist das ein Vorgehen, das wir uns nicht selber ausgedacht haben. Es wurde uns im Zulassungsverfahren von der EMA nahegelegt, dass wir so vorgehen sollen. Die Grundüberlegung, die man hat, ist, dass ein Patient eine bestimmte Wahrscheinlichkeit hat, in der Run-in-Phase rauszufallen, dass es aber durchaus ähnliche Patienten gibt, die es eben durch den Run-in in die doppelblinde Phase schaffen. Insofern ist die Grundannahme dieses Verfahrens, dass es für Patienten, die rausgefallen sind, ähnliche Patienten in der doppelblinden Phase gibt – in der Palette waren 38 Kriterien: Alter, Geschlecht, Ethnologie oder was auch immer –, die sich in diesen Punkten gleichen.

Die zweite Annahme, von der man dann ausgeht, ist: Diese Run-in-Patienten – da wird man dann eben konservativ – hätten keinerlei Nutzen durch Entresto[®] gegenüber Enalapril. Was macht man also? Man sucht sich zu diesen Run-in-Patienten über dieses Verfahren mit diesen 38 Kriterien Patienten, die ähnlich sind und die in den Enalapril-Arm randomisiert wurden. Eine Betrachtung ist: Man weist dann das Ergebnis von diesem Enalapril-Patienten zu, der randomisiert wurde. Eine andere Betrachtungsweise wäre: Man zählt quasi diesen Enalapril-Patienten, der ähnlich ist, zu dem Patienten im Run-in mehrfach. Da kommt dann dieses Weighting von Patienten hinein.

Wie gesagt, Annahme ist: Von ähnlichen Patienten kommen manche durch die Run-in-Phase durch, manche nicht, und das zu erwartende Ergebnis des Patienten – also ob er stirbt oder nicht, wenn ja, wann, ob er hospitalisiert wird, wie sich seine Lebensqualität entwickelt – kann durch einen Patienten in der doppelblinden Phase von Enalapril angenähert werden. Das heißt, man erzeugt quasi für diesen Patienten ein Ergebnis, was passiert wäre, wenn er nicht im Run-in ausgefallen wäre.

Frau Dr. Müller: Damit fällt praktisch der Grund, weshalb er rausgefallen ist, nicht ins Gewicht, außer mit der Gewichtung. Ich hatte es am Anfang so verstanden, dass Sie die Patienten rausnehmen und davon ausgehen, dass die keinen Nutzen gehabt haben. Das wäre ein sehr konservatives, sozusagen ein Worst-Case-Szenario gewesen. Dann haben Sie die aber im zweiten Schritt sozusagen gematcht und dann so ausgewertet, als ob die den gleichen Verlauf gehabt hätten wie Patienten, die nicht rausgefallen sind. Habe ich das richtig verstanden? Damit würde ja der Grund für das Rausfallen, der ja fraglich war, wegfallen.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Letztendlich eine einfache Möglichkeit, diese Patienten zu berücksichtigen, wäre zu sagen: Angenommen, sie wären randomisiert worden, sie würden dann mit einem Hazard Ratio von 1 eingehen, also kein Nutzen. Was passiert? Solche Analysen hatten wir auch zuerst im Zulassungsverfahren eingereicht. Dann kam die EMA und hat gesagt: Ja, aber die Run-in-Patienten, die rausgefallen sind, unterscheiden sich ja möglicherweise von denen in der doppelblinden Phase, sucht doch möglichst ähnliche Patienten in der doppelblinden Phase. – Wir haben also nicht einfach das pauschale Ergebnis des Enalapril-Arms zugrunde gelegt, sondern das Ergebnis von Enalapril-Patienten, die eben von den Charakteristika möglichst ähnlich zu den Run-in-Patienten waren.

Frau Dr. Müller: Deren Ergebnisse.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Deren Ergebnisse, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wachter, dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Ich möchte kurz etwas zu den Endpunkten in den schwerwiegenden Ereignissen sagen. Zum Verständnis: Endpunkte sind etwas, was in einer Studie vordefiniert ist, was man untersuchen will, wo man glaubt, dass man einen Effekt sieht. Die schwerwiegenden Ereignisse folgen im Wesentlichen allgemeinen Regularien klinischer Studien, das heißt, jede Hospitalisierung ist ein schwerwiegendes Ereignis, jede Erkrankung, die zu einer Verlängerung einer Hospitalisierung führt, und jeder Tod ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das ist in den Regularien festgelegt.

Wenn man jetzt versucht, das auseinanderzuidividieren, wie das vorgeschlagen worden ist, muss man sich klarmachen, dass es da auch schwerwiegende methodische Probleme gibt. Ich nenne nur einmal ein Beispiel: Tod. Tod ist ein schwerwiegendes Ereignis. Dann würden Sie sagen: Alle, die verstorben sind, nehmen wir raus. Wenn Sie zwischen zwei Studienarmen dann einen Mortalitätsunterschied haben wie in diesem Arm, dann haben Sie in dem Arm, wo weniger Patienten sterben, mehr Patienten, die eine Chance haben, noch unerwünschte Ereignisse zu bekommen; denn im anderen Arm sind die ja schon tot. Wenn Sie so eine Analyse machen, führt das zum Beispiel zu dem Ergebnis: Das ist ein Medikament, das mehr unerwünschte Ereignisse macht. – Man sieht ja nicht, dass die anderen gestorben sind. Deswegen kann ich nur vor solchen Analysen warnen. Es ist meines Erachtens wissenschaftlich nicht ausreichend fundiert, solche Analysen zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dazu gibt es mehrere Beispiele in mehreren anderen Indikationen; man muss sie eben entsprechend interpretieren. Wichtig ist, dass man es vorher definiert, dass man es überhaupt kann.

Die Frage zur Lebensqualität ist ja noch offen, aber da wir gerade in dieser Run-in-Diskussion sind, bleibe ich erst einmal kurz dabei.

Sie haben ja zu den Run-in-Phasen zwei verschiedene Analysen gemacht. Wenn ich das richtig verstanden habe – Sie haben es gerade so ein bisschen anders dargestellt, oder ich habe es falsch verstanden –, haben Sie diese ungefähr 1.000 Patienten, die in der Run-in-Phase ausgeschieden sind, nach einem bestimmten Verfahren Patienten in der Enalapril-Gruppe zugeordnet, und die Ergebnisse, die Sie bei diesen zugeordneten Patienten unter

Enalapril beobachtet haben, dann beiden Gruppen zugeschlagen. Also, sagen wir einmal, Sie hätten bei diesen 1.000 Patienten 20 Prozent Mortalität gesehen, dann würden Sie mit 20 Prozent Mortalität dieser zusätzlichen 1.000 Patienten in beide Gruppen hineingehen; denn Sie haben ja Analysen gemacht, wo Sie statt 4.000 jeweils 5.200 haben. Das sind ja genau 1.000 Patienten, die Sie jeder Gruppe zugeschlagen haben. Richtig?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Korrekt. Man weist den ersten Schritt des Ergebnisses Enalapril-Patienten zu, zum Beispiel „verstorben nach acht Monaten“. All diese Patienten, die ihr Ergebnis von Enalapril-Patienten zugewiesen bekommen haben, werden dann eben virtuell zwischen Entresto® und Enalapril randomisiert. Das Ganze macht man dann eben hundertmal und führt die Ergebnisse zusammen.

Herr Dr. Kaiser: Das ist aber natürlich nichts anderes, als dass Sie den Effekt insgesamt verdünnen, weil Sie ja einfach eins zu eins mit diesen 1.000 Patienten, nämlich in gleichen Raten, hineingehen. Sie machen nichts anderes, als für jeden Endpunkt den Effekt zu verdünnen. Eine Effektumkehr haben Sie mit so einer Sensitivitätsanalyse von vornherein ausgeschlossen, auch wenn sie theoretisch durch den Ausschluss bestimmter Patienten für Sacubitril hätte passieren können. Viel sinnvoller wäre es gewesen, diese Patienten sowohl Sacubitril als auch Enalapril zuzuordnen – einmal unabhängig davon, ob die Analyse sowieso sinnvoll ist –, um das, was Sie durch die Run-in-Phase gemacht haben, eine Verdünnung der Patienten, dann durch eine Anreicherung, und zwar in beiden Gruppen, mit den Ereignissen wieder hinzubekommen.

Nur als Hinweis: Die Ereignisse, die Sie den Patienten zugeordnet haben, sind auch in den Gruppen, in den Analysen, die Sie vorgelegt haben, nicht identisch. Zum Beispiel bei der Mortalität haben Sie der Sacubitril-Gruppe 237 Ereignisse zugeordnet, der Enalapril-Gruppe 239 Ereignisse. Das passt auch nicht ganz zu Ihrer Analyse. Ich sehe nur einen Unterschied von zwei, aber es lässt einen so ein bisschen stutzig werden, warum hier die Ereigniszahlen unterschiedlich sind, obwohl Sie gesagt haben, die Ereigniszahlen müssten identisch sein.

Vielleicht noch zu der zweiten Analyse, die Sie durchgeführt haben. Da haben Sie ja noch etwas ganz anderes gemacht, da haben Sie nämlich alle Ereignisse, die Sie in der Run-in-Phase gesehen haben, der Sacubitril-Gruppe zugeordnet. Richtig?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Korrekt. Wir haben Ereignisse, die unter Entresto® im Run-in aufgetreten sind – zum Beispiel ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, der Patient ist verstorben, der Patient wurde hospitalisiert – dem doppelblinden Enalapril-Arm zugeschlagen unter der gleichzeitigen Annahme, dass eben das Risiko im Enalapril-Arm – doppelblind – nicht durch die Run-in-Phase beeinflusst wurde. Hier wurde einfach das Ergebnis aus der doppelblinden Phase, wie beobachtet, genommen.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber Sie haben da ja nicht nur diejenigen Patienten miteingerechnet, die ein unerwünschtes Ereignis hatten, sondern Sie haben ebenfalls noch die randomisiert zugeordnete Enalapril-Gruppe von Patienten als Verdünnungsfaktor miteingerechnet, weil Sie nämlich die Ereignisraten auf 10.000 Patienten beziehen, sprich auf alle gescreenten Patienten. Damit verdünnen Sie die ganze Sensitivitätsanalyse künstlich, denn Sie haben damit genau diejenigen Patienten noch miteingerechnet und beobachtet, von denen Sie aufgrund des Ergebnisses der Run-in-Phase wussten, dass sie kein unerwünschtes Ereignis bekommen, weil sie ja randomisiert zugeordnet worden sind. Also, mal unabhängig davon,

dass Sie das auch nicht für alle Endpunkte gemacht haben, sondern nur isoliert für ein paar Endpunkte, verdünnt das natürlich von der methodischen Herangehensweise bereits das Ganze zugunsten von Sacubitril, sodass auch das eine Sensitivitätsanalyse ist, die hier eigentlich keine abschließende Antwort gibt, mal abgesehen davon, dass beide Sensitivitätsanalysen trotzdem ihren Effekt insgesamt verkleinern, also eher den Zweifel an der Run-in-Phase noch verstärken.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ich bin mir bei Ihrer Kritik nicht ganz sicher, worauf Sie hinauswollen. Die Patienten aus dem Enalapril-Run-in haben wir berücksichtigt, wenn sie dort ausgeschieden sind, weil die Patienten einfach keine Chance hatten, Entresto® zu bekommen, und wir haben angenommen, dass jedes Ereignis, was unter Enalapril aufgetreten ist, auch unter Entresto® aufgetreten wäre. Das sind die Patienten aus dem Enalapril-Run-in, die ausgeschieden sind. Darum haben wir die berücksichtigt. Bei einem Patienten, der in der doppelblinden Phase Enalapril bekommen hat, aber im Entresto®-Run-in ein unerwünschtes Ereignis hat, haben wir dieses unerwünschte Ereignis, was er unter Entresto® bekommen hat, natürlich Entresto® zugeschlagen – mit der entsprechenden Expositionszeit natürlich nur aus dem Run-in und nicht aus der doppelblinden Phase.

Herr Dr. Kaiser: Das habe ich verstanden, aber was Sie auch gemacht haben, ist, dass Sie diejenigen Patienten, die in der Run-in-Phase kein unerwünschtes Ereignis hatten und dann randomisiert Enalapril zugeordnet worden sind, ebenfalls in dieser Sensitivitätsanalyse berücksichtigt haben. Damit sind Sie mit einer definierten nebenwirkungsfreien Beobachtung in die Sensitivitätsanalyse gegangen und verdünnen damit das Ganze zugunsten von Sacubitril; denn Sie beziehen diese Daten laut Tabelle 2.2 in der Anlage 1 auf genau 10.521 Patienten. Das sind genau die gescreenten, damit auch diejenigen, die randomisiert Enalapril zugeordnet worden sind – mit oder ohne unerwünschtes Ereignis in der Run-in-Phase.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Wie gesagt, wir haben es nicht auf die Patienten bezogen, sondern auf die Expositionszeit, die der Patient unter Entresto® hatte. Die ganze Kritik an der Run-in-Phase ist ja, dass angenommen wird, dass wir besonders vulnerable Patienten ausgeschlossen haben, die eine erhöhte Ereignisrate im Run-in hatten und keine erniedrigte Ereignisrate, die dann also den Entresto®-Effekt verdünnt hätte.

Herr Dr. Kaiser: So kommen wir offensichtlich nicht klar. Sie verdünnen das dadurch, dass Sie die Patienten, die per Definition kein unerwünschtes Ereignis hatten, ebenfalls in die Analyse nehmen, nämlich in die 10.500. Wenn Sie es nur auf die 4.000 plus 1.000 bezogen hätten, wäre das nachvollziehbar gewesen, wenn Sie es auf 4.000 plus 1.000 plus 5.000 beziehen, ist es nicht nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wasmuth. Dann würde ich gerne die AkdÄ dazu fragen, da sie ihre Kritik ja auch an dieser Run-in-Phase festmacht und eben auch sagt, hier sei eine künstliche Selektion des Patientengutes vorgenommen worden, was eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Population schwermache. Dann haben wir Herrn Dr. Rodewyk und Frau Müller. – Herr Wasmuth, bitte, und dann kurz die AkdÄ.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Ich möchte jetzt auch gar nicht weiter in diese Detaildiskussion rund um die Run-in-Phase einsteigen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Obwohl sie sehr lehrreich ist.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): – ja – sondern vielleicht einfach noch einmal versuchen zu erklären, was die Idee dahinter war. Es gibt diese Run-in-Phase. Die Run-in-Phase hat unter Umständen – man weiß es nicht – einen Effekt gehabt, etwa dadurch, dass Patienten aus der Bewertung herausgefallen sind, und wir haben versucht, uns durch verschiedene konservative Annahmen dem Ganzen zu nähern. Jetzt kann man natürlich immer über Annahmen diskutieren. Das haben wir ja hier gerade gesehen hinsichtlich der Frage, ob es auch noch konservativere Annahmen gegeben hätte. Man hätte auch im Extremfall annehmen können, dass unter Sacubitril/Valsartan alle Patienten gestorben wären. Ich denke, es ist einfach ein Versuch, sich auf verschiedenen Wegen dem zu nähern, was passiert wäre.

Das Interessante aus unserer Sicht ist, dass man immer noch einen signifikanten Effekt bei den wesentlichen Endpunkten sieht. Wie man das nun methodisch machen kann, darüber gibt es viele Diskussionen. Da gibt es sicherlich auch viele Möglichkeiten. Ich will auch gar nicht sagen, dass das eine richtig und das andere falsch ist. Wir haben versucht, einen konservativen Weg zu gehen. Vielleicht hätte es einen noch konservativeren Weg gegeben. Wie schon gesagt: Sehr konservativ wäre, zu sagen, die seien alle verstorben. Aber es gibt verschiedene Wege, das zu betrachten – die Hauptanalyse als auch die Sensitivitätsanalyse –, und sie zeigen alle einen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für die AkdÄ Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank für das Erteilen des Wortes. Auch ich möchte, wie Herr Wasmuth, weg von der Diskussionsdiskussion, möchte aber sagen, dass mich diese Diskussionsdiskussion hinsichtlich unserer Argumentation eigentlich sogar noch bestärkt.

Wir haben uns in unserer internen Diskussion sowohl des Dossiers respektive der Bewertung gefragt: Wer profitiert eigentlich von diesem Medikament? Dass es einen Fortschritt darstellt, das bezweifelt, glaube ich, niemand im Raum. Aber ob 1,29 Prozent pro Jahr bei der Extrapolation tatsächlich schon berechtigen, von „erheblich“ zu sprechen, ist sicher unzulässig; ich glaube, das hat Herr Kaiser deutlich gemacht. Da würden wir eher bei einer begrenzteren Einschätzung bleiben als „erheblich“.

Unser Problem ist vielmehr die Übertragbarkeit auf die Zulassungspopulation; über die müssen wir ja letztendlich für die Einschätzung des Zusatznutzens in diesem Verfahren entscheiden und können das nicht heraustrennen. Uns ist das schlichtweg nicht gelungen. Ich neige ja immer ein bisschen zu Überspitzungen und würde sagen: Wer profitiert in Deutschland? Das ist ein Patient mit Herzinsuffizienz, der trotz leitliniengerechter Behandlung immer noch symptomatisch bleibt, aber wiederum nicht zu stark, nämlich eher NYHA I oder vielleicht noch II hat; dann soll der auch nicht so alt sein, nämlich < 75 Jahre; und er sollte nachweislich durch eine entsprechende Testphase Enalapril – Sacubitril/ Valsartan gut vertragen haben und zumindest im Hinblick auf den durch kardiovaskuläre Ereignisse hervorgerufenen Tod eher nicht in Deutschland wohnen. Auch wenn die Sensitivitätsanalyse oder die Interaktionstests hier nicht signifikant waren, haben wir da ein Signal.

Der springende Punkt für die AkdÄ ist – und das ist die Hauptkritik –, dass wir einen klaren Vorteil durch Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril sehen, allerdings in einem hochselektierten Patientengut, und wir halten die Übertragbarkeit auf die Zulassungspopulation zum derzeitigen Zeitpunkt absolut nicht für vertretbar, sodass wir uns tatsächlich diesmal nicht zu

einer Gesamtbewertung durchringen konnten. Also bei einer Empfehlung zu einer Gesamtbewertung sagt man: Okay, für ein entsprechend hochcharakterisiertes, hochselektiertes Patientengut mag es tatsächlich einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen geben, aber für die Gesamtzulassungspopulation ist das nicht zu entscheiden, vom Ausmaß der Wahrscheinlichkeit her allenfalls ein Anhaltspunkt, und das Ausmaß des Zusatznutzens halten wir im Moment nicht für verwertbar. Dies bedeutet nicht, dass Sacubitril/Valsartan nicht das Zeug dazu hat, tatsächlich auch für die Gesamtpopulation einen Fortschritt darzustellen. Aber den kennen wir zurzeit nicht, und die Datenlage gibt es schlichtweg nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Replik Herr Dworak, dann Herr Dr. Rodewyk, Frau Müller, Herr Eydung.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte ein paar Punkte bezüglich der Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext klarstellen. Ich glaube, erst einmal kann man sagen, dass in der Studie die Gesamtpopulation gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlung behandelt wurde. Im Endeffekt haben wir auch gesehen, dass die Patientencharakteristika denen aus großen Registern sehr ähneln. In den großen Registerstudien wie dem ESC Heart-Failure-Register oder dem EVITA-Register sind die Patienten zu diesen Real-Life-Erhebungen schon sehr ähnlich. Wenn man von den ganzen Punkten, die Herr Mühlbauer angesprochen hat, zum Beispiel Alter und NYHA-Class noch einmal selektiver betrachtet, kann man sicherlich sagen:

Beim Alter haben wir – und da gab es ja vorspezifizierte Subgruppen, einmal die ≤ 65 Jahre und die ≤ 75 Jahre – im Endeffekt keinerlei Interaktion für die wichtigsten Endpunkte und auch nicht für die Mortalitätsendpunkte gesehen. Das heißt, hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Wichtig ist auch, glaube ich, hier noch einmal zu sehen, dass wir in der PARADIGM-HF-Studie mit einem Durchschnittsalter von 63,8 Jahren eigentlich eine Population hatten, die in allen anderen Studien auch so abgedeckt wurde. Gegenüber den Zulassungsstudien für Enalapril mit 61 Jahren Durchschnittsalter sind wir da ein bisschen drüber, und gegenüber den anderen großen Registern sind wir da, wie gerade schon erwähnt, im vergleichbaren Rahmen. Das heißt, sowohl von der Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext als auch vom Unterschied zwischen den Altersgruppen haben wir für die zentralen Endpunkte keinen Unterschied gesehen. Das vielleicht einmal zum Punkt des Alters.

Auch beim Punkt der Krankheitsschwere, NYHA-Class, haben wir für die Patienten noch einmal klassifiziert – es gab auch präspezifizierte Subgruppen wie NYHA II, NYHA III/IV, also im Endeffekt die Krankheitsschwere – und haben gesehen, dass gerade für die Mortalitätsendpunkte, die ja zentral sind, die Gesamtmortalität für alle Gruppen zutrifft und wir im Endeffekt eine konsistente Risikoreduktion in den Subgruppen hatten. Die EMA und FDA haben daraus die Schlussfolgerung abgeleitet, dass Entresto® unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung bei der Erkrankung „chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ einen Benefit zeigt. – Das vielleicht kurz zu diesen zwei Punkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, ich kann den Antworten zustimmen, das ist tatsächlich richtig. Aber wenn man sich die Tabelle 2 – ich hoffe, ich bin da jetzt gerade richtig –, also die Subgruppenanalysetabelle in der Originalpublikation, anschaut, dann stellt man

fest, dass es doch, sagen wir einmal, numerische Tendenzen gibt, die, selbst wenn sie nicht statistisch signifikant sind, gewisse Zweifel aufkommen lassen, sozusagen allein schon in diesen selektierten Patientenpopulationen. Das heißt also, für mich sind das Hinweise darauf, dass man der Frage erst einmal verstärkt nachgehen muss: Ist denn das durchweg hochselektierte Patientengut innerhalb dieser Studie – ich glaube, das hat keiner hier bezweifelt, dass das ein solches ist – wirklich übertragbar auf die Zulassungspopulation? Und da sind eben Signale enthalten, die mich ein bisschen zweifeln lassen, respektive nicht nur mich alleine, sondern auch die AkdÄ-Mitglieder, die an der Stellungnahme beteiligt waren. Selbst wenn sie nicht immer in allen Fällen statistisch signifikant sind, sind darin eben Dinge, die einen zweifeln lassen, ob das für die gesamte Population wirklich zutreffend ist. Das Gleiche trifft eben auf die Run-in-Phase zu, auch wenn wir gar nicht über die Details dieser Run-in-Phase reden wollen. Das ist ja eben auch ein Sicherheitsbedenken: Wenn ich einen guten Prozentsatz der Patienten schon einmal aus der Studie hinauswerfe, also gar nicht die hineinnehme, die Nebenwirkungen hatten, dann bekomme ich natürlich nicht ein Bild des normalen Patienten in der ärztlichen Praxis. Das ist einfach nicht von der Hand zu weisen.

Ich wiederhole noch einmal: Diese Zweifel, die ich hier äußere, sind nicht beweisend für die Nichtübertragbarkeit, aber sie sind besorgniserregend genug, um zu sagen: Ich darf solange, bis ich bessere Daten gesehen habe, daran zweifeln, dass es tatsächlich auf den Patienten in der normalen ärztlichen Praxis in der Ambulanz übertragbar ist.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ich würde gerne noch einmal zurückfragen, also ein Beispiel aus Ihrer – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Einen Moment, Herr Hupfer. – Hatten Sie, Herr Nowak und Herr Wachter, darauf replizieren wollen? – Dann machen wir es der Reihe nach, so wie die Wortmeldungen vorlagen, damit wir hier ein bisschen Ordnung haben. Dann fängt Herr Nowak an, dann Herr Wachter, dann kommt Herr Hupfer. Dann machen wir in der Frageliste weiter. – Bitte schön.

Herr Dr. Nowak (DGK): Ich möchte noch einmal auf zwei Punkte eingehen. Das eine ist die Zusammenführung NYHA I/II und NYHA III/IV; die hat uns einige Bauchschmerzen bereitet. NYHA I heißt, die Patienten sind asymptomatisch. Bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten besteht für Sacubitril/Valsartan gar keine Zulassung. Das heißt, für diese Patienten wäre es ohnehin nicht indiziert; sie waren auch im Rahmen der Studie ganz gering vertreten. Ein Teil der Patienten hat sich in NYHA I unter der Medikation verbessert, aber da besteht gar keine Zulassung. NYHA IV sind die dekompensierten Patienten; auch die waren in der Studie extrem selten repräsentiert, sodass wir denken, es sollte sich eigentlich klar auf NYHA II bis III beschränken. Gerade NYHA I ist eben durch die Zulassung schon herausgenommen.

Der zweite Punkt: Die leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz in der Run-in-Phase besteht ja gemäß aktueller Leitlinie – es kommen bald neue heraus – aus einem ACE-Hemmer oder bei Unverträglichkeit aus einem AT1-Blocker plus Beta-Blocker. Das heißt, ein Teil der Run-in-Phase – ich sehe das jetzt rein klinisch – ist schon gegeben. Wir sehen keinen primären Grund, jetzt Entresto® als primäre Medikation bei der Herzinsuffizienz einzusetzen. Dafür gibt es auch keine Studiendaten. Vielmehr handelt es sich um Patienten, die alle primär schon einen ACE-Hemmer oder AT1-Blocker bekommen haben und dann erst in

zweiter Linie dafür infrage kommen. So ist eigentlich das übliche klinische Vorgehen, wenn man die aktuellen Leitlinien berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die dann aber dadurch einen Unterschied zur Zulassung zeigen; denn die Zulassung geht ja eben nicht nur – ich sage jetzt einmal untechnisch – auf Second Line, sondern auch auf First Line. Das muss man einfach sehen, auch wenn sich das von der Versorgungsrealität unterscheidet. Wir müssen aber auf der Basis der Zulassung hier entscheiden. Das ist eben der Punkt. – Herr Wachter, dann Herr Hupfer, dann noch einmal zur Replik Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Ich möchte noch etwas zu den Subgruppenanalysen sagen. Zum einen: Die Subgruppen sind vordefiniert. Es sind 18 Stück, und die sind für zwei Dinge untersucht worden, einmal für den primären Endpunkt und für den Tod aus kardiovaskulärer Ursache. Das heißt, wenn wir das miteinander multiplizieren, sind es 36 Analysen. Es entspricht der statistischen Häufigkeit, dass jede zwanzigste Analyse einen p-Wert unter 0,05 hat. Bei 36 wären es hier also ungefähr zwei Analysen gewesen, für die man das aus rein statistischer Wahrscheinlichkeit erwartet hätte, und da ist einer mit einem p-Wert von 0,03 und einer mit einem p-Wert von 0,05 gewesen. Ich würde deswegen sagen: Diese Subgruppenanalysen sind hypothesengenerierend, aber man kann daraus keine festen Schlüsse ziehen. – Das ist der eine Punkt, den ich ansprechen wollte.

Der zweite Punkt, der mir wichtig ist: Wir reden jetzt immer von Interaktionstests, und es wird der Eindruck erweckt, Sacubitril/Valsartan würde bei diesen Patienten vielleicht nicht wirken und Enalapril sei besser. Das ist nicht der Fall. Es geht nur darum, dass man an der Grenze zur Signifikanz und bei dem einen Wert mit 0,03 knapp unter 0,05 den Eindruck hat, es wirkt vielleicht in dieser Gruppe ein bisschen mehr als in der anderen. Wenn Sie sich jeweils den Punktwert angucken, sehen Sie, dass alle Analysen, also alle 36 Analysen – zweimal 18 –, für alle Subitems immer auf der linken Seite sind, immer der Punktwert zugunsten Sacubitril/Valsartan ist und keiner zugunsten Enalapril. Wir haben überhaupt kein Signal, dass es irgendeine Subgruppe gibt, selbst wenn wir es hypothesengenerierend nehmen würden, in der Enalapril irgendwie besser ist. Das möchte ich noch einmal ganz klar dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hupfer, jetzt sind Sie dran. Und dann Herr Mühlbauer.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ich möchte einfach noch eine kurze Ergänzung zu dem Thema machen. Man sieht das Signal. Wenn man sich anschaut: „Alter \geq 75, kardiovaskulärer Tod“, hat man einen p-Wert von 0,62.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzende Bemerkungen Herr Mühlbauer, dann Herr Rodewyk.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich habe es ja schon gesagt: Das ist ja keineswegs beweisend. Da stimme ich der Position der DGK zu.

Für uns ist die Übertragbarkeit das große Problem. Und da darf ich noch einmal, wie auch Sie eben, aus der Fachinformation zitieren, nur, dass es allen in den Ohren ist:

4.1 Anwendungsgebiete

Entresto® wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Und das sind tatsächlich alle. Da muss man ganz klar einen Riegel verschieben und sagen: Hier ist aus diesem Datenmaterial ein Zusatznutzen für diese große Population nicht abzuleiten. Es mag sein, dass das drinsteckt, aber das müssen wir mit einer weiteren, vielleicht sogar noch größeren Studie angesichts dieses, sagen wir überschaubaren, Vorteils von 1,29 Prozent pro Jahr vielleicht in einem noch größeren Kollektiv sehen. Aber für diese Population haben wir kein beweisendes Datenmaterial.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk, bitte, dann Frau Müller und Herr Eyding.

Herr Dr. Rodewyk: Einiges hat sich schon geklärt, aber ich brauche noch ein paar Informationen. Zum einen: Nach welchen Kriterien sind diese 1.000 Patienten, die in der Run-in-Phase herausgeworfen wurden, nicht weiter betrachtet worden? Waren das Unverträglichkeiten? Waren das Non-Responder? Das ist ja eine Gruppe, die plötzlich nicht mehr da ist, die zu sehen dann aber doch in der weiteren Betrachtung durchaus interessant ist.

Dann habe ich noch eine Frage zur NYHA-Klassifikation. Die NYHA-Klassifikation ist ja eine Momentaufnahme. Der Patient ist heute NYHA II, aber er war vor vier Wochen kardial dekompensiert. Wir wissen, dass die Patienten, die noch nie kardial dekompensiert waren und in NYHA II sind, eine ganz andere Prognose haben als diejenigen, die einmal kardial dekompensiert waren und jetzt rekompensiert sind. Gibt es dazu irgendwelche Betrachtungen? Hat man das irgendwo angeguckt?

Noch eine dritte Frage. In Frankreich ist Ihr Präparat ja auch bewertet worden. Ich weiß von Kollegen, die auch schon damit gearbeitet haben, dass wir ungefähr ein Drittel Non-Responder bei Ihrem Präparat haben, also ein Drittel der Patienten sagt nach einer gewissen Zeit: Das funktioniert so nicht. – Das kann ich jetzt so aus dem täglichen Leben sagen. Findet sich das in Ihrer Studie auch wieder?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Zuerst zur Frage zu den Patienten, die im Run-in ausgeschieden sind. Es sind ja in beiden Run-in-Phasen, sowohl unter Enalapril als auch unter Entresto®, etwa 10 Prozent der Patienten ausgeschieden, gut die Hälfte davon aufgrund von Nebenwirkungen. Das waren die Standardnebenwirkungen, die RAAS-Blocker halt haben: Hypotonie, Nierenprobleme, Hyperkaliämie, Husten. Dann gab es natürlich auch noch ein paar Patienten, die verstorben sind, die nicht mehr wollten, sodass man insgesamt dann auf diese 10 Prozent kommt.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte etwas zur NYHA-Klasse sagen. Sie haben völlig Recht: Mit NYHA haben wir im Endeffekt ja keine statische Momentaufnahme, sondern ein dynamisches Konstrukt. Es ist natürlich schwer, dieses zu bewerten. Es wurde ja schon angesprochen, dass um die 60 Patienten mit NYHA-Klasse IV in PARADIGM waren, also ein eher kleines Kollektiv. Was man aber daraus ableiten kann – da gibt es auch die Daten, die wir eingereicht haben –: Wir hatten unter Entresto® vs. Enalapril signifikant weniger Patienten mit einer NYHA III, die sich quasi im Zeitlauf der Studie verschlechtert haben, zum Beispiel in Form einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung. Das vielleicht nur einmal so als kleiner Vergleich. Ja, NYHA-Klasse IV ist schwierig einzuschätzen, aber wenn man sich das,

wie es eigentlich auch üblich ist, in der Progression anschaut, stellt man fest, dass wir weniger Patienten haben, die sich unter Entresto® im Vergleich zum Vergleichsarm verschlechtern. Das zur NYHA-Klasse.

(Herr Dr. Rodewyk: Die Frage zu den Respondern!)

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Die Frage wäre, woran Sie die Responder bei einer mortalitätssenkenden Substanz festmachen.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe das Präparat ja selber auch schon eingesetzt. Es gibt Patienten, die nach drei oder vier Wochen sagen: Hervorragend, mir geht es wieder richtig gut. – Und dann gibt es welche, die sagen nach sechs Wochen: Es geht mir genauso schlecht wie vorher. Ich merke überhaupt gar keinen Unterschied bei diesem Medikament. – Wenn man sich mit Kollegen unterhält, die das eingesetzt haben, stellt man fest, dass sie auch eine gewisse Anzahl von diesen Patienten haben. Das ist das erste, wofür wir es einsetzen, dass der Patient, der nicht mehr die Treppe hinaufkommt, der nicht mehr einkaufen kann, jetzt plötzlich wirklich wieder am Leben teilnehmen kann, der eine NYHA-II-Klassifikation hat, wo er vorher NYHA III hatte. Das ist natürlich eine langfristige Geschichte.

Aber viele Patienten scheuen dann auch solche Medikamente. Wenn ich jetzt Herr Professor Mühlbauer höre, der sagt, das mit der Überlebensrate sei ja alles noch so eine Frage, muss ich mich im täglichen Einsatz fragen: Gibt es Patienten, die erst nach drei, vier, fünf Monaten irgendein Benefit zeigen? Ich gucke mir natürlich nach drei Monaten an, ob der Patient reagiert hat, ob er klinischer besser ist. Ist er klinisch nicht besser geworden, würde ich ihm vielleicht nicht mehr weiter ein so teures Präparat geben.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Im Endeffekt gibt es kein Muster oder keine Analyse, die sich jetzt die Responder im Real Life angeschaut hat. Man muss natürlich hier in Betracht ziehen: Nehmen die Patienten das Medikament überhaupt? Das sind Sachen, die Sie vielleicht besser kontrollieren können oder die man vielleicht gar nicht in Betracht ziehen kann. Aber unserer Erfahrung nach gibt es kein Patientenkollektiv, was besonders gut auf Entresto® anspricht. Die Daten zeigen eigentlich, dass alle Patienten innerhalb des klinischen Studienprogramms gut darauf angesprungen sind. Man muss, glaube ich, hier noch viele Sachen in Betracht ziehen, die vielleicht nicht unmittelbar mit der Drug zusammenhängen. Compliance wäre zum Beispiel ein Thema, was natürlich auch in Betracht zu ziehen ist, also ob der Patient darauf anspringt oder ob er eine Verbesserung hat oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller, dann Herr Dr. Eyding und Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Ich möchte zu einem anderen Punkt fragen. Ich weiß aber nicht, ob hierzu noch weiter Diskussionsbedarf besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding hat dazu eine Frage. Frau Groß, haben Sie auch hierzu eine Frage? – Nicht, okay. Dann zunächst Herr Eyding, dann Frau Müller und Frau Groß. Dann machen wir noch einmal die Lebensqualität, Herr Kaiser, letzter Versuch. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Meine Frage bezieht sich auf die Run-in-Phase und auf die Übertragbarkeit. In die Studie wurden ja nur Patienten eingeschlossen, die sowohl Enalapril als auch

LCZ in der Run-in-Phase vertragen haben. Wir haben ja das Problem mit den unterschiedlichen UE-Raten aufgrund des sequenziellen Testens schon angesprochen – bei allen Patienten erst Enalapril und dann LCZ –, sodass der Anteil der LCZ-Unverträglichen eigentlich noch höher sein könnte, als es berichtet wurde. Es ist ja so, dass die Mono-Unverträglichen, also die Enalapril-Unverträglichen – das ist quasi die komplementäre Konstellation –, ausgeschlossen wurden. Alle LCZ-Unverträglichen waren auch Enalapril-unverträglich, während alle Enalapril-Unverträglichen in unbekanntem Maße auch auf LCZ unverträglich waren, also von 0 bis 100 Prozent; das wissen wir einfach nicht.

Dazu habe ich zwei Fragen. Die eine Frage ist: Weshalb wurde eigentlich nicht die Sequenz in der Run-in-Phase randomisiert? So hätte man zumindest für die Unverträglichkeit schon einmal eine Subgruppenanalyse machen können und hätte die Interaktion der Unverträglichkeiten sehen können. Das wäre eine sehr einfache Maßnahme gewesen und hätte Ihre ganze Designfrage nicht über den Haufen geworfen.

Eine Subfrage dazu: Wie schwer waren eigentlich die jeweiligen UEs in den einzelnen Streaming-Phasen? Ich weiß nicht, ob das irgendwo steht; ich habe das nicht ganz im Detail gelesen. Gab es da Unterschiede zwischen den Patienten, die unter Enalapril ausgeschieden sind, und denen, die unter LCZ in dieser Run-in-Phase ausgeschieden sind?

Die zweite Frage ist: Auf Basis welcher Erkenntnisse können Sie ausschließen, dass aufgrund dieser Asymmetrie der Einzelunverträglichkeit nicht auch die Wirksamkeitsdaten verzerrt sind? Sprich: Die Patienten, die nur auf Enalapril waren und wegen unerwünschter Ereignissen oder auch anderer Sachen im ersten Schritt der Run-in-Phase ausgeschlossen wurden, könnten alle LCZ-verträglich sein und wären in der Praxis Patienten, die untersucht worden wären. Insofern gibt es über diese Patienten, die es in der Praxis gibt und die verträglich wären, keine Wirksamkeitsdaten. Das sind möglicherweise immerhin 10 Prozent der Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen sind. Was wollen Sie über die Wirksamkeit in dieser Population sagen? Ich glaube, das geht so ein bisschen in Richtung der Diskussion, die wir gerade zu Ihren nachgereichten Analysen hatten, aber ich wollte nur noch einmal klarmachen, dass diese Patienten in der Studie nicht drin sind, obwohl sie in der Praxis auftauchen, und dass das ein richtiges Übertragbarkeitsproblem ist, weil es eine relativ große Population von immerhin 10 Prozent der Patienten betrifft.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Zum Thema Verträglichkeit: Wie gesagt, nicht alle Patienten, die im Run-in rausgefallen sind, sind wegen Verträglichkeitsproblemen ausgeschieden. Um es noch einmal in den Kontext zu stellen: In der Studie sollten alle Patienten primär erst einmal eine hohe Enalapril-Dosis vertragen. Das war die Vorgabe der FDA. Wir hatten eine gewisse Enalapril-Dosis – die war damals in der SOLVD-Studie zu Enalapril erreicht worden –, die den Mortalitätseffekt von Enalapril belegt. Hätten wir diese Enalapril-Dosis im Enalapril-Arm nicht erreicht, weil die Patienten Enalapril in der entsprechenden Dosis nicht toleriert hätten, wäre die Studie von den Zulassungsbehörden nicht anerkannt worden. Insofern war tatsächlich die Grundüberlegung zu der Run-in-Phase, Patienten zu haben, die diese evidenzbasierte Enalapril-Dosis vertragen. Zu den Patienten, die im Run-in herausgefallen sind, kann man zum Teil nicht sagen, ob sie im Real Life Entresto® oder Enalapril vertragen hätten, denn sie haben die Maximaldosis nicht vertragen, also die 20 mg bzw. die zweimal 200 mg plus Entresto®.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Verträglichkeit im Run-in haben Sie Recht: Ein direkter Vergleich ist schwierig. Wir haben sequentiell Run-in erst Enalapril. Wie gesagt, das

Run-in war primär dazu da, im Vergleichsarm die richtige Enalapril-Dosis zu erreichen. Auch die Expositionszeit war in den beiden Run-in-Phasen unterschiedlich lang, etwa doppelt so lang im Entresto®-Run-in.

Bezüglich der Frage des Schweregrades: Die Ereignisse, die im Run-in aufgetreten sind, waren überwiegend nicht schwerwiegend. Ein Beispiel: Hypotonien sind unter Entresto® bei ungefähr 3 Prozent aufgetreten, unter Enalapril bei 2 Prozent, schwerwiegende Hypotonien jeweils bei 0,1 Prozent. Die meisten Ereignisse waren nicht schwerwiegend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Ich verstehe das nicht. Die Randomisierung der Eingangssequenz hätte die Und-Verknüpfung zwischen Enalapril-Verträglichkeit und LCZ-Verträglichkeit in keiner Weise beeinträchtigt. Es wären die gleichen Bedingungen erfüllt, für die randomisierte Phase hätten Sie dadurch keinen Unterschied erzeugt. Sie hätten einfach nur zwei Subgruppen auswerten können und hätten die unerwünschten Ereignisse in den beiden Patientengruppen in den Run-in-Phasen miteinander vergleichen können. Dann hätten sie jetzt nicht die Unsicherheit bezüglich der Verträglichkeit – die ist völlig unklar –, weil Sie einfach alle Patienten sequenziell getestet haben und so möglicherweise eine völlige Unterschätzung der UEs in der LCZ-Gruppe in der randomisierten Studie vorliegt. Das hätte am Vorgehen nichts geändert, aber hätte eine gewisse Information darüber geliefert, ob Sie hinsichtlich der Verträglichkeit Unterschiede in den beiden Gruppen haben. Sie haben jetzt eine sehr künstliche Population; für diese künstliche Population ist der Effekt unstrittig. Aber es ist genau das Problem, dass diese Population sehr künstlich ist. Das hätten Sie damals zumindest in gewisser Hinsicht adressieren können.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Zum Design kann ich nur sagen, dass es so mit den Zulassungsbehörden abgestimmt worden ist. Wie gesagt, um noch einmal die Verhältnisse klarzustellen: Vier von fünf Patienten wurden nach dem Run-in erfolgreich randomisiert, also gegenüber 20 Prozent, die im Run-in rausgefallen sind, und davon noch nicht einmal alle wegen UEs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich weiß nicht, ob Sie es beantwortet haben. Wie wollen Sie die Übertragbarkeit der Patienten nachweisen, die LCZ vertragen hätten, die aber aus der Studie ausgeschlossen sind, weil sie schon in der Enalapril-Phase rausgeflogen sind? Gibt es dazu noch andere Erkenntnisse? Ich habe die Analysen, die Sie nachgeliefert haben, jetzt nicht im Detail angeguckt. Gibt es noch andere Daten, die das irgendwie adressieren?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Das bezieht sich ja primär auf Patienten, die mehr oder weniger ACE-Hemmer-naiv sind. Das ist ja die Population, die Sie gerade ansprechen. Dazu gibt es aus dem klinischen Studienprogramm Daten; die wurden erhoben, aber das ist natürlich nicht so eine große Studie wie PARADIGM. Wenn man die Patienten, die quasi ACE-Hemmer-naiv sind, mit den Patienten vergleicht, die wir in der PARADIGM im Gesamtkollektiv untersucht haben, stellt man fest, dass die Zahlen bei der Nebenwirkungsrate im Endeffekt durchaus vergleichbar sind. Ich kann exakte Zahlen nennen: Der Prozentsatz der RAAS-naiven Patienten beträgt ungefähr 6,1 Prozent bezüglich der unerwünschten Ereignisse, die Gesamtpopulation hat 7 Prozent. Es tritt also bei diesen Patienten keine höhere Ne-

benwirkungsrate auf. Das ist, wie Herr Hupfer gerade schon sagte, ein Konstrukt, das die Zulassungsbehörde gewünscht bzw. explizit gefordert hat.

Was wir auch nicht vergessen dürfen: Hier muss man wirklich auch ein bisschen die pharmakologische und biologische Plausibilität in Betracht ziehen. Warum sollte ein Patient, der eine chronische Herzinsuffizienz hat, nicht auf Entresto[®] anspringen, warum sollte man ihm zuerst eine ACE-Hemmer-Therapie geben? Basierend auf dem Nebenwirkungsprofil haben wir keinerlei Signal in diese Richtung. Da die Substanz, von der wir hier reden, im Langzeitverlauf gezeigt hat, dass sie im Endeffekt die Mortalität signifikant senkt, kann man sicherlich infrage stellen, dass man erst mit einer Therapie behandeln sollte, bei der man gesehen hat, dass eine Reduktion der Mortalität im Vergleich zu der Vergleichssubstanz Entresto[®] nicht gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Aber das bezieht sich ja nur auf die Studienpopulation. Das Problem sind ja nicht die Nebenwirkungen bei der Population, die in der Enalapril-Präphase ausgeschieden ist, sondern es ist doch so, dass es Patienten gibt, die im Alltag ohne Nebenwirkungen sind, bei denen es aber sein könnte, dass sie nicht respondieren. Wenn wir nach Plausibilität gehen würden, dann bräuchten wir keine einzige Phase-III-Studie, dann bräuchten wir das Ganze nicht, dann könnten wir uns das alles sparen. Also, es geht darum, dass wir gute, qualitativ hochwertige Daten brauchen, die uns zeigen, dass wir hier nicht möglicherweise einen Counter-Effekt haben, also eine Effektumkehr, und dass der ganze Effekt in der Real-Life-Population eben nicht deutlich kleiner ist als der, den Sie in dieser hochselektiven Gruppe zeigen. Das ist die Frage: Gibt es dazu hochwertige Daten, die das im Vergleich zu ACE-Hemmern zeigen? Wenn ja, dann würde ich sie gerne hören. Plausibilität hilft uns hier leider nicht weiter.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Als kurze Ergänzung: Das war ja eine Idee hinter den Sensitivitätsanalysen zur Run-in-Phase, zu überlegen, was passiert. Eine Möglichkeit war eben, konservativ heranzugehen und zu sagen: Was wäre, wenn alle Patienten die Ergebnisse gehabt hätten wie ein vergleichbarer Enalapril-Patient? – Das ist eine Möglichkeit, sich dem Ganzen zu nähern. Die Patienten sind nun eben nicht in der Studie gewesen, aber das war eine Möglichkeit, sich dem zu nähern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Frau Groß, dann Herr Kaiser zur Lebensqualität. Danach müssen wir uns, wie anfangs adressiert, noch ein bisschen über Demenz unterhalten, bevor wir alles vergessen haben, was wir hier besprochen haben. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich möchte zu einem Punkt noch kurz nachhaken, nämlich bezüglich der Studienpopulation und der zugelassenen Anwendungsgebiete. Neben der Frage First Line und Second Line gibt es ja noch die Frage Kombination oder Monotherapie. Zugelassen ist es ja sozusagen ohne Einschränkungen, in der Studie untersucht haben Sie aber die Kombination mit Beta-Blockern in beiden Armen, was ja auch für dieses Anwendungsgebiet empfohlen wird. Meine Frage an die Kliniker: Was ist mit den Patienten, für die Beta-Blocker nicht geeignet sind? Diese Patienten gibt es ja. Wie schätzen Sie es ein, wie diese Gruppe relevant ist? Wie unterscheidet sie sich möglicherweise von der Gruppe der Patienten, für die

Beta-Blocker geeignet sind? Ich denke da an Diabetes. Ist das eine wichtige Gruppe, und wie unterscheidet sie sich systematisch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern? – Herr Wachter.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Zu den Beta-Blockern. Aus der klinischen Erfahrung und auch aus den großen Registern wissen wir, dass die Anzahl der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, die keinen Beta-Blocker haben, ungefähr bei 5 bis 10 Prozent liegt. Das ist also keine große Gruppe. Wenn man solche Patienten sucht, zum Beispiel weil sie in klinische Studien eingeschlossen werden sollen, stellt man fest, dass man sie im Alltag quasi nicht findet. Die einzige schwerwiegende Kontraindikation, die heutzutage eigentlich noch besteht, ist nicht die COPD – da ist es inzwischen möglich –, sondern das Asthma bronchiale. Ich halte diese Patientengruppe für sehr klein und glaube, das wird wenig Relevanz im Alltag haben. Das sind wenige Patienten; das zeigt sich eigentlich durch alle Register.

Zum Diabetes. Eigentlich durch alle Studien hindurch zeigt sich, dass Diabetes eine wichtige Komorbidität ist, ungefähr 30 Prozent der Patienten haben eine systolische Herzinsuffizienz und Diabetes. Es hat sich gezeigt – das gilt nicht nur für die Therapie, über die wir heute sprechen, sondern auch für Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten –, dass die Diabetes-Patienten von der Therapie immer in gleicher Weise profitieren wie die Nicht-Diabetes-Patienten. Und das gilt auch hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Angermann, bitte, dann Herr Müller-Wieland.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGIM): Ich möchte in diesem Zusammenhang noch gerne auf andere Komorbiditäten zu sprechen kommen. Bei der Niereninsuffizienz beispielsweise beobachten wir, dass diese im Verlauf der Therapie unter Entresto® günstig beeinflusst wird. Auch die Lebensqualität, sicherlich ein wesentlicher Surrogatparameter für die Komorbidität Depression, ist vergleichsweise günstig beeinflusst. Ich denke, gerade die mechanistische Betrachtungsweise dieser Subgruppen und des Verlaufs von Komorbiditäten zeigt, dass hier zum Beispiel die GFR günstiger war. Das würde aus unserer Sicht, aus Sicht der DGIM, dafürsprechen, dass wir hier eine Substanz an der Hand haben, die sich bei komorbider Herzinsuffizienz eher günstig auswirkt. Wir haben – auch das muss vielleicht einmal erwähnt werden – jetzt hier seit langer Zeit zum ersten Mal eine Substanz, die „instead“ anderer Herzinsuffizienzmedikamente ist und nicht „on top“.

Zur Frage der Beta-Blocker. Ich würde sagen, dass es den einen oder anderen Patienten gibt, der zumindest die volle Dosis des Beta-Blockers, die nach Leitlinien empfohlen wird, nicht toleriert. Die Größe dieser Patientengruppe ist nicht bekannt, aber sie ist vielleicht wesentlich größer als 10 Prozent. Wir haben die Möglichkeit, bei diesen Patienten andere Medikamentenkombinationen, die nicht so hypotensiv wirken, einzusetzen, wie zum Beispiel die Kombination mit Ivabradin.

Wir haben alle diese Beobachtungen im Laufe der Zeit im Grunde „on top“ gemacht und festgestellt, wie wir das in der Praxis umsetzen. Natürlich fragen wir die Patienten: Wie geht es Ihnen? – Das werden wir auch dann tun, wenn wir statt ACE-Hemmern Sacubitril/Valsartan einsetzen. Auch die Dosisfrage ist hier noch nicht endgültig geklärt. Aber es macht mich persönlich sehr sicher, dass mechanistische Endpunkte wie zum Beispiel die

Niereninsuffizienz, die prognostisch sehr ungünstig ist, hier eindeutig und signifikant günstig beeinflusst wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Müller-Wieland, vielleicht könnten Sie darauf eingehen, dass die AkdÄ in ihrer Stellungnahme einen Zusatznutzen für Patienten mit Diabetes – ich sage das einmal zurückhaltend – infrage gestellt hat. Das widerspricht dem, was gerade gesagt worden ist, ausdrücklich. Deshalb sollten wir diesen Punkt, weil da ein offener Widerspruch ist, an dieser Stelle ausdiskutieren. – Herr Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte eine Anmerkung aus klinischer Sicht machen und kurz ergänzen, da gerade das Thema Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus immer mehr in den Fokus kommt.

Zum einen ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus immer zwei bis drei Mal häufiger als bei Menschen ohne Diabetes mellitus, unabhängig vom Kollektiv, unabhängig von der Studie, übrigens auch unabhängig vom Alter, also ob die Patienten über 75, unter 75 oder unter 65 Jahre alt sind.

Das Zweite ist: Nicht nur die Herzinsuffizienz ist bei diesen Patienten häufiger, zudem ist auch die klinische Prognose deutlich schlechter. Eingangs wurde erwähnt: 50 Prozent und 5 Jahre. Es gibt Daten, die zeigen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus die Sterblichkeit bis zu 90 Prozent innerhalb von 5 Jahren ist, und dass die Wahrscheinlichkeit der klinischen Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz – ebenfalls in allen Studien, auch in der PARADIGM-Studie, unabhängig von der Therapie – in der Größenordnung von 30 bis 50 Prozent erhöht ist. Das hat eine weitere Analyse gezeigt, die im Januar publiziert worden ist, und zwar auch für den unentdeckten Diabetes, wenn er mit einem HbA1c-Wert von über 6,5 identifiziert worden ist.

Ich will jetzt gar nicht darauf hinaus, ob es einen zusätzlichen Effekt gibt, aber wenn man annimmt, dass der relative Benefit wie bei allen anderen Studien auch – das ist ja bereits gesagt worden – bei Patienten mit Diabetes mellitus vergleichbar ist, dann ist dennoch die Effizienz dadurch im klinischen Alltag natürlich deutlich höher. Ich möchte deswegen das Kollektiv noch einmal in den Fokus rücken: Die meisten Patienten mit Diabetes mellitus sind unter 75 Jahre alt und haben ein NYHA-Stadium II bis III. So war es auch in der PARADIGM-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich als nächstes Frau Groß.

Frau Groß: Frau Müller hatte meine Frage schon gestellt, nämlich nach dem Anteil der Patienten mit Kontraindikation gegen Beta-Blocker. Das haben Sie ja bereits umfassend beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich als Nächstes Frau Grell, Herrn Eyding und dann Herrn Kaiser.

Frau Dr. Grell: Auch mir geht es noch einmal um die Komorbiditäten. In der Studie hatten über 60 Prozent eine ischämische KHK, über 40 Prozent einen Herzinfarkt, es waren viele Patienten mit Diabetes darin. Das sind alles Patienten, bei denen man relativ häufig eine Hypercholesterinämie findet. Nun lese ich in Ihrer Fachinformation, dass Statine nur mit Vor-

sicht anzuwenden sind. Ich finde nirgendwo, wie viele Patienten in welchen Gruppen Statine genommen haben, und ich finde nirgendwo, weder im EPAR noch in Ihren Auswertungen noch bei der FDA, wie viele Patienten mit Hypercholesterinämie eigentlich in beiden Armen waren. Ich fasse es kurz zusammen: Tauschen wir jetzt den mortalitätsreduzierenden Effekt von Statinen gegen Ihr Produkt? Gibt es dazu keine Daten? Sie hatten im Protokoll geschrieben, dass Sie diese Daten erheben würden.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Die Zahl der Statin-Patienten in der Studie müsste ich kurz noch nachschauen. Aus dem Gedächtnis heraus war es etwa die Hälfte.

Die Anmerkung in der Fachinformation, diese Warnung hinsichtlich Statinen, die Sie beschreiben, basiert auf einer Interaktionsstudie mit einem Atorvastatin. Das ist überwiegend getriggert durch das Sacubitril, also das Prodrug von dem Neprilysin-Inhibitor, der ungefähr für eine Stunde im Blut ist. Man sieht einen gewissen Anstieg der Atorvastatin-Konzentration, ungefähr Faktor 2. Man hat sich das in der Studie bezüglich der typischen Statin Nebenwirkungen angeschaut, also für die Arme Enalapril plus Statin vs. Entresto® plus Statin. Man hat in dem Fall keinen Unterschied gesehen.

Es gab auch eine zweite Interaktionsstudie mit einem Simvastatin – diese hat noch keinen Eingang in die Zulassung gefunden, weil sie erst Ende des Jahres abgeschlossen wurde –, wo man keine Interaktionen mit Entresto® gesehen hat. Im Moment kann man nur sagen: Es gibt bei Atorvastatin einen gewissen Anstieg der Plasmakonzentration, was sich in PARADIGM nicht klinisch bemerkbar gemacht hat, soweit man das beurteilen kann. Wie gesagt, es bleibt bei dem, was in der Fachinfo steht: Vorsicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Wachter, bitte. Danach Frau Grell.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Eben wurde der Eindruck erweckt, dass Statine bei Herzinsuffizienzpatienten einen positiven Einfluss auf die Mortalität haben. Das ist isoliert untersucht worden in einer Studie mit Rosuvastatin, in der man Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz auf Rosuvastatin oder Placebo randomisiert hat. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen Rosuvastatin-Arm vs. Placeboarm. Das wollte ich nur noch einmal ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Das habe ich nicht gesagt. Ich habe gesagt: Es gibt eine hohe Komorbidität mit der Hypercholesterinämie. Das wollen Sie ja wohl nicht bestreiten, dass wir bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine Mortalitätssenkung haben; und all das sind Risikopatienten. Ein Patient mit Hypercholesterinämie und einem Diabetes oder einem frischen Herzinfarkt ist ein Hochrisikopatient in der Hypercholesterinämie. Die Frage ist, wie ich damit jetzt eigentlich praktisch umgehe. Sie haben ja auch weitere Auflagen von der EMA bekommen, zu Statinen zu forschen. Wie gehe ich denn damit jetzt um? Ich habe Patienten mit Hypercholesterinämie, vermutlich so 30 bis 50 Prozent, wenn das stimmt, was Sie gerade gesagt haben, die viele Statine bekommen haben, und ich kann nur das eine oder das andere nehmen. Das würde ich ja aus Ihrer Fachinformation im Moment lesen, wenn da „Vorsicht“ steht.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Um noch einmal die Anmerkung zu machen: Man hat, wie gesagt, klinisch keine Sicherheitsbedenken in der PARADIGM-Studie gehabt. Die Pati-

enten haben weiterhin ihr Statin genommen, und es gab zumindest keine offensichtlichen Probleme damit.

Frau Dr. Grell: Das kann ich so nicht verstehen. Es gibt ja Riesenauswertungen zu Statinen und AEs bei der FDA; und auch da haben Sie ja den Warnhinweis bekommen.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ich suche die Daten kurz raus. Dann sage ich etwas dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich wollte eigentlich auf dieses Detail nicht mehr eingehen, aber da wir ja nun auch ein Protokoll führen, muss man das noch einmal beantworten. In Modul 4 steht eindeutig ein positiver Interaktionstest für Diabetes; das heißt also, sowohl für die Gesamtmortalität als auch für die kardiovaskuläre Mortalität war tatsächlich bei den diabetischen Patienten kein Nutzen zu sehen. Das heißt, zwei Interaktionstests für die gleiche variable Mortalität waren positiv. Nur, dass das noch einmal im Protokoll steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak, dann Herr Wachter.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Das würde ich gerne kurz kommentieren. Bezüglich der Gesamtmortalität ist der Interaktionstest angeschlagen. Wichtig ist, glaube ich, hier noch einmal zu sagen: Es gab diese a priori definierte Subgruppenanalyse, Diabetes bei Anamnese: ja/nein. Das sind im Endeffekt quasi Diabetiker. So wird es klassifiziert. Da hat man diesen Interaktionstest gesehen und im Endeffekt – – Man hat einen deutlichen Vorteil nach wie vor bei Diabetesanamnese ja/nein bezüglich der Reduktion von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen gesehen, also dieser Endpunkt ist erhalten geblieben. Jetzt hat Herr Müller-Wieland gerade schon ausgeführt, dass die Mortalität bei der Komorbidität Typ-II-Diabetes und Herzinsuffizienz generell deutlich erhöht ist.

Was wir im Nachgang noch einmal getan haben und was es uns, glaube ich, vielleicht ein bisschen besser einschätzen lässt, ist: Wir haben jetzt geguckt, ob es auch einen gewissen Zusammenhang bezüglich des diabetischen Status gibt; denn Diabetes ja/nein ist ja so recht schwammig formuliert. Man hat sich den HbA1c-Status der Patienten angeschaut – also gute bzw. schlechte hypoglykämische Kontrolle, das heißt HbA1c < oder > 6,5 –, und wenn man sich das basierend auf der hypoglykämische Kontrolle anschaut, gibt es keinerlei Interaktionen, weder für Gesamthospitalität noch kardiovaskuläre Mortalität noch Gesamt- und Heart-Failure-Hospitalisierung und schwerwiegende Nebenwirkungen. Da sind die Gruppen bezüglich der klinischen Kontrolle vergleichbar. Das vielleicht nur noch einmal als Ergänzung dazu, um das einzuschätzen.

Wir glauben auch nach wie vor, dass bei Patienten mit einem Typ-II-Diabetes, wenn dieser gut eingestellt ist oder auch nicht, Entresto® zu keiner Besserung des Zuckers führt, sondern einer Besserung der Sterblichkeit, weil hier die Patienten der Komorbidität auch einen Benefit haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wachter, bitte.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Ich hatte ja eben schon einmal insgesamt etwas zur Auswertung im Sinne eines Beweises von Subgruppenanalysen gesagt. Das möchte ich hier noch einmal bekräftigen.

Ein wichtiger Punkt, auch für das Protokoll, der eben falsch herübergekommen ist: Wenn der Interaktionstest positiv ist und das wirklich ein wahrer Effekt wäre, dann heißt das nicht, dass die eine Gruppe profitiert und die andere Gruppe nicht profitiert, sondern es heißt, dass die eine Gruppe mehr und die andere Gruppe weniger profitiert. Es ist damit aber keineswegs gesagt – das darf man daraus auch nicht rückschließen –, dass die Gruppe nicht profitiert. Und noch einmal: Die Punktschätzer sind jeweils immer zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Da müssen wir uns vielleicht sonst noch einmal vorher einigen, wie wir Subgruppenanalysen bewerten. Das sind keine so vordefinierten Analysen, wie es die für den primären Endpunkt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch eine Frage, Frau Grell, bezogen auf die Statine, weil hier eben gesagt worden ist, 50 Prozent der Patienten seien auch Statin-Patienten gewesen: Ist im EPAR – ich habe ihn jetzt nicht vorliegen – ein allgemeiner Warnhinweis drin, oder ist da wirklich eine Kontraindikation ausgesprochen? Dass dann eine Parallelverordnung mit gewissen Risiken verbunden ist, das sehe ich. Aber wie ist das da exakt formuliert?

Frau Dr. Grell: Nein, es ist keine Kontraindikation angegeben, sondern es ist mit „Vorsicht“ angegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Eyding und Herrn Kaiser. Und dann müssen wir auch mal langsam zum Schluss kommen.

Herr Dr. Eyding: Meine Frage bezog sich auf die Statine. Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, jetzt zur Lebensqualität?

Herr Dr. Kaiser: Zur Lebensqualität komme ich gleich.

(Lachen)

Anlass ist jetzt das, was Herr Wachter zu den Subgruppenanalysen gesagt hat. Das Argument wird immer gerne für Subgruppenanalysen herangezogen. Ein bisschen ist da natürlich dran, dass Sie, je mehr Tests Sie machen, umso eher eine Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses haben. Das gilt natürlich für alle anderen sekundären Endpunkte genauso. Mit dem Argument können Sie natürlich auch jeglichen Effekt, den Sie hier gesehen haben, postulieren, auch in Ihrer eigenen Stellungnahme, und zugunsten des Medikamentes hinterfragen, was Lebensqualität angeht, was bestimmte sogenannte Verträglichkeitsaspekte etc. angeht. Sie haben doch in dieser Studie selber – ich weiß nicht ob Sie, aber jedenfalls die Beteiligten – Subgruppenanalysen vordefiniert – die hat ja nicht das IQWiG definiert, die hat auch nicht der G-BA definiert, sondern die haben Sie vordefiniert –, und die haben Sie entsprechend ausgewertet. Ich glaube, einfach zu sagen: „Na ja, das ist dann halt leider positiv, wenn dabei irgendwie etwas herauskommt; das darf man nicht so überinterpretieren“, aber die gleiche Argumentation nicht bei den sekundären, tertiären, quartären oder was auch immer für Endpunkten zu benutzen, ist in sich widersprüchlich.

Aber jetzt würde ich wirklich gerne wissen, was denn eigentlich mit den Lebensqualitätsdaten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Nicht zur Lebensqualität, sondern noch einmal ganz kurz – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, er lenkt wieder ab. Wer macht denn danach die Lebensqualität? – Herr Hupfer, gut. Dann haben wir die Reihenfolge schon einmal fertig. Dann kann Herr Hupfer schon einmal überlegen.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Zum Thema Subgruppen. Ich möchte nicht widersprechen, was die Interpretation von Subgruppen betrifft. Da gibt es methodische Standards im IQWiG-Methodenpapier, in der EMA-Guideline etc. Was wir hier nur angemerkt haben und was Herr Hupfer bzw. eben Herr Dworak noch einmal vorgestellt haben, war die Frage: War diese Gruppe tatsächlich sinnvoll definiert in unserer Studie mit Diabetes, ja oder nein? Dass es da einen Interaktionstest gibt, der entsprechend den Standards einen Hinweis auf Interaktionen zeigt, das ist transparent in unserem Dossier; Herr Mühlbauer hat es ja zitiert. Die Frage, die wir uns gestellt haben, war: War das sinnvoll, wie man das damals – 2009 wurde die Studie geplant – gemacht hat? Darauf aufbauend haben wir noch einmal eine andere Form der Analyse gewählt, für Diabetes eben die glykämische Kontrolle, was aus unserer Sicht mehr Sinn macht. Da sieht man dann entsprechend der Methodik auch keine Interaktionen mehr, keinen Hinweis oder Beleg auf Interaktionen. Das vielleicht nur, um das im Kontext darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hupfer, bitte.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Das Thema Lebensqualität kann man kurz machen. Aus meiner Sicht sind das zwei unterschiedliche Analysen. Das eine ist eine Analyse, wo ich einen bekannten Wert des Patienten Post-Baseline fortschreibe. Das andere ist eine Analyse, wo ich Tote auf den Wert 0 setze. Ich habe die Ableitung der Zahlen hier nicht vorliegen. Das müssten wir uns im Nachgang noch einmal angucken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Hier gibt es offensichtlich ein Missverständnis. Es geht nicht um die Analyse, die Sie im Dossier ursprünglich eingereicht hatten mit der Fortschreibung des Wertes 0 für Patienten, die verstorben sind, also die Annahme des schlechtmöglichen Wertes. Da haben wir ja geschrieben, dass das aus unserer Sicht keine sinnvolle Analyse ist.

Worum es mir jetzt geht, ist, dass Sie in der Stellungnahme gesagt haben, Sie haben für alle Patienten den letzten beobachteten Wert in die Analyse genommen, quasi eine LOCF-Auswertung gemacht. Die Zahl der Patienten, die in diese Analyse eingegangen sind, entspricht nicht der Angabe im Studienbericht, wie viele Patienten eine letzte Beobachtung Post-Baseline zu den Lebensqualitätsdaten hatten. Das ist der Punkt.

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Okay, danke für die Klarstellung. Da muss ich noch einmal kurz gucken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann frage ich in der Zwischenzeit: Wann ist damit zu rechnen, dass die Langzeitstudien, die ja auch von FDA und EMA gefordert werden, durchgeführt, eingeleitet, auf den Weg gebracht werden? Wann ist mit ersten Ergebnissen zu rechnen? Damit bin ich wieder bei dem unklaren und sicherlich nach einem Jahr nicht zu bewertenden demenziellen Risiko. Aber es ist ja ganz wichtig, dass man das in einem Beschluss in irgendeiner Form abbilden kann, was hier möglicherweise in Erfüllung der Zulassungsbehördlichen Auflagen schon getan worden ist.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wie bei allen anderen Medikamenten auch, haben wir natürlich auch unsere behördlichen Pflichten zu erledigen, denen wir auch gerne nachkommen. Es gibt ein sehr breit gefächertes Studienprogramm zu Entresto®. Wir haben jetzt sowohl im Bereich der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion Studien laufen. Wir haben eine große Studie, die im Endeffekt auch eine PASS-Studie ist, also Post-Authorisation Safety Study, um es noch einmal anzumerken, bezüglich des Alzheimer-Risikos am Anlaufen. Das ist eine Studie, die wir von uns aus geplant haben und mit der FDA abgestimmt haben. Im Endeffekt läuft ein recht breites Studienprogramm zu Entresto®, sowohl im Real Life Setting, um das auch noch einmal von dem klinischen Setting, was wir in klinischen Studien haben, abzugrenzen, als auch im klinischen Setting, wo wir uns verschiedene Fragestellungen anschauen.

Wann da mit Daten zu rechnen ist – wir haben, glaube ich, aktuell um die 40 Studien laufen –: Das wird sicherlich noch ein paar Jahre dauern. Gerade diese große Zulassungsstudie zum HFpEF kommt, glaube ich, erst in zwei oder drei Jahren, diese Studie zur Kognition hat eine Beobachtungsdauer von ungefähr vier/fünf Jahren. Man möchte ja Langzeitdaten haben. Bis die Auswertung da ist, wird das wahrscheinlich noch insgesamt sechs/sieben Jahre dauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schau einmal in die Runde. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ganz kurz zu dieser Studie. Welche Studie meinten Sie da? Im EPAR ist ja die PARAGON HF erwähnt, wo die EMA Ihnen, glaube ich, gesagt hat, noch praktisch die Erhebung der kognitiven Parameter dazunehmen. Das heißt, das war, glaube ich, ohne geplant, aber das wird noch dazugenommen. Das ist eine Phase-III-Studie dazu, die ja, wie ich glaube, schon läuft.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Genau, richtig. Die PARAGON HF ist die Studie bei erhaltener Ejektionsfraktion, die Phase-III-Studie für die HFpEF-Population. Da ist mit Ergebnissen voraussichtlich nächstes/übernächstes Jahr zu rechnen, je nachdem. Das ist auch eine endpunktgetriebene Studie. Das hängt natürlich von der Ereignisrate ab. Da wurde das Thema Kognition auch miterfasst.

Wir haben aber jetzt noch einmal eine dezidierte Studie zu dem Thema aufgesetzt, wo man natürlich auch mechanistisch ganz anders herangeht, wo man sich mit PET-Imaging auch im Detail anschaut, was sich im Hirn tut. Wir sehen das Thema recht positiv, weil es sowohl in allen Studiensettings, die wir bisher hatten, als auch in den Phase-II-Studien als auch hier unter den Daten keinerlei Hinweis darauf ist, dass es dort einen Effekt gibt. Von daher ist es ein theoretisches Konstrukt, aber wir sind demgegenüber sehr positiv gestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann hat Frau Müller eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Nachfrage zur Klarstellung hinsichtlich der Lebensqualitätsdaten; sie hat sich eben ergeben. Sie wollten da ja noch einmal nachgucken bei den nachgereichten Daten, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, die 200 Patienten.

Frau Dr. Müller: – weil es eine gewisse Unklarheit gab über die Patientenzahlen, die da berücksichtigt werden. Es kam mir eben erst in den Kopf: Es geht ja jetzt bei den nachgereichten Daten um eine Ersetzungsstrategie für bereits verstorbene Patienten. Da haben Sie erst ein Worst-Case-Szenario gemacht, und jetzt haben Sie eine LOCF-Ersetzungsstrategie nachgereicht. Meine Frage, die mir jetzt kam: Haben Sie vielleicht vorher schon Ersetzungsstrategien angewendet, also für Patienten, die noch nicht verstorben waren, die einfach ein Missing Value hatten? Kann es sein, dass Sie vorher schon LOCF-Ersetzung gemacht haben?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Grundsätzlich wurden in der Grundanalyse Patienten, die nicht verstorben sind und die ein Missing Value hatten, fortgeschrieben. Das war besonders für diese Analyse zum Studienende wichtig, auf die Sie es hier fokussiert haben.

Frau Dr. Müller: Das wurde gemacht?

Herr Dr. Hupfer (Novartis Pharma): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, dann fragen Sie noch einmal.

Herr Müller: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zur Einschätzung dieses unklaren Demenz-Risikos. Können Sie sagen, welche Lebenserwartung, welche Spanne denn bei den Patienten zu erwarten ist, die wir hier in der Studie hatten, sodass man so ungefähr eine Vorstellung bekommt, mit wie vielen Jahren Behandlungsdauer die Patienten rechnen müssen?

Frau Prof. Dr. Angermann (DGIM): Das kommt natürlich – das klang eben schon einmal an – ganz entscheidend darauf an, ob das Patienten sind, die bereits einmal dekompensiert hospitalisiert gewesen sind. Solche Patienten haben als Rule of thumb eine Fünfjahressterblichkeit von 50 Prozent oder sogar noch etwas mehr. Die stabilen Herzinsuffizienten mit eingeschränkter systolischer Funktion, zum Beispiel NYHA II, die jedoch nie dekompensiert waren – dazu gibt es ziemlich wenig Daten –, haben eine deutlich bessere Überlebensrate in kleineren Registern gehabt. Das sind aber nicht viele. Die meisten Patienten haben solche Episoden von Herzinsuffizienz. Wir haben ja nicht nur Nephylisin, sondern auch ACE letztlich mit seinen Effekten auf Beta-Amyloid, und solche Untersuchungen gibt es auch für ACE-Hemmer. Die Zeitspanne, die die Herzinsuffizienz in üblicher Weise den Patienten zum Überleben lässt, ist in der Tat im Vergleich zu der Entwicklung zerebraler Dysfunktionen eher kurz anzusehen. Das, glaube ich, kann man erst einmal so sagen. Die Evidenz im humanen Setting, dass Hinweise auf ein erhöhtes Alzheimer-Risiko wirklich bestehen, sehen wir zudem als noch recht gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wachter noch einmal ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Man kann es ja zum einen aus der Studie abschätzen, wo man gesehen hat, dass die totale Mortalität, wenn ich es einmal über beide Arme gemeinsam sehe, ungefähr bei 18 Prozent für 2 Jahre und 3 Monate liegt. Es gibt auch Analysen aus der Studie. Ich würde grundsätzlich denken, dass das mittlere Überleben dieser Patienten sicherlich bei deutlich über 5 Jahren liegt, eher Richtung 10 Jahre, mit der Einschränkung, dass es Subgruppen gibt, die schneller sterben, und dass es dafür natürlich auch entsprechende Risikofaktoren gibt. Wir müssen uns alle klarmachen: Die Therapie der Herzinsuffizienz bleibt weiter palliativ. Mit jeder Therapie, die wir hier machen, verlängern wir das Leben der Patienten, aber wir heilen die Erkrankung nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma): Um hier noch aus dem Prognosemodell zu ergänzen: Das hat Herr Kaiser zwar kritisch gesehen, aber das liefert eben auch Zahlen zu Überlebenszeiten in Jahren, nicht nur in der Differenz, und hier haben wir berechnet, dass es eben zwischen 7 und 8,2 Jahre – Enalapril vs. Entresto[®] – an Überlebenszeit kommt, woraus sich dann diese 1,2 Jahre im Median berechnet haben, also 7 Jahre Überlebenszeit und 8, was sich in etwa deckt mit den 5 bis 10 Jahren, Herr Dr. Kaiser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser, wollen Sie noch einmal nach den 200 Patienten fragen?

Herr Dr. Kaiser: Die 7 und 8 Jahre sind ja der mediane Mittelwert, den haben Sie sogar bei 10 Jahren. Das ist noch einmal deutlich darüber, wenn Sie von der Lebenserwartung sprechen.

Herr Prof. Dr. Nowak (DGK): Da muss man sicherlich auch noch ergänzen, dass natürlich die Herzinsuffizienz per se ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist, allein durch die Grunderkrankung und die vaskuläre Problematik, die sich ja nicht nur im Herzen, sondern auch im Hirn abspielt, und der Diabetes mellitus und die Niereninsuffizienz. Das sind alles unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz, sodass das, wie ich denke, für die Patienten eher das kleinere Problem ist. Wir sehen jetzt schon viele Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, die multimorbide sind und zumindest auch demenzähnliche Erscheinungen entwickeln – das Problem all ihrer Risikofaktoren und Grunderkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gebe Herrn Wachter jetzt noch das Wort. Aber bevor wir dann vollends ins Spekulative abgleiten: Die Frage war gut. Ich sage nur: Hier spielen in der Tat eine Reihe von Faktoren zusammen, und es gibt ja Studienauflagen, die zu erfüllen sind, um auf der Basis evidenzbasierter Faktoren einen kausalen Zusammenhang nachzuweisen oder nicht nachzuweisen. Deshalb ist die Frage, ob man jetzt 1,2 Jahre länger lebt oder 1,8 Jahre oder im Median 10 Jahre, sicherlich schön zu diskutieren, das ist auch wichtig; denn darauf wollten Sie ja hinaus: Macht Demenz noch Probleme, wenn ich vorher gestorben bin? – Macht sie eigentliches keines mehr, weil ich es dann nicht mehr merke. Aber da haben wir eben eine Auflage von der EMA und von der FDA. – Herr Wachter, bitte.

Herr Prof. Dr. Wachter (DGK): Ganz kurz. Ein klassisches Modell der Herzinsuffizienz ist: Wir haben einen Zustand, wo Patienten relativ lange stabil sind; dann dekomensieren sie das erste Mal, und jede Dekompensation triggert für sich die nächste Dekompensation. Si-

cherlich geht auch die Entwicklung der Demenz mit rezidivierenden Dekompensationen einher, das heißt, wenn ich verhindere, dass Patienten hospitalisiert werden, ist das wahrscheinlich tendenziell auch protektiv für die Demenz. Sie wissen auch aus der Studie selber: Mit Sacubitril/Valsartan ist das eine ganz seltene Nebenwirkung gewesen, sodass wir da dezidiert mehr Untersuchungen brauchen, wo einfach auch Demenz besser klassifiziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Die 200 Patienten stehen weiter im Raum. Wen haben wir noch? – Frau Angermann, bitte.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGIM): Noch eine ganz kleine Zusatzbemerkung –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sind schon 45 Minuten über die Zeit. Deshalb bitte ich um Kürze.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGIM): – zu anderen Komorbiditäten. Ich wollte nur noch einmal sagen: Die Besserung von Komorbiditäten, die Hospitalisierungen triggern, die das Überleben verkürzen – Stichwort Niereninsuffizienz –, würde eigentlich auch im Sinne der Patienten sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Herr Kress vom pU, bitte kurz.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Danke. – Wir reichen die Informationen noch nach auf die Frage von Herrn Kaiser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 200 Patienten, diese Differenz, ja?

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Ja. Wir schicken die Zahlen. – Wir möchten darauf hinweisen, dass mit Entresto[®] seit sehr langer Zeit in der Indikation Herzinsuffizienz sehr viel geforscht wurde. Seit langer Zeit liegen Daten für eine starke Wirksamkeit vor, sodass hier neue Therapiealternativen zur Verfügung stehen. Aus unserer Sicht zeigen die Daten in allen vier Nutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit und Lebensqualität – Überlegenheit von Entresto[®]. Aus unserer Sicht rechtfertigen die Daten, wie auch am Anfang gesagt, einen erheblichen Zusatznutzen und sind auf die Gesamtpopulation übertragbar, wie wir hier in der Diskussion dargelegt haben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die sehr spannende Diskussion, die auch relativ lange Zeit in Anspruch genommen hat. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Sie liefern die Daten, also die Antwort auf Herrn Kaisers Frage mit den 200 Patienten noch nach.

Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14.44 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2016-01-01-D-207 Sacubitril/Valsartan

Stand: Februar 2015

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	2
Behandlung der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) bei Patienten mit systolischer Dysfunktion.	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	9
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	11
Cochrane Reviews	12
Systematische Reviews	16
Leitlinien	23
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	36
Literatur:	38
Anhang:	40

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Behandlung der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) bei Patienten mit systolischer Dysfunktion.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Sacubitril/Valsartan

Zur Behandlung der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) bei Patienten mit systolischer Dysfunktion. [Anwendungsgebiet abgekürzt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>siehe Anlage II</p> <p>Wirkstoffklassen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer (z.B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril...) • AT1-Antagonisten • Betablocker (z.B. Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol) • Diuretika (z.B. HTC, Chlortalidon, Triamteren/HCT, Aldosteron- Antagonisten (Eplerenon)) • Digitalisglycoside • Wirkstoff Ivabradin
<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>nicht angezeigt</i></p>
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<p><i>DMP koronare Herzkrankheit Anforderungen an ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz“ für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit (KHK). 2008 Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-06-20_DMP_KHK_Modul-HI.pdf.</i></p>
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	

⇒ siehe Aufbereitung der Evidenz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Auswahl)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Sacubitril/ alsartan	Anwendungsgebiet: Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).
ACE-Hemmer	
Enalapril <i>generisch</i>	<ul style="list-style-type: none">- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz- Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $\leq 35\%$)
Captopril <i>generisch</i>	<ul style="list-style-type: none">- „Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern.“
Benazepril (Cibacen®) Quinapril (Accupril®)	<ul style="list-style-type: none">- „Herzinsuffizienz - zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis“
Trandolapril (Udrik®)	<ul style="list-style-type: none">- „Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt bei klinisch stabilen Patienten mit Ejektionsfraktion $\leq 35\%$“
Fosinopril, Rami-pril,	<ul style="list-style-type: none">- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

Lisinopril <i>generisch</i>	
Perindopril (Coversum Arginin 2,5 mg®)	
Cilazapril (Dynorm)	- Dynorm ist für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz indiziert.
AT1-Antagonisten	
Candesartan (Atacand)	Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter links-ventrikulärer systolischer Funktion (links-ventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten , die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1)
Losartan (Lorzaar)	Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin- Converting- Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, insbesondere Husten, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird . Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter Herzinsuffizienztherapie klinisch stabil sein.
Valsartan (Diovan)	Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können oder zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, wenn Beta-Blocker nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Betablocker	
Metoprolol (Beloc- Zok)	stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und ggf. Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe 5.1).

Bisoprolol <i>generisch</i>	„Behandlung der stabilen chronischen mittelgradigen bis schweren Herzinsuffizienz [...] zusätzlich zu [...] ACE-Hemmern und Diuretika und optional Herzglykosiden“
Metoprolol Metoprolol Teva®	„stabile, leichte bis mittelschwere chronische Herzinsuffizienz [...] zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und, falls erforderlich, Herzglykosiden“
Carvedilol <i>generisch</i>	Behandlung der mittelschweren bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zur konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACEHemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren.
Nebivolol <i>generisch</i>	Behandlung einer stabilen leichten und mittel-schweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu Standardtherapien bei älteren Patienten ab 70 Jahren.
Diuretika	
HCT <i>generisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiale, hepatische und renale Ödeme - Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.
Triamteren/ Hydrochlor othiazid <i>generisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme - Chronische Herzinsuffizienz
Chlortalido n (Hygroton® 25/50 mg)	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen - Manifeste Herzinsuffizienz
Eplerenon	zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und -Morbidity bei erwachsenen Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse II und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF ≤

(Inspra®)	30 %) (siehe Abschnitt 5.1).
Xipamid <i>generisch</i> , Furosemid <i>generisch</i> , Amilorid HCT (Amiloretik)	- Kardiale, (renale) und hepatische Ödeme
Digitalisglycoside	
Digitoxin (Digitoxin AWD 0,07®)	Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
Beta- Acetyldigox in AC01AA02	Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
Metildigoxi n Lanitop® AC01AA08	Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
Sonstige	
Levosimen dan	„Simdax ist zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) indiziert, wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird (siehe

(Simdax®)	Abschnitt 5.1). Simdax ist für die Behandlung von Erwachsenen bestimmt
Ivabradin (Procoralan®)	Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1). (!! Roter-Hand-Brief vom 10.12.2014)

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) bei Patienten mit systolischer Dysfunktion“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.01.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1.189 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 98 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ACEI	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor
AF	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern)
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRI	Direct renin inhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HF	Heart failure (Herzinsuffizienz)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LVEF	left ventricular ejection fraction
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonists
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio

RAS	renin-angiotensin system
RR	Risk Ratio
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK). [6]</p>	<p>Medikamentöse Therapie:</p> <p>[...] Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, der Komorbiditäten und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Behandlung der KHK verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit [...] in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen wurden.</p> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung Wirkstoffe aus anderen Wirkstoffgruppen als die in dieser Anlage genannten verordnet werden sollen, ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, ob für diese Wirkstoffe Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen.</p> <p>[...] ACE-Hemmer sind grundsätzlich bei allen KHK-Patienten in der frühen Postinfarktphase (4 Wochen) indiziert und wenn die chronische KHK mit einer begleitenden <u>Herzinsuffizienz</u> oder mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion und/oder mit der Komorbidität Hypertonie und/oder Diabetes mellitus einhergeht. Im Falle einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit können bei Patienten mit KHK und <u>einer systolischen Herzinsuffizienz</u> oder dem gleichzeitigen Vorliegen der Komorbiditäten Hypertonie und Diabetes mellitus AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Hood WB, 2014 (assessed as up-to-date 2013) [8]</p> <p>Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the effectiveness of digitalis glycosides in treating HF in patients with normal sinus rhythm. To examine the effects of digitalis in patients taking diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors; in patients with varying severity and duration of disease; in patients with prior exposure to digitalis versus no prior exposure; and in patients with “HF due to systolic dysfunction” versus “HF with preserved ejection fraction.”</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: This review includes adult participants of both sexes with HF, older than 18 years of age, and of any ethnic group. For the purposes of this review, the presence of an ejection fraction of 0.45 or less was considered as identifying a subgroup of individuals having “HF due to systolic dysfunction.” Patients with an ejection fraction greater than 0.45 were considered to have “HF with preserved ejection fraction.”</p> <p>All studies but two provided information about NYHA functional class, and most of the participants studied were NYHA Class II or III.</p> <p>Intervention: digoxin (\geq seven weeks) was the only agent employed in the 13 included studies</p> <p>Use of other concurrent cardiac medications, including diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and beta-blocking agents, is also recorded.</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: mortality, hospitalization, and clinical status</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=7.896)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane (Heterogenität: Chi^2 und I^2)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>The data show no evidence of a difference in mortality (OR=0,98, 95% KI 0,89-1,09) between treatment and control groups, whereas digitalis therapy is associated with lower rates of both hospitalization (OR=0,68, 95% KI 0,61-0,75) and clinical deterioration (OR=0,31, 95% KI 0,21-0,43). The largest study, in which most participants were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors, showed a</p>

	<p>significant rise in “other cardiac” deaths, possibly due to arrhythmias. However collectively, these findings were based on studies done before beta-blockers, as well as angiotensin receptor blockers and aldosterone antagonists, became widely used to treat HF.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The literature indicates that digitalis may have a useful role in the treatment of patients with HF who are in normal sinus rhythm. New trials are needed to elucidate the importance of the dosage of digitalis and its usefulness in the era of beta-blockers and other agents shown to be effective in treating HF.</p> <p>5. Anmerkungen FBMed: Studien zum Großteil aus den 1980er/90er Jahren</p>
<p>Faris RF, 2012 (assessed as up-to-date 2011) [5]</p> <p>Diuretics for heart failure</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the harms and benefits of diuretics for chronic heart failure</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult participants with chronic heart failure, defined as a clinical syndrome characterised by breathlessness and fatigue that is caused by an inability of the heart to support an adequate circulation, that may limit exercise tolerance and may lead to pulmonary congestion and peripheral oedema.</p> <p>Intervention: All diuretic drugs; comparisons of loop (e.g. furosemide, bumetanide), thiazides (e.g. chlorothiazide), or potassium-sparing diuretics (e.g. amiloride, triamterene) diuretics.</p> <p>Komparator: Placebo, or one diuretic with another active agent (e.g. ACE inhibitors, digoxin)</p> <p>Endpunkt Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) mortality ii) morbidity <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) effect of diuretic withdrawal on worsening of heart failure; ii) effect of diuretics on exercise capacity; iii) effect of diuretics on symptoms and quality of life; iv) haemodynamic effect of diuretics; v) neuroendocrine effect of diuretics; vii) adverse effects. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n=525)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane (Heterogenität: Chi²</p>

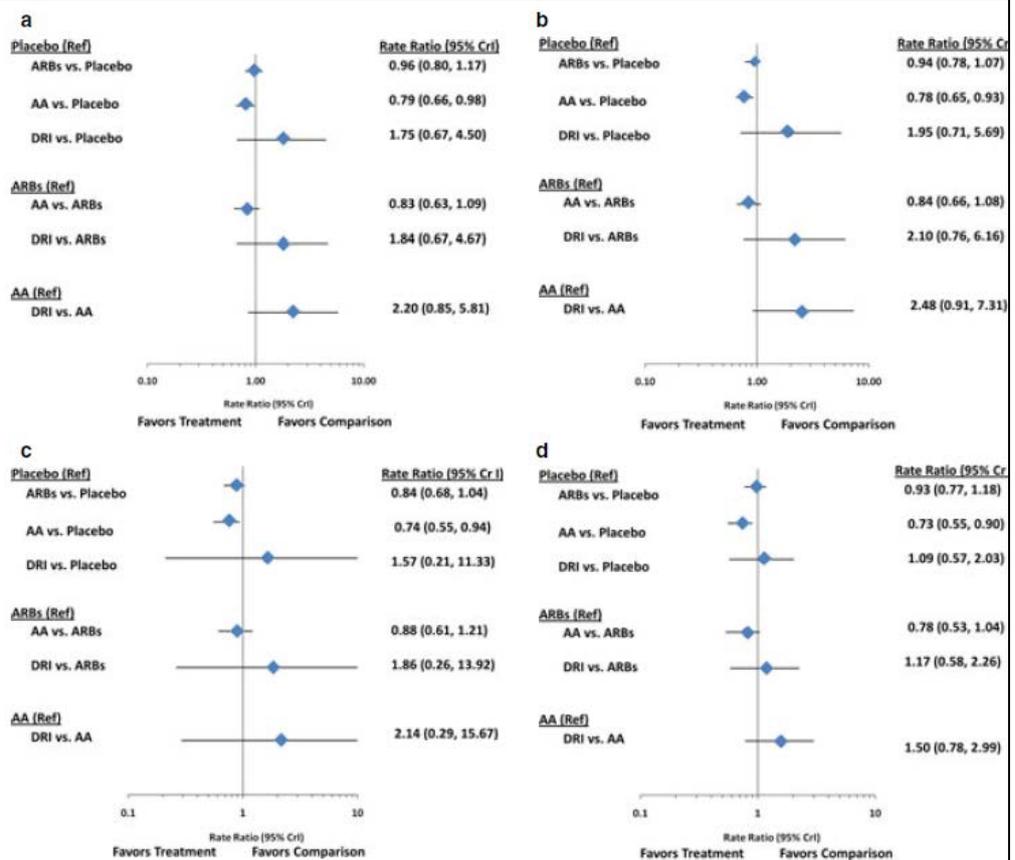
	<p>und I²)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>7 studies were placebo-controlled, and 7 compared diuretics against other agents such as ACE inhibitors or digoxin.</p> <p>We analysed the data for mortality and for worsening heart failure. Mortality data were available in 3 of the placebo-controlled trials (202 participants). Mortality was lower for participants treated with diuretics than for placebo (OR= 0,24; 95% KI 0,07 – 0,83; P = 0.02).</p> <p>Hospital admission for worsening heart failure was reduced in those taking diuretics in two trials (169 participants) (OR=0,07 ;95% KI 0,01 - 0.52; P = 0,01).</p> <p>In four trials comparing diuretics to active control (91 participants), diuretics improved exercise capacity in participants with CHF, difference in means WMD 0,72; 95% KI 0,40 – 1,04; P < 0.0001.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The available data from several small trials show that in patients with chronic heart failure, conventional diuretics appear to reduce the risk of death and worsening heart failure compared to placebo. Compared to active control, diuretics appear to improve exercise capacity.</p> <p>5. Anmerkungen FBMed: Studien zum Großteil aus den 1980er/90er Jahren</p>
<p>Heran BS, 2012 (assessed as up-to-date 2010) [7]</p> <p>Angiotensin receptor blockers for heart failure</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the benefit and harm of ARBs compared with ACE inhibitors (ACEIs) or placebo on mortality, morbidity and withdrawals due to adverse effects in patients with symptomatic HF and left ventricular systolic dysfunction or preserved systolic function.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Men and women of all ages who had symptomatic HF with NYHA functional class II-IV.</p> <p>Intervention: Experimental intervention with any ARB at any dose, including candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, and other ARBs not currently marketed.</p> <p>Komparator: Placebo or ACE-Inhibitor</p> <p>Endpunkt: Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Total mortality ○ Cardiovascular mortality

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Non-cardiovascular mortality ○ Cardiovascular morbidity ○ Myocardial infarction (MI) ○ Stroke ○ Total hospitalisations ○ Hospitalisations for HF (defined as a hospital admission for worsening signs or symptoms of HF, for complications relating to the treatment of HF, or for syncope or arrhythmias related to HF) ○ Other hospitalisations <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Withdrawals due to adverse effects (WDAE) <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=17.900; with a LVEF ≤40% [mean 2.2 years])</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane (Heterogenität: Chi² und I²)</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Placebo Kontrolle:</p> <p>ARBs did not reduce total mortality (RR 0,87; 95% KI 0,76 - 1,00) or total morbidity as measured by total hospitalisations (RR 0,94; 95% KI 0,88 - 1,01) compared with placebo.</p> <p>Aktive Kontrolle:</p> <p>Total mortality (RR 1,05; 95% KI 0,91 - 1,22), total hospitalisations (RR 1,00; 95% KI 0,92 - 1,08), MI (RR 1,00; 95% KI 0,62 - 1,63), and stroke (RR 1,63; 95% KI 0,77 - 3,44) did not differ between ARBs and ACEIs but withdrawals due to adverse effects were lower RR 0,63 95% KI 0,52 - 0,76)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In patients with symptomatic HF and systolic dysfunction or with preserved ejection fraction, ARBs compared to placebo or ACEIs do not reduce total mortality or morbidity. ARBs are better tolerated than ACEIs but do not appear to be as safe and well tolerated as placebo in terms of withdrawals due to adverse effects. Adding an ARB in combination with an ACEI does not reduce total mortality or total hospital admission but increases withdrawals due to adverse effects compared with ACEI alone.</p>

Systematische Reviews

<p>Agarwal, V. 2013 Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. [1]</p> <p>5 der 6 RCTs wurden ebenfalls ausgewertet in:</p> <p>Singh et al. Safety and efficacy of renin-angiotensin system inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. 2011 [13]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the potential benefit of renin-angiotensin system (RAS) inhibition in heart failure with preserved ejection fraction</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit Herzinsuffizienz und Ejektionsfraktion $\geq 40\%$</p> <p>Intervention: RAS-Inhibitor (ACE-I oder ARB [Perindopril, Candesartan, Irbesartan, Quinapril, Ramipril])</p> <p>Komparator: Placebo oder Diuretika. Es wurden keine Subgruppenanalysen für Arzneimittelklassen durchgeführt</p> <p>Endpunkt: Mortalität, Hospitalisierung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Es wurden randomisierte und nicht-randomisierte Studien eingeschlossen. Es gab Sensitivitätsanalysen, in denen nur RCTs betrachtet wurden. Nur diese Ergebnisse werden hier dargestellt. Insgesamt wurden 5 RCTs eingeschlossen.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Since we included both randomized and observational studies in our analyses, the included studies were of variable quality. There were five studies of good quality (Jadad score ≥ 3) with low risk of bias and seven studies of low quality (Jadad score ≤ 2) with high risk of bias.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung: kein statistisch signifikanter Unterschied von ACE oder ARB gegenüber Standardtherapie</p> <p>Ergebnisse aus Singh (2011):</p> <p>Gleiche Ergebnisse hinsichtlich Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung (kein statistisch signifikanter Unterschied).</p> <p>Zusätzlich wurden hier noch folgende Endpunkte ermittelt:</p> <p>There was significant reduction in worsening of heart failure events [OR: 1,16; 95% KI: 1,03 - 1,31; $p < 0,05$] with RASIs compared to placebo group.</p> <p>Treatment with RASI lead to significant improvement in six minute walking distance [$p < 0,05$] and quality of life score in RASIs group [$p = 0,002$] Safety analysis, as expected, revealed significantly more</p>

	<p>hyperkalemic events [OR: 0,53, KI: 0,29 – 0,95; p<0,05] and worsening of renal failure [OR: 0,65; 95% KI: 0,50 – 0,85; p<0,05] in RASi group as compared to placebo group.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In spite of the small reduction in hospitalization rates, especially with the use of ACE-Is and a trend toward decreased mortality, the inconsistency of the results between the studies along with the negative results of the larger trials allow no firm conclusions on therapy in patients with HF-PEF. For now, treatment of these patients should empirically focus on strict blood pressure control and paying attention to the other comorbidities often found in this patient population. Whether or not RAS inhibitors should be used as first-line drugs remains to be determined.</p>
<p>Bangalore et al. When conventional heart failure therapy is not enough: angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor, or aldosterone antagonist? 2013 [2]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>When Conventional Heart Failure Therapy is Not Enough: Angiotensin Receptor Blocker, Direct Renin Inhibitor, or Aldosterone Antagonist?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HF and reduced systolic function</p> <p>Intervention: Standardtherapie (Diuretika, Betablocker, AT-1 Antagonisten). Subgruppenanalysen für AM-Klassen wurden durchgeführt</p> <p>Komparator: Placebo, head-to-head [ACEI o ARB, Captopril, Enalapril]</p> <p>Endpunkt: Mortalität, Hospitalisierung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n=31.429)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Insgesamt geringes Biasrisiko.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikanter Vorteil von Aldosterone vs. Placebo: When compared with placebo, aldosterone antagonists reduced the rate of death (21% reduction) (Figure 3a), cardiovascular death (22% reduction) (Figure 3b), HF hospitalization (26% reduction) (Figure 3c), and the composite of cardiovascular death or HF hospitalization (27% reduction) (Figure 3d), with no difference for other efficacy outcomes (data not shown). • Kein statistisch signifikanter Unterschied beim head-to-head Vergleich • Kein statistisch signifikanter Unterschied bei ARBs



When compared with placebo (reference rate ratio of 1), ARBs increased the rate of hyperkalemia (138% increase) (Figure 4a), renal failure (126% increase) (Figure 4b), and hypotension (63% increase) (Figure 4c). Similarly, aldosterone antagonists resulted in a 110% increase in the rate of hyperkalemia, with no significant increase in the rate of either renal failure or hypotension when compared with placebo, although the point estimates suggested similar increased risk (Figure 4a–c). In addition, DRIs were associated with a 98% increase in the rate of hypotension, although there was no significant increase in the rate of either hyperkalemia or renal failure when compared with placebo although the point estimates suggested a similar increased risk (Figure 4a–c). In the head-to-head comparisons of active comparators, there was no difference for any of the safety outcomes for any combination of comparators (Figure 4a–c).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Given the adverse effects and lack of consistent cardiovascular benefits, the routine addition of an ARB or DRI to ACE inhibitor therapy in HF patients should be avoided or used only in select patients who cannot tolerate aldosterone blockade. The data in aggregate seem to favor aldosterone antagonists over ARBs or DRIs as preferred add-on therapy in these patients. Regardless of which drug class is added, dual RAAS blockade will require strict monitoring of potassium and renal function

	and a careful follow-up for symptoms and signs of hypotension.
Makani et al., 2013. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. [9]	1. Fragestellung To compare the long term efficacy and adverse events of dual blockade of the renin-angiotensin system with monotherapy.
	2. Methodik Population: Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz (Bluthochdruck, acuter Myokardinfarkt, Diabetes in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen). Für Patienten mit Herzinsuffizienz wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, im Folgenden werden nur diese Ergebnisse dargestellt. Intervention: dual blockers of the renin-angiotensin system Komparator: Monotherapie Endpunkt: long term efficacy (≥ 1 year), safety events (≥ 4 weeks) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990 bis 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (n=68.405) Qualitätsbewertung der Studien: The criteria used for quality assessment were sequence generation of allocation; allocation concealment; masking of participants, staff, and outcome assessors; incomplete outcome data; selective outcome reporting; and other sources of bias, as recommended by the Cochrane Collaboration. ⁷ We classed studies with high or unclear risk of bias for any of the first three components to be of low quality. Von den 33 Studien wurde 18 Studien ein geringes Biasrisiko attestiert, der Rest wies ein hohes Biasrisiko auf.
	3. Ergebnisse In subgroup analysis, dual therapy showed no benefit for all cause mortality in the cohort with heart failure (RR: 0,92; 95% KI 0,82 - 1,03; P=0,15 bei einer Heterogenität von $I^2=67\%$). In subgroup analysis, dual therapy had no benefit on cardiovascular mortality in the cohorts both with heart failure (P=0,14 bei einer Heterogenität von $I^2=64\%$) and without (P=0,61). In admission to hospital for heart failure, there was a benefit in the cohort with heart failure (RR: 0,77; 95% KI 0,68 – 0,88; P=0,0001 bei einer Heterogenität von $I^2=66\%$) In subgroup analysis, the risk of hyperkalaemia increased significantly in both the cohort with heart failure (P=0,02 bei einer Heterogenität von $I^2=68\%$) and the cohort without (P<0,001).

	<p>In subgroup analysis, the risk of hypotension increased significantly in the cohorts both with heart failure (P<0,001 bei einer Heterogenität von I²=14%) and without (P=0,002).</p> <p>In subgroup analysis, the risk of renal failure increased significantly in the cohort with heart failure (RR: 2.19; 95% KI 1,82 – 2,65; p<0,001 bei einer Heterogenität von I²=13%).</p> <p>In subgroup analysis, the risk of withdrawal owing to drug related adverse events increased significantly in the cohort both with heart failure (P<0,001 bei einer Heterogenität von I²=0%) and without (P=0,0003).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Although dual blockade of the renin-angiotensin system may have seemingly beneficial effects on certain surrogate endpoints, it failed to reduce mortality and was associated with an excessive risk of adverse events such as hyperkalaemia, hypotension, and renal failure compared with monotherapy. The risk to benefit ratio argues against the use of dual therapy.</p> <p>5. Anmerkungen FBMed Die meisten Analysen waren durch eine hohe statistische Heterogenität der Studien gekennzeichnet. Einem Großteil der Studien wurde ein hohes Biasrisiko zugesprochen.</p>
Betablocker	
<p>Rienstra et al., 2013. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. [12]</p>	<p>1. Fragestellung To analyze the effect of beta blockade on outcome in patients with heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF).</p> <p>2. Methodik Population: patients with AF at baseline and HF with reduced systolic left ventricular ejection fraction (LVEF) <40%</p> <p>Intervention: Betablocker (Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol und Nebivolol)</p> <p>Komparator: Patienten mit HF und AF ohne Betablockerbehandlung</p> <p>Endpunkt: Mortalität und Hospitalisierung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): keine Angabe</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=8.680, davon 1.677 mit Vorhofflimmern)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the individual studies was assessed by 11 factors: 1) sufficiently specified inclusion and exclusion criteria; 2) sufficient explanation of sample selection; 3) specification of</p>

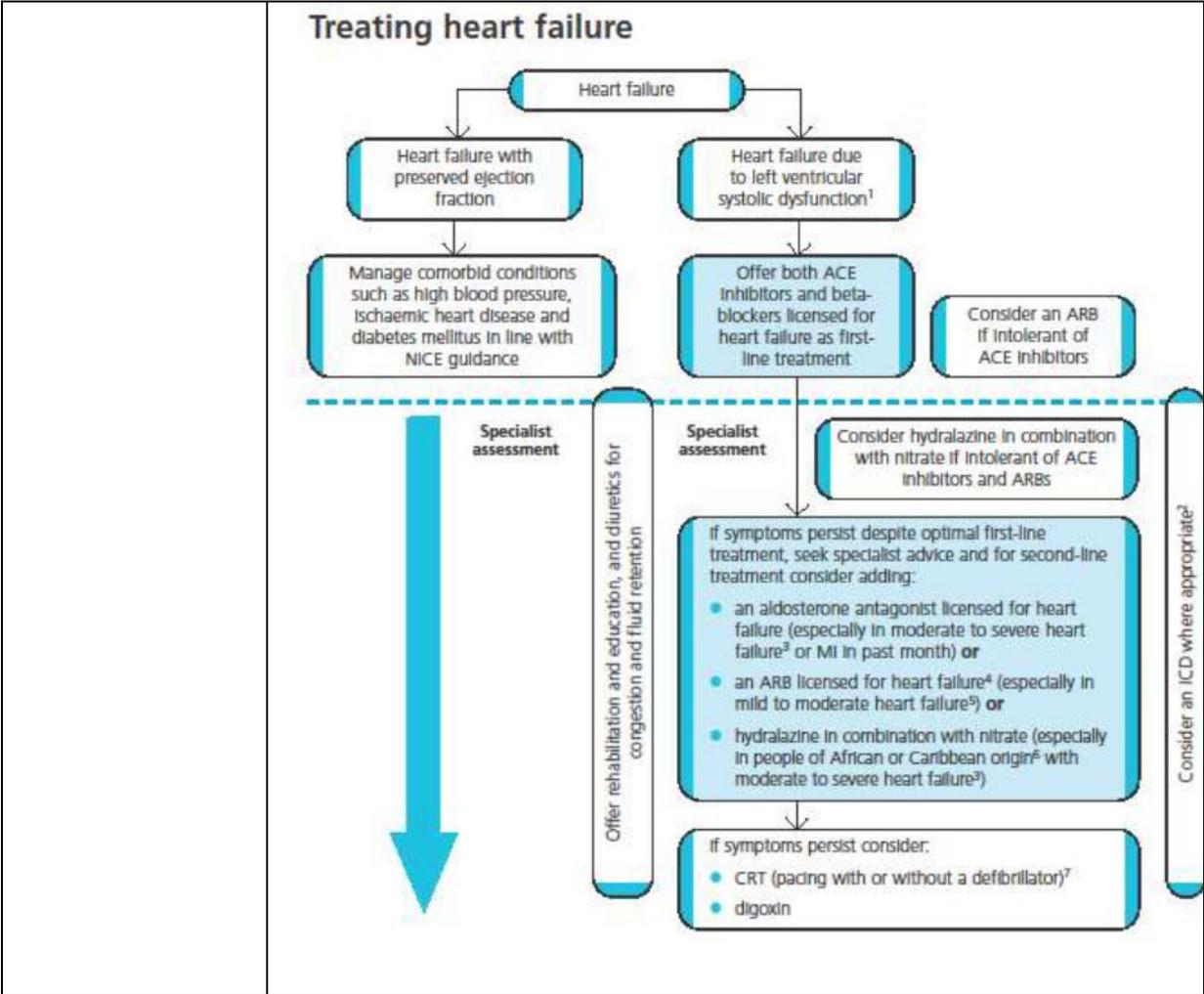
	<p>clinical and demographic variables; 4) representation of the study sample for the mentioned patient population; 5) specification of outcome measures; 6) definition of AF; 7) assessment of the dose-response relationship between beta-blocker therapy and outcome; 8) adjustment for possible confounders in the analysis; 9) reporting of rates of patients lost to follow-up; 10) study design; and 11) duration of follow-up.</p> <p>Grading was as follows: good quality included 8 to 11 criteria, fair quality included 5 to 7 criteria, and poor quality included <5 criteria.</p> <p>Study quality was scored as “good” for all but one, the US Carvedilol-study, which was scored as “fair”.</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>In AF patients, betablockade did not reduce mortality (OR: 0,86; 95% KI 0,66 – 1,13; p= 0,28), while in sinus rhythm patients, there was a significant reduction (OR: 0,63; 95% KI 0,54 – 0,73; p < 0.0001). Interaction analysis showed significant interaction of the effects of beta-blocker therapy in AF versus that in sinus rhythm (p= 0,048). By meta-regression analysis, we did not find confounding by all relevant covariates. Betablocker therapy was not associated with a reduction in HF hospitalizations in AF (OR: 1,11; 95% KI 0,85 – 1,47; p= 0,44), in contrast to sinus rhythm (OR: 0,58; 95% KI 0,49 – 0,68; p < 0.0001). There was a significant interaction of the effects of beta-blocker therapy in AF versus that in sinus rhythm (p < 0,001).</p>
	<p>4. Anmerkungen / Fazit der Autoren</p> <p>Our findings suggest that the effect of beta-blockers on outcome in HF patients with reduced systolic LVEF who have AF is less than in those who have sinus rhythm.</p> <p>5. Anmerkungen FBMed</p> <p>Die Studien mit Patienten mit Sinusrhythmus wiesen eine Heterogenität von I²=55% auf für den Endpunkt „all-cause mortality“ (das I² für die Studien zu AF lag bei 0%). Beim Endpunkt „hospitalization risk“ verhielt es sich bezüglich der Heterogenität umgekehrt: in der AF-Gruppe lag diese bei I²=59% und in der Sinusrhythmus-Gruppe bei I²=5%.</p>
<p>Chatterjee et al., 2013. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. [4]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To clarify whether any particular β blocker is superior in patients with heart failure and reduced ejection fraction or whether the benefits of these agents are mainly due to a class effect.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with heart failure and reduced ejection fraction</p> <p>Intervention: Betablocker (Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol, Bucindolol und Nebivolol)</p> <p>Komparator: Placebo, Enalapril [in 2 Studien], Metoprolol [in 1 Studie])</p>

	<p>Endpunkt: Mortalität</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=23.122)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of Bias Tool der Cochrane Collaboration. Allen Studien wurde ein geringes Biasrisiko attestiert.</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>As expected, in the overall analysis, β blockers provided credible mortality benefits in comparison with placebo or standard treatment after a median of 12 months (OR: 0,69; 95% KI 0,56 – 0,80). However, no obvious differences were found when comparing the different β blockers head to head for the risk of death, sudden cardiac death, death due to pump failure, or drug discontinuation. Accordingly, improvements in left ventricular ejection fraction were also similar irrespective of the individual study drug.</p>
	<p>4. Anmerkungen / Fazit der Autoren</p> <p>The benefits of β-blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction seem to be mainly due to a class effect, as no statistical evidence from current trials supports the superiority of any single agent over the others.</p>

Leitlinien

<p>NICE, 2010</p> <p>Chronic heart failure [11]</p>	<p>NICE Leitlinie</p> <p>Update mit neuen Empfehlungen aus 2010</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Empfehlungen der NICE Guidance aus 2003. Das National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (gegründet 2009) identifizierte Bereiche dieser Leitlinie, für die ein Update notwendig war.</p> <p>For intervention studies, randomised controlled trials (RCTs) were the preferred sources of evidence. Cohort studies and lower levels of evidence were only considered if RCTs data was not available.</p> <p>Die Evidenz hinter den Empfehlungen wurde mit GRADE evaluiert.</p> <p>Suchzeitraum bis Oktober 2009</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Die folgenden Empfehlungen sind sämtlich aus 2010, bis auf die Empfehlungen zu Diuretika, die aus 2003 übernommen wurden.</p> <p>Empfehlung 1 Offer both angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers licensed for heart failure to all patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Use clinical judgement when deciding which drug to start first.</p> <p>Empfehlung 2: ACE-Inhibitor Start ACE inhibitor therapy at a low dose and titrate upwards at short intervals (for example, every 2 weeks) until the optimal tolerated or target dose is achieved. Measure serum urea, creatinine, electrolytes and eGFR at initiation of an ACE inhibitor and after each dose increment.</p> <p>Empfehlung 3: Betablocker Offer beta-blockers licensed for heart failure to all patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • older adults and • patients with: <ul style="list-style-type: none"> – peripheral vascular disease – erectile dysfunction – diabetes mellitus – interstitial pulmonary disease and

	<p>– chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without reversibility. I</p> <p>Introduce beta-blockers in a „start low, go slow“ manner, and assess heart rate, bloodpressure, and clinical status after each titration.</p> <p>Switch stable patients who are already taking a beta-blocker for a comorbidity (for example, angina or hypertension), and who develop heart failure due to left ventricular systolic dysfunction, to a beta-blocker licensed for heart failure.</p> <p>Empfehlung 4: Hydralazin (alternative first-line-treatment)</p> <p>Seek specialist advice and consider hydralazine in combination with nitrate for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction who are intolerant of ACE inhibitors and ARBs.</p> <p>Empfehlung 5: Angiotensin II Rezeptor Antagonisten (alternative first-line-treatment)</p> <p>Consider an ARB licensed for heart failure as an alternative to an ACE inhibitor for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction who have intolerable side effects with ACE inhibitors. Monitor serum urea, electrolytes, creatinine and eGFR for signs of renal impairment or hyperkalaemia in patients with heart failure who are taking an ARB</p> <p>Empfehlung 6: Digoxin Digoxin is recommended for: worsening or severe heart failure due to left ventricular systolic dysfunction despite first- and second-line treatment for heart failure.</p> <p>Empfehlung 7: Diuretika Diuretics should be routinely used for the relief of congestive symptoms and fluid retention in patients with heart failure, and titrated (up and down) according to need following the initiation of subsequent heart failure therapies.</p>
--	--



NVL 2013:
Nationale Versorgungsleitlinie (NVL):
Chronische KHK [3]

Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)

Methodik (S3-Leitlinie)

Grundlage der Leitlinie: Adaptation von Quellleitlinien aus systematischer Leitlinienrecherche und Aktualisierungsrecherchen, systematische Auswahl und Bewertung der Literatur, formale Konsensusprozesse zur Formulierung und Verabschiedung der Empfehlungen.

Ergänzende systematische Recherchen nach anderen Quellen aufbereiteter Evidenz (z. B. HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten) und Primärstudien erfolgten für Fragestellungen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden sowie zur Aktualisierung. Detaillierte Angaben sind in den zitierten Leitlinienreports zu finden.

Adäquate Angabe und Verknüpfung zur Empfehlungsstärke und dem zugrundeliegendem Evidenzlevel (siehe unten)

Angaben zur Recherche aus dem Leitlinienreport der Herzinsuffizienz:

Ausgangspunkt der Leitlinienrecherche bildete die im September 2006 fertiggestellte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), da sie bereits eine umfangreiche systematische Leitlinien-Recherche (Recherchedatum 11.3.2004) enthält. Von den Ergebnissen dieser Recherche ausgehend wurde nach aktuellen oder aktualisierten Versionen der dort identifizierten Leitlinien systematisch gesucht. Falls erforderlich, wurde zusätzliche Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen

Recherchezeitraum: 2007/2008

LoE

Tabelle 1: Evidenzgraduierung der NVL Chronische KHK nach SIGN

Grad	Beschreibung Evidenzgraduierung	Beschreibung Evidenzgraduierung (seit 15.04.2013)
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)	
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)	Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist	
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist	
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist	
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien	
4	Expertenmeinung	

GoR

Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	Soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	Sollte (nicht)	↑ (↓)
0	Offen	kann	↔

Sonstige methodische Hinweise

Gültigkeit des Leitlinienreports zur Herzinsuffizienz ist abgelaufen.

	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Empfehlung 1</p> <p>Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat). Starke Empfehlung (Grad A)</p>
<p>McKelvie, 2012</p> <p>Canadian Cardiovascular Society (CCS)</p> <p>[10]</p> <p>The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure</p>	<p>The 2012 CCS HF Consensus Update objectives are to provide an overall review of HF management and recommendations. The Guidelines deal with the areas of (1) acute HF (AHF) and (2) chronic stable HF.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>The recommendations follow the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).</p> <p>The GRADE system offers 2 grades of recommendations: “Strong” (desirable effects clearly outweigh undesirable effects or clearly do not) and “Weak.” When trade-offs are less certain, either because of low-quality evidence or because evidence suggests desirable and undesirable effects are closely balanced, weak recommendations become mandatory. Also new this year is the inclusion of values and preferences that complement the GRADE system of recommendations.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update: Update der Leitlinie aus 2006, hier mit dem Fokus auf akute und chronische Herzinsuffizienz – Suchzeitraum und Angaben zur Recherche unbekannt – Evidenzgrundlage ist im Fließtext verknüpft und transparent dargestellt. <p>To ensure high quality and transparency, the CCS has adopted the GRADE Scale for rating the strength of recommendations and the quality of evidence.</p> <p>ALL recommendations will begin with we recommend (where strength and quality are strong) and we suggest (where strength and quality of evidence is not strong).</p> <p>For strength of recommendations, we will use strong and conditional as qualifiers.</p> <p>For quality of evidence, we will use the words very low, low, moderate, or high.</p>

Empfehlungen

Heart failure with preserved ejection fraction

Empfehlung 1

We recommend systolic/diastolic hypertension be controlled according to the hypertension guidelines to prevent and treat HF-PEF (Strong Recommendation, High- Quality Evidence).

Empfehlung 2

We recommend diuretics be used to control symptoms from pulmonary congestion and peripheral edema (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

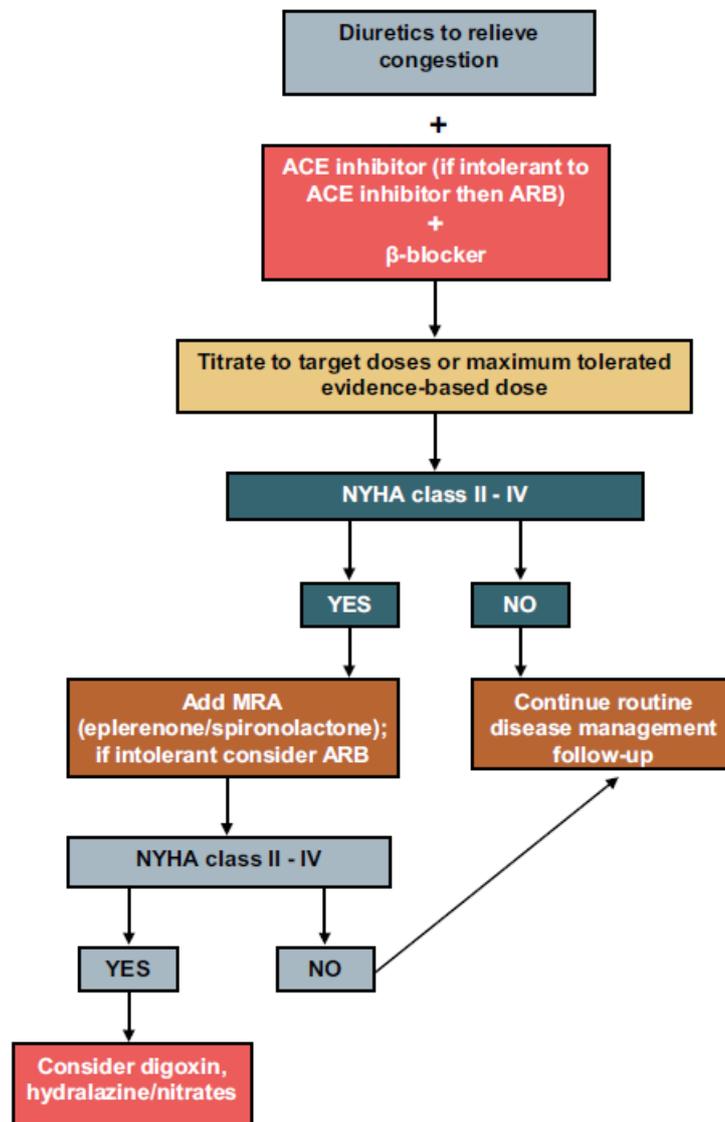


Figure 2. Pharmacologic management options for symptomatic heart failure with reduced ejection fraction ($\leq 40\%$). ARB, angiotensin receptor blocker; ACE, angiotensin-converting enzyme; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association.

Heart failure with reduced ejection fraction

ACE inhibitor

Empfehlung 1.

We recommend an ACE inhibitor be used in all patients as soon as safely possible after a MI and be continued indefinitely if EF < 40% or if HF complicates a MI (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

Empfehlung 2.

We recommend ACE inhibitors be used in all asymptomatic patients with an EF < 35% (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

Empfehlung 3

We recommend ACE inhibitors be used in all symptomatic HF patients and EF < 40%. (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

ARB

Empfehlung 1

We recommend an ARB be used in patients who cannot tolerate an ACE inhibitor (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

Empfehlung 2

We recommend an ARB be added to an ACE inhibitor for patients with NYHA class II-IVHF and EF < 40% deemed at increased risk of HF events despite optimal treatment with an ACE inhibitor and -blocker as tolerated (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

Empfehlung 3

We recommend an ARB be considered instead of an ACE inhibitor for patients with acute MI with HF or an EF < 40% who cannot tolerate an ACE inhibitor (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

Empfehlung 4

We recommend ARBs be considered as adjunctive therapy to ACE inhibitors when -blockers are either contraindicated or not tolerated after careful attempts at initiation (Weak Recommendation, Low-Quality Evidence).

Empfehlung 5

We recommend routine combination of an ACE inhibitor, ARB, and MRA not be used for patients with current or previous symptoms of HF and REF (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).

MRA

Empfehlung 1

We recommend an MRA such as eplerenone be considered for patients > 55 years with mild to moderate HF during standard HF treatments with EF \leq 30% (or \leq 35% if QRS duration > 130 ms) and recent (6 months) hospitalization for CV disease or with elevated BNP or NT-proBNP levels (Strong Recommendation, High- Quality Evidence).

Empfehlung 2

We recommend an MRA such as eplerenone be considered in patients after an MI with EF \leq 30% and HF or EF \leq 30% alone in the presence of diabetes (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

Empfehlung 3

We recommend an MRA such as spironolactone be considered for patients with an EF <30% and severe chronic HF (NYHA IIIB-IV) despite optimization of other recommended treatments (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

(Values and preferences. The above recommendations place a high value on an understanding that among a given drug class, only drugs proven to be beneficial in large trials can be used because their effective target doses capable of modifying clinical outcome are known, and less value on individual response. If a drug with proven mortality or morbidity benefits is not tolerated by the patient, other concomitant drugs with less proven benefit can be carefully re-evaluated to determine whether their dose can be reduced or the drug discontinued to allow for better tolerance of the drug with proven benefit. These values and preferences also apply to the recommendations of other classes of drugs discussed below. Furthermore, because there are still no data on outcome-modifying pharmacologic treatment in HF-PEF, the above recommendations apply predominantly to patients with HF-REF.)

β -Blocker

Empfehlung 1.

We recommend all HF patients with an EF \leq 40% receive a β -blocker proven to be beneficial in clinical trials (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

Empfehlung 2.

We recommend NYHA class IV patients be stabilized before initiation of a β -blocker (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).

Empfehlung 3.

We recommend therapy be initiated at a low dose and titrated to the target dose used in large trials or the maximum tolerated dose if less than the target dose (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

Empfehlung 4.

We recommend a β -blocker not be generally introduced to patients with symptomatic hypotension despite adjustment of other therapies, patients with severe reactive airways disease, symptomatic bradycardia, or with significant atrioventricular block without a permanent pacemaker; stable chronic obstructive pulmonary disease is not a contraindication for use of β -blockade (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

(Values and preferences. These recommendations place a very high value on the understanding that only β -blockers that have been shown to improve clinical outcomes should be used.)

Diuretics

Empfehlung 1

We recommend a loop diuretic, such as furosemide, for most patients with HF and congestive symptoms. When acute congestion is cleared, the lowest dose should be used that is compatible with stable signs and symptoms (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).

Empfehlung 2

We recommend that for patients with persistent volume overload despite optimal medical therapy and increases in loop diuretics, cautious addition of a second diuretic (a thiazide or low dose metolazone) may be considered as long as it is possible to closely monitor morning weight, renal function, and serum potassium (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

(Values and preferences. These recommendations place a high value on the understanding that diuretics have not been shown to improve survival like the ACE inhibitors and β -blockers but are frequently required to relieve congestion.)

Digoxin

Empfehlung 1

We recommend digoxin in patients in sinus rhythm who continue to have moderate to severe symptoms, despite optimized HF therapy to relieve symptoms and reduce hospitalizations (Strong Recommendation, Moderate- Quality Evidence).

	<p>Empfehlung 2</p> <p>We recommend digoxin in patients with chronic atrial fibrillation (AF) and poor control of ventricular rate despite optimal -blocker therapy, or when -blockers cannot be used (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).</p> <p>(Values and preferences. These recommendations place a high value on the understanding that the use of cardiac glycosides in chronic HF remains controversial. Digoxin can cause atrial and ventricular arrhythmias particularly in the presence of hypokalemia. Not all glycosides and not all preparations have been studied in terms of efficacy and safety.)</p> <p>Isosorbide dinitrate and hydralazine</p> <p>Empfehlung 1</p> <p>We recommend the combination of isosorbide dinitrate and hydralazine be considered in addition to standard therapy for black Canadians with HF-REF (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence) and may be considered for others including non-black HF patients unable to tolerate an ACE inhibitor or ARB because of intolerance, hyperkalemia, or renal dysfunction (Strong Recommendation, Low-Quality Evidence).</p> <p>(Values and preferences. Adverse effects such as headache, nausea, dizziness, and hypotension are common and frequently require a reduction in dose or discontinuation.)</p>
<p>Yancy CW, 2013 American College of Cardiology Foundation (ACCF) American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (AHA) [14]</p> <p>2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure</p>	<p>This guideline covers multiple management issues for the adult patient with HF.</p> <p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> – Suchzeitraum <p>An extensive evidence review was conducted through October 2011 and includes selected other references through April 2013. Searches were extended to studies, reviews, and other evidence conducted in human subjects and that were published in English from PubMed, EMBASE, Cochrane, Agency for Healthcare Research and Quality Reports, and other selected databases relevant to this guideline.</p> <p>Empfehlungen sind direkt mit Angaben zur Qualität der Evidenz und mit Literaturstellen verknüpft.</p> <p>LoE und GoR siehe Anhang Tab. 1</p> <p>Empfehlungen</p>

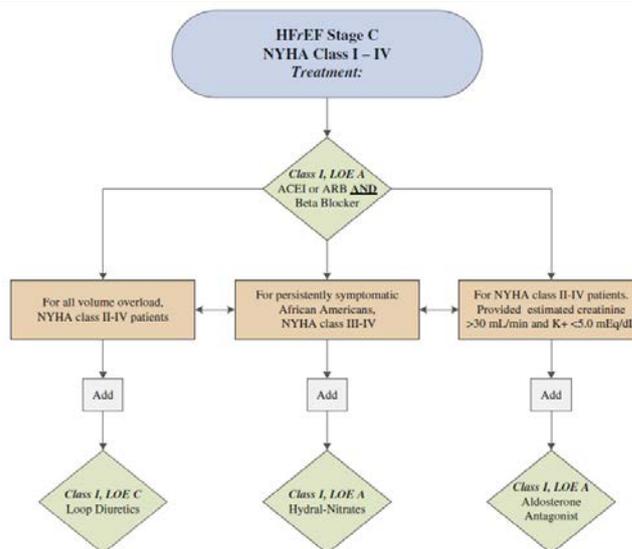


Figure 1. Stage C HF/EF: evidence-based, guideline-directed medical therapy. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; HF/EF, heart failure with reduced ejection fraction; Hydral-Nitrates, hydralazine and isosorbide dinitrate; LOE, Level of Evidence; and NYHA, New York Heart Association.

Für die Beschreibung Class I – Class III siehe Anhang Tab. 1

Diuretics

Empfehlung 1

Class I: Diuretics are recommended in patients with HF/EF who have evidence of fluid retention, unless contraindicated, to improve symptoms. (Level of Evidence: C)

Ohne Angabe des LoE machen die Autoren folgenden Hinweis: Diuretics should generally be combined with an ACE inhibitor, beta blocker, and aldosterone antagonist.

ACE inhibitor

Empfehlung 1

Class 1: ACE inhibitors are recommended in patients with HF/EF and current or prior symptoms, unless contraindicated, to reduce morbidity and mortality. (Level of Evidence: A)

ARB

Empfehlung 1

Class I: ARBs are recommended in patients with HF/EF with current or prior symptoms who are ACE inhibitor intolerant, unless contraindicated, to reduce morbidity and mortality. (Level of Evidence: A)

Empfehlung 2

Class IIa: ARBs are reasonable to reduce morbidity and mortality as alternatives to ACE inhibitors as first-line therapy for patients with HF/EF, especially for patients already taking ARBs for other

indications, unless contraindicated. (Level of Evidence: A)

Empfehlung 3

Class IIb: Addition of an ARB may be considered in persistently symptomatic patients with HFrEF who are already being treated with an ACE inhibitor and a beta blocker in whom an aldosterone antagonist is not indicated or tolerated. (Level of Evidence: A)

Empfehlung 4

Class III, Harm: Routine combined use of an ACE inhibitor, ARB, and aldosterone antagonist is potentially harmful for patients with HFrEF. (Level of Evidence: C)

β-Blocker

Empfehlung 1

Class I: Use of 1 of the 3 beta blockers proven to reduce mortality (e.g., bisoprolol, carvedilol, and sustained-release metoprolol succinate) is recommended for all patients with current or prior symptoms of HFrEF, unless contraindicated, to reduce morbidity and mortality. (Level of Evidence: A)

Aldosterone receptor antagonist

Empfehlung 1

Class I: Aldosterone receptor antagonists (or mineralocorticoid receptor antagonists) are recommended in patients with NYHA class II–IV HF and who have LVEF of 35% or less, unless contraindicated, to reduce morbidity and mortality. Patients with NYHA class II HF should have a history of prior cardiovascular hospitalization or elevated plasma natriuretic peptide levels to be considered for aldosterone receptor antagonists. Creatinine should be 2.5 mg/dL or less in men or 2.0 mg/dL or less in women (or estimated glomerular filtration rate >30 mL/min/1.73 m²), and potassium should be less than 5.0 mEq/L. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing should be performed at initiation and closely followed thereafter to minimize risk of hyperkalemia and renal insufficiency. (Level of Evidence: A)

Empfehlung 2

Aldosterone receptor antagonists are recommended to reduce morbidity and mortality following an acute MI in patients who have LVEF of 40% or less who develop symptoms of HF or who have a history of diabetes mellitus, unless contraindicated (446). (Level of Evidence: B)

Empfehlung 3

Class III, Harm: Inappropriate use of aldosterone receptor antagonists is potentially harmful because of life-threatening hyperkalemia or renal insufficiency when serum creatinine is greater than 2.5 mg/dL in men or greater than 2.0 mg/dL in women (or estimated glomerular filtration

rate <30 mL/min/1.73m²), and/or potassium greater than 5.0 mEq/L. (Level of Evidence: B)

Isosorbide dinitrate and hydralazine

Empfehlung 1

Class IIa: A combination of hydralazine and isosorbide dinitrate can be useful to reduce morbidity or mortality in patients with current or prior symptomatic HF/EF who cannot be given an ACE inhibitor or ARB because of drug intolerance, hypotension, or renal insufficiency, unless contraindicated. (Level of Evidence: B)

Digoxin

Empfehlung 1

Class I: Digoxin can be beneficial in patients with HF/EF, unless contraindicated, to decrease hospitalizations for HF. (Level of Evidence: B)

Recommendations	COR	LOE
Diuretics		
Diuretics are recommended in patients with HF/EF with fluid retention	I	C
ACE inhibitors		
ACE inhibitors are recommended for all patients with HF/EF	I	A
ARBs		
ARBs are recommended in patients with HF/EF who are ACE inhibitor intolerant	I	A
ARBs are reasonable as alternatives to ACE inhibitors as first-line therapy in HF/EF	IIa	A
Addition of an ARB may be considered in persistently symptomatic patients with HF/EF on GDMT	IIb	A
Routine <i>combined</i> use of an ACE inhibitor, ARB, and aldosterone antagonist is potentially harmful	III: Harm	C
Beta blockers		
Use of 1 of the 3 beta blockers proven to reduce mortality is recommended for all stable patients	I	A
Aldosterone receptor antagonists		
Aldosterone receptor antagonists are recommended in patients with NYHA class II–IV who have LVEF ≤35%	I	A
Aldosterone receptor antagonists are recommended in patients following an acute MI who have LVEF ≤40% with symptoms of HF or DM	I	B
Inappropriate use of aldosterone receptor antagonists may be harmful	III: Harm	B
Hydralazine and isosorbide dinitrate		
The combination of hydralazine and isosorbide dinitrate is recommended for African Americans with NYHA class III–IV HF/EF on GDMT	I	A
A combination of hydralazine and isosorbide dinitrate can be useful in patients with HF/EF who cannot be given ACE inhibitors or ARBs	IIa	B
Digoxin		
Digoxin can be beneficial in patients with HF/EF	IIa	B

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.01.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	Cardiac or Myocardial or heart:ti
3	left next sided:ti or systolic or chronic or congestive:ti
4	failure or decompensation:ti
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	#6 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 09.01.2015

#	Suchfrage
1	"heart failure, systolic/drug therapy"[MeSH Terms]
2	Cardiac[Title/Abstract] OR Myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract]
3	(left[Title/Abstract] AND sided[Title/Abstract]) OR congestive[Title/Abstract] OR systolic[Title/Abstract] OR chronic[Title/Abstract]
4	failure[Title/Abstract] OR decompensation[Title/Abstract]
5	(((((drug[Title/Abstract]) OR drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
6	#2 AND #3 AND #4 AND #5
7	#1 OR #6
8	(((#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))) OR ((#7) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
9	(#8) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/01/09"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.01.2015

#	Suchfrage
1	"Heart Failure"[Mesh Terms]
2	Cardiac[Title/Abstract] OR Myocardial[Title/Abstract] OR heart[Title/Abstract]
3	(left[Title/Abstract] AND sided[Title/Abstract]) OR congestive[Title/Abstract] OR systolic[Title/Abstract] OR chronic[Title/Abstract]
4	failure[Title/Abstract] OR decompensation[Title/Abstract]
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference,

	NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
8	#6 AND #7
9	(#8) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/01/09"[PDAT])

Literatur:

1. **Agarwal V, Briasoulis A, Messerli FH.** Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Reviews* 2013; 18 (4): 429-37.
2. **Bangalore S, Kumar S, Messerli FH.** When conventional heart failure therapy is not enough: angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor, or aldosterone antagonist? *Congest Heart Fail* 2013; 19 (3): 107-15.
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK (3. Aufl., Vers.1). Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2014; (AWMF-Registernr. nvl/004).http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2014-12.pdf, Zugriff am 06.01.2015.
4. **Chatterjee S, Biondi ZG, Abbate A, D'Ascenzo F, Casagno D, Tassell B, Mukherjee D, Lichstein E.** Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346 (4): f55.
5. **Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ.** Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2 (CD003838).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK). Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 5 der Siebenten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (7. RSA-ÄndV) vom 28. April 2003 und der Neunten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (9. RSA-ÄndV) vom 18. Februar 2004. Berlin (GER): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-631/2008-06-20_DMP_KHK_Aktualisierung.pdf, Zugriff am 06.01.2015.
7. **Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM.** Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (4): (CD003040.pub2).
8. **Hood J, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray John JV.** Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (4): (CD002901.pub3).
9. **Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH.** Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346 (4): f360.
10. **McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, Nigam A, O'Meara E, Rajda M, Steinhart B, Swiggum E, Le VV, Zieroth S, Arnold JM, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc MH, Liu P, Rao V, Ross HJ, Sussex B.** The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2013; 29 (2): 168-81.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care (CG108).

London (UK): NICE 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108/evidence/cg108-chronic-heart-failure-full-guideline3>, Zugriff am 05.01.2015.

12. **Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJ, van Veldhuisen DJ.** Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (1): 21-8.
13. **Singh M, Shah T, Adigopula S, Khosla S, Arora R, Jawad E.** Safety and efficacy of rennin-angiotensin system inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health* 2011; 3 (4): 295-310.
14. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16): e147-e239. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1695825>, Zugriff am 06.01.2015.

Anhang:

Tabelle 1: Aus Yancy CW, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, Klassifikation der Empfehlungen und Level of Evidence¹

		SIZE OF TREATMENT EFFECT				
		CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> <i>Additional studies with focused objectives needed</i> IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> <i>Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful</i> Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>No Benefit</i> or CLASS III <i>Harm</i>	
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard of care 	
Suggested phrases for writing recommendations		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/ administered/ other is not useful/ beneficial/ effective	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/ administered/ other
Comparative effectiveness phrases [†]		treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B			

A recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in the guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although randomized trials are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

*Data available from clinical trials or registries about the usefulness/efficacy in different subpopulations, such as sex, age, history of diabetes, history of prior myocardial infarction, history of heart failure, and prior aspirin use.

†For comparative effectiveness recommendations (Class I and IIa; Level of Evidence A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

Tabelle 2: Aus Yancy CW, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, Vergleich der Klassifikationen der Herzinsuffizienz: ACCF/AHA Stages vs. NYHA Functional Classification

ACCF/AHA Stages of HF (38)		NYHA Functional Classification (46)	
A	At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF	None	
B	Structural heart disease but without signs or symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
C	Structural heart disease with prior or current symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
		II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in symptoms of HF.
		III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes symptoms of HF.
D	Refractory HF requiring specialized interventions	IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.
		IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.

ACCF indicates American College of Cardiology Foundation; AHA, American Heart Association; HF, heart failure; and NYHA, New York Heart Association.