

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff 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 Zusammen-

hang mit dem eingenommenen Arzneimittel stehend ansieht. Auch bei diesem Vorgehen zeigt sich analog zu den Dossieranalysen ein Vorteil von Entresto<sup>®</sup> gegenüber Enalapril. In der Gesamtschau der Verträglichkeitsendpunkte ergibt sich daher aus unserer Sicht ein Vorteil von Entresto<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. So konnte anhand des krankheitsspezifischen Kansas-City-Fragebogens nachgewiesen werden, dass die im zeitlichen Verlauf zu erwartende Verschlechterung der Lebensqualität besser durch Entresto<sup>®</sup> als durch Enalapril aufgehalten werden konnte. Zudem zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität unter Entresto<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> im Vergleich zu Enalapril vorgelegt werden konnte. Entresto<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 herausgerechnet 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 rauszufliegen, dass es aber durchaus ähnliche Patienten gibt, die es eben durch den Run-in in die doppelblinde Phase schaffen. Insofern ist die Grundannahme dieses Verfahren, 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<sup>®</sup> 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 Effekturnkehr 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 gescreeenten 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 gescreeenten, 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 Detaildiskussion, möchte aber sagen, dass mich diese Detaildiskussion 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

durchbringen 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 Eyding.

**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 vorselektierte Subgruppen, einmal die  $\leq 65$  Jahre und die  $\leq 75$  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 präselektierte 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 Subgruppenanalysentabelle 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<sup>®</sup> 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 rekommen 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> vs. Enalapril signifikant weniger Patienten mit einer NYHA III, die sich quasi im Zeitlauf der Studie verschlechtern 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<sup>®</sup> 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 mortalitäts-senkenden 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<sup>®</sup> 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 –, so dass 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 ausgeschieden sind, weil sie schon in der Enalapril-Phase rausgefliegen 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 Nebenwirkungsrate 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 Effekturnkehr, 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, konserva-

tiv 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 alle Patienten, bei denen man relativ häufig eine Hypercholesterinämie findet. Nun lese ich in Ihrer Fachinformation, dass Statine nur mit Vorsicht 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 Statinnebenwirkungen 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 Mortalitätsenkung 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 Patienten 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 Gesamtmortalität 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 Grup-

pe 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<sup>®</sup>, 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 dazuzunehmen. 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 dekompensieren sie das erste Mal, und jede Dekompensation triggert für sich die nächste Dekompensation. Sicherlich 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