



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sacubitril/Valsartan (D-940)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Oktober 2023  
von 10:00 Uhr bis 10:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Hentschke

Herr Dr. Klebs

Herr Dr. Wasmuth

Herr Dr. Riemer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Knerr-Rupp

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Lucas

Herr Steubl

Angemeldete Teilnehmende der **Firma Proveca GmbH:**

Herr Dr. Schlüter

Frau Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende der **Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA:**

Frau Treffler

Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmender des **Lungenzentrums Ulm:**

Herr Wöhrle

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Sacubitril/Valsartan, neues Anwendungsgebiet, Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion ab einem Alter von einem Jahr. Als Basis der heutigen mündlichen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. September 2023 und die hierzu eingegangenen Stellungnahmen zum einen von Novartis Pharma als pharmazeutischem Unternehmer, der diesen Wirkstoff in den Verkehr gebracht hat, dann von Novo Nordisk Pharma GmbH, von Boehringer Ingelheim, von Bristol-Myers Squibb und von Proveca Pharma Ltd. sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH müssten anwesend sein Herr Hentschke, Herr Dr. Klebs, Herr Dr. Wasmuth und Herr Dr. Riemer, für Novo Nordisk Pharma GmbH Frau Dr. Knerr-Rupp, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Lucas und Herr Steubl, für Proveca GmbH Herr Dr. Schlüter und Frau Dr. Müller, für Bristol-Myers Squibb Frau Treffler und Frau Dr. Hoppe sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Novartis?

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Das würde ich übernehmen, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Wasmuth. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zuerst ganz herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich möchte kurz unser heutiges Team vorstellen: ganz rechts Herr Uwe Riemer aus der Medizin, zu meiner Linken Herr Hentschke aus der Statistik, für Fragen zum Dossier Herr Klebs an meiner rechten Seite, und mein Name ist Timo Wasmuth. Ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers verantwortlich.

Heute geht es, Sie haben es schon gesagt, um Sacubitril-Valsartan. Der Handelsname ist Entresto, und Entresto ist schon seit 2015 zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen zugelassen und hat dort einen Zusatznutzen erhalten. Seit Mai 2023 ist Entresto nun zusätzlich für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz zugelassen, und das in einer kindgerechten Formulierung. Die genaue Indikation ist die chronische symptomatische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern ab einem Jahr. Diese Kinder sind sehr schwer krank. Häufig haben sie die Herzinsuffizienz wegen angeborener Herzfehler. Das Herz ist also zu schwach, um ausreichend Blut in den Körper zu pumpen. Das heißt, wichtige Organe, Muskeln, andere Gewebe können nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Oft müssen diese Kinder langfristig behandelt werden.

Bis vor kurzem gab es noch kein Arzneimittel, das speziell für diese Kinder zugelassen war. Das bedeutet – und Sie kennen das von anderen Indikationen in der Pädiatrie –, die Behandlung musste häufig Off-Label erfolgen. Die Annahmen zur Wirksamkeit wurden aus Studien mit erwachsenen Patienten extrapoliert. Das heißt, die Evidenzlage und die Optionen für diese kleine Patientenpopulation waren sehr eingeschränkt.

Ich möchte heute gerne drei Punkte ansprechen. Zunächst: Was zeichnet unsere Zulassungsstudie, die PANORAMA-HF-Studie aus? Zu welchen Ergebnissen führte die Studie? Drittens: Welchen Mehrwert und welchen Nutzen haben die neu zugelassenen Entresto-Kapseln für die Kinder? Zum ersten Punkt, die PANORAMA-HF-Studie:

Das ist die größte Studie bei Kindern mit Herzinsuffizienz. Wir haben hier umfassende Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten geschaffen. Die Studie ist prospektiv, randomisiert, aktiv kontrolliert. Es wurden 375 Kinder über 52 Wochen beobachtet. Auf dieser Studie beruht die Zulassung von Entresto, und wir haben hier Entresto direkt mit Enalapril verglichen.

Zum zweiten Punkt, zu den Ergebnissen dieser Studie: Sowohl Entresto als auch Enalapril sind wirksame Behandlungen der Herzinsuffizienz bei Kindern. Das sieht man in den Studiendaten. Wir sehen zudem ein gutes Sicherheitsprofil von Entresto. Einerseits hat deshalb die EMA aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses Entresto für Kinder mit Herzinsuffizienz zugelassen, andererseits hat das IQWiG einen signifikanten Vorteil von Entresto beschrieben. Den Vorteil sah das IQWiG darin, dass schwerwiegende UE für das Nervensystem seltener auftraten. Aus Sicht von Novartis kann aus diesen festgestellten signifikanten Unterschieden ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen für Entresto gegenüber Enalapril abgeleitet werden.

Zum dritten Punkt, zum Mehrwert der neu zugelassenen Entresto-Kapseln speziell für die Kinder: Wir haben für Entresto zwei Darreichungsformen: für ältere Kinder eine Tablette, und speziell für kleine Kinder haben wir Kapseln entwickelt. Aus diesen Kapseln kann ein Granulat entnommen und auf weiche Nahrung gestreut werden. Damit ist die Einnahme für kleine Kinder sehr einfach. Wir haben auch die gewichtsabhängige Dosierung speziell an einer pädiatrischen Population geprüft. Die EMA hat deshalb die neue Darreichungsform speziell für Kinder ab einem Jahr, also auch für sehr kleine Kinder, zugelassen. Damit steht mit Entresto eine zugelassene Behandlungsoption für diese schwerkranken Kinder zur Verfügung.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Die Zulassungsstudie, die PANORAMA-HF-Studie, ist die bisher größte, prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie bei Kindern mit Herzinsuffizienz. Es handelt sich um ein Krankheitsbild mit einem hohen Leidensdruck für die Kinder. Sie bekommen zu wenig Sauerstoff, sie haben Atemnot und sind schon bei wenig Bewegung überfordert. Dadurch werden sie schnell müde, sind oft bettlägerig, haben Entwicklungsstörungen bis hin zu einer erhöhten Mortalität. Wir haben hier neue Evidenz geschaffen. Entresto ist eine wirksame und sichere Therapieoption mit einer altersgerechten, gewichtsabhängigen Dosierung und Darreichungsform.

Das IQWiG hat diese Evidenz bewertet und beim Auftreten von SU und SUE für Erkrankungen des Nervensystems einen signifikanten Vorteil von Entresto gegenüber Ende Enalapril beschrieben. Aus unserer Sicht kann deshalb aus diesem signifikanten Unterschied ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen für Entresto gegenüber Enalapril abgeleitet werden. – Vielen Dank, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Wasmuth, für diese Einführung. Ich schaue sofort in die Runde. Fragen? Anmerkungen von den Bänken, von der Patientenvertretung? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Ja, vielen Dank. – Ich wollte zunächst klarstellen, dass wir in der Dossierbewertung auftragsgemäß gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bewertet, also letztlich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Sacubitril gegenüber Enalapril getroffen haben. Wir haben die Studie auftragsgemäß bewertet, weil das der Wunsch des G-BA war, und die Ergebnisse und die signifikanten Effekte auf Endpunktebene dargestellt. Wir haben in diesem Zuge einige Unsicherheiten beschrieben, die jetzt vom

pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme größtenteils adressiert wurden. Das betraf zum Beispiel die Tatsache, dass im Dossier ursprünglich keine Auswertungen zu UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vorlagen. Das haben Sie jetzt adressiert. Vielen Dank dafür.

Sie haben auch Beobachtungsdauern geliefert, die für einige Endpunkte unklar waren. Dennoch ist ein Aspekt für uns weiterhin unklar geblieben, der zwar im Endeffekt nur Relevanz für das Verzerrungspotenzial hat, den ich dennoch noch einmal ansprechen möchte. Es geht darum, wie genau die schweren Herzinsuffizienz-Ereignisse nach Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. Das betrifft insbesondere die drei Komponenten UNOS-Status und Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit und ohne Hospitalisierung. Wir haben verstanden, dass die UE, die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nach Therapieabbruch vollständig nachbeobachtet wurden. Aber für diese drei Komponenten, die die schweren Herzinsuffizienz-Ereignisse abbilden, ist aus unserer Sicht noch unklar, welche Nachbeobachtungen nach Therapieabbruch dort stattgefunden haben, und das hat, wie gesagt, hier eine Konsequenz für das Verzerrungspotenzial. Auch wenn wir dort keine Effekte sehen, wäre das der Punkt, den ich heute gerne noch erfragen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Wer macht das? Herr Wasmuth?

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Das würde Herr Hentschke bei uns übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Hentschke.

**Herr Hentschke (Novartis):** Es ist so, dass das der primäre Endpunkt der Studie ist, und es ist zusätzlich so, dass alle Auswertungen, die da gemacht worden sind, logischerweise in die UE-Bewertung einfließen. Wir müssen die allein deshalb erfassen, weil wir sie in der standardmäßigen UE-Bewertung darstellen müssen, nicht in der, bei der man die Krankheitsereignisse herausrechnet. Das ist eine Sache. Zum Zweiten war es der primäre Endpunkt. Die meisten dieser Dinge waren ereignisbezogen. Das heißt, sie sind auch bis zum Ende der Studie über 52 Wochen nachbeobachtet und selbstverständlich erhoben worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Preukschat, zufrieden oder Nachfrage?

**Frau Preukschat:** In Ordnung, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen bitte. – Keine. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich habe auch nichts. Das, was ich zu den nachgereichten Unterlagen auf dem Zettel hatte, hat Frau Preukschat gerade abgefragt. Dann war es das schon, meine Herren von Novartis. Herr Wasmuth, wollen Sie noch mal drei Takte zusammenfassen? Es gibt nicht viel zusammenzufassen, sondern nur auf das Eingangsstatement Bezug zu nehmen. Dann können wir das schon beenden. Herr Wasmuth?

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Dann möchte ich es auch kurz machen und darauf hinweisen, dass wir speziell für diese pädiatrische Population eine Studie gegenüber Enalapril vorgelegt haben und dass dieses Enalapril derweil noch eine positive Opinion bekommen hat. Frau Preukschat hat kurz angedeutet, dass die Bewertung des IQWiG noch in der alten Situation erfolgt ist, nämlich bevor die positive Opinion vom CHMP veröffentlicht wurde. Die Situation hat sich seitdem geändert. Wenn wir uns Entresto Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril anschauen, dann sehen wir diesen Vorteil für Erkrankungen des Nervensystems, der signifikant ist. Daraus haben wir den Zusatznutzen abgeleitet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bedanke mich ganz herzlich. Wir werden das zu wägen haben, und insbesondere die Frage der zVT ist die spannende Frage. Man braucht kein Rätselrater zu sein, um das am Ende des Tages zu sehen. Damit beende ich diese mündliche Anhörung. Ich bedanke mich bei den Vertretern von Novartis Pharma GmbH, den anderen

pharmazeutischen Unternehmen und bei Herrn Bussilliat, dass Sie teilgenommen haben. Wir machen um 11 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Dankeschön. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:15 Uhr