

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sacubitril/Valsartan (Entresto<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 21.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Mortalität.....	11
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Morbidität .....	12
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	13
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Verträglichkeit .....	15
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 – kombinierte Endpunkte.....	16
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

### **Abbildungsverzeichnis**

Keine Abbildungen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB	Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
bid	bis in die (zweimal täglich)
CCA	Composite Clinical Assessment
CSS	Clinical Summary Score
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	European Society of Cardiology
EQ-5D	EuroQol-5D-Fragebogen
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
NEP	Neprilysin
NP	natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OSS	Overall Summary Score
PGA	Patient Global Assessment
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
RV	Ratenverhältnis
SAF	Safety Analysis Set
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels die Begriffe Entresto<sup>®</sup>, Sacubitril/Valsartan und LCZ696 synonym verwendet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Timo Wasmuth
<b>Position:</b>	Head Health Economics and Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 911 273-12498
<b>Fax:</b>	+49 911 273-15498
<b>E-Mail:</b>	timo.wasmuth@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Wimblehurst Road Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Sacubitril/Valsartan (LCZ696)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Entresto®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C09DX04</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

LCZ696 (Entresto®) verfügt über einen neuartigen Wirkmechanismus, der auf einer simultanen Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des natriuretischen Peptid (NP)-Systems beruht. Die Substanz ist ein supramolekularer Komplex aus den Komponenten Valsartan und Sacubitril. Dabei hemmt der Angiotensin II-Rezeptor Typ 1 (AT1)-Antagonist (ARB) Valsartan das RAAS, während der Neprilysin (NEP)-Hemmer Sacubitril einen Anstieg der NP vermittelt. Durch das neuartige Wirkprinzip der NEP-Hemmung wird das NP-System in seiner Wirkung verstärkt, was zu einer zusätzlichen Vorlastsenkung und zu weiteren RAAS-unabhängigen protektiven Effekten führt.

Derzeit ist kein Wirkstoff mit dem Wirkprinzip der NEP-Hemmung zur Therapie der Herzinsuffizienz in Deutschland zugelassen. Ferner unterscheidet sich LCZ696 von allen bisher zur Therapie der Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion zugelassenen Medikamenten darin, dass es die etablierte Wirkung eines ARB mit dem neuartigen Wirkprinzip der NEP-Hemmung und der damit verbundenen Aktivierung des NP-Systems verknüpft.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	19.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	Enalapril, ein ACE-Hemmer, sofern angezeigt, in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 26. Februar 2015 stattgefunden (Vorgangsnummer 2014-B-133). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt festgelegt: „ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.“

Zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz sind in Deutschland unterschiedliche ACE-Hemmer zugelassen, die entsprechend der Fachinformation ein ähnliches oder auch breiteres Anwendungsgebiet als LCZ696 aufweisen. Dies sind die Wirkstoffe Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril. Nur für Enalapril liegen kontrollierte mortalitätsbezogene Endpunktstudien für die für LCZ696 relevante Patientenpopulation vor. Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Enalapril liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung erfüllt: die PARADIGM-HF-Studie. Insgesamt wurden in dieser Studie 8.442 Patienten randomisiert. Betablocker waren entsprechend Studienprotokoll bei allen Patienten einzusetzen, sofern keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorlag.

Im vorliegenden Dossier wurde daher Enalapril, sofern angezeigt, in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als ZVT gewählt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der PARADIGM-HF-Studie. Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich im Einzelnen folgende Ergebnisse:

#### Nutzenkategorie Mortalität

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Mortalität

PARADIGM-HF (FAS)	LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtmortalität	RR = 0,86 [0,78; 0,94]	< 0,001
	HR = 0,84 [0,76; 0,93]	< 0,001
Kardiovaskuläre Mortalität	RR = 0,81 [0,73; 0,90]	< 0,001
	HR = 0,80 [0,71; 0,89]	< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

LCZ696 zeigt eine signifikante Reduktion der **Gesamtmortalität** gegenüber Enalapril. Ebenso reduziert LCZ696 gegenüber Enalapril signifikant die **kardiovaskuläre Mortalität**. Die in dieser Studie beobachtete Effektgröße der Mortalitätssenkung gegenüber Enalapril zusätzlich zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz ist vergleichbar zu der, die Enalapril selbst gegenüber Placebo gezeigt hat.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie Morbidität

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 mit signifikanten Unterschieden zwischen LCZ696 und Enalapril - Nutzenkategorie Morbidität

PARADIGM-HF (FAS)	LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesamthospitalisierung	RR = 0,91 [0,87; 0,96]	< 0,001
	HR = 0,88 [0,82; 0,94]	< 0,001
	RV jährliche Rate = 0,84 [0,78; 0,91]	< 0,001
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	RR = 0,82 [0,74; 0,91]	< 0,001
	HR = 0,79 [0,71; 0,89]	< 0,001
	RV jährliche Rate = 0,77 [0,67; 0,89]	< 0,001
Veränderung der NYHA-Klasse	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,77 [0,64; 0,92] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,12 [1,01; 1,24]	0,004 0,031
	Studienende Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,87 [0,81; 0,94] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,12 [1,02; 1,23]	< 0,001 0,018
Verschlechterung der NYHA-Klasse: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NYHA: New York Heart Association; RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril); RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)		

Im Vergleich zu Enalapril senkt LCZ696 signifikant das Risiko für eine **Hospitalisierung beliebiger Ursache** sowie für eine **herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung**. Bezieht man nicht nur die erste Hospitalisierung pro Patient ein, sondern alle Hospitalisierungsereignisse (jährliche Hospitalisierungsraten), so tritt die Überlegenheit von LCZ696 noch deutlicher zu Tage.

Des Weiteren beeinflusst LCZ696 im Vergleich zu Enalapril positiv die Krankheitssymptomatik und körperliche Belastbarkeit: Weniger Patienten zeigen eine Verschlechterung der **NYHA-Klasse** im Studienverlauf und gleichzeitig mehr Patienten eine Verbesserung.

Für die Endpunkte nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, nicht-tödlicher Herzstillstand, Neuauftreten von Vorhofflimmern und terminale Niereninsuffizienz lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

PARADIGM-HF (FAS)	LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
EQ-5D VAS	Monat 8: MD = 0,77 [0,06; 1,48] Studienende: MD = 2,53 [1,18; 3,88]	0,034 < 0,001
EQ-5D Utility Index	Monat 8: MD = 0,011 [0,004; 0,018] Studienende: MD = 0,010 [0,003; 0,018]	0,002 0,006
PGA	Monat 8: MD = 0,05 [-0,00; 0,10] Studienende: MD = 0,17 [0,08; 0,25]	0,065 < 0,001
KCCQ CSS	Monat 8: MD = 1,62 [0,60; 2,63] Studienende: MD = 3,04 [1,57; 4,52]	0,002 < 0,001
KCCQ CSS Responderanalyse	Monat 8: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: RR = 0,87 [0,82; 0,93] Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: RR = 1,02 [0,95; 1,09]	< 0,001 0,658
	Studienende: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: RR = 0,90 [0,86; 0,95] Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: RR = 1,05 [0,97; 1,13]	< 0,001 0,222
KCCQ OSS	Monat 8: MD = 1,91 [0,91; 2,91] Studienende: MD = 3,24 [1,80; 4,68]	< 0,001 < 0,001
KCCQ OSS Responderanalyse	Monat 8: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: RR = 0,89 [0,83; 0,95] Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: RR = 1,04 [0,98; 1,12]	< 0,001 0,206
	Studienende: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: RR = 0,89 [0,85; 0,94] Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: RR = 1,11 [1,03; 1,19]	< 0,001 0,005

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Relevante Verschlechterung KCCQ Responderanalyse: Abnahme  $\geq 5$  Punkte  
Relevante Verschlechterung: RR  $< 1$  weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin  
Relevante Verbesserung KCCQ Responderanalyse: Anstieg  $\geq 5$  Punkte  
Relevante Verbesserung: RR  $> 1$  weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin  
bid: bis in die (zweimal täglich); CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen;  
FAS: Full Analysis Set; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall;  
MD: Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; OSS: Overall Summary Score; PGA: Patient Global Assessment  
VAS: Visuelle Analogskala

Die Verbesserung der Lebensqualität unter LCZ696 wird insbesondere durch die zwei aggregierten Scores CSS und OSS des krankheitsspezifischen KCCQ gezeigt. In beiden Scores weisen LCZ696-Patienten im Studienverlauf eine bessere Lebensqualität auf als Enalapril-Patienten. Untersucht man den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (d.h. Abnahme um mindestens 5 Punkte) des CSS und OSS, so ist dieser Anteil unter LCZ696 signifikant geringer als unter der Therapie mit Enalapril.

In Hinblick auf den **EQ-5D** weisen Patienten im Studienverlauf unter LCZ696 konsistent bessere Werte für die Visuelle Analogskala (VAS) und den Utility Index auf. Somit zeigt sich die schon beim KCCQ beobachtete deutlich bessere Lebensqualität von LCZ696-Patienten auch in diesem nicht krankheitsspezifischen Instrument.

Bei dem dritten in der Studie verwendeten Lebensqualitätsinstrument handelt es sich um den Patient Global Assessment (**PGA**). Die globale Beurteilung der Lebensqualität durch den Patienten zeigt, konsistent zum KCCQ und EQ-5D, ebenfalls eine Überlegenheit von LCZ696.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie Verträglichkeit

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Verträglichkeit

PARADIGM-HF (SAF)	LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
UE	RR = 0,98 [0,96; 1,00]	0,075
UE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,98 [0,95; 1,00]	0,058
SUE	RR = 0,91 [0,87; 0,95]	< 0,001
SUE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,86 [0,78; 0,96]	0,004
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	RR = 0,88 [0,78; 0,99]	0,031
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,90 [0,75; 1,08]	0,255
Hypotonie	RR = 1,31 [1,21; 1,43]	< 0,001
Hyperkaliämie	RR = 0,83 [0,74; 0,93]	0,001
Lebertoxizität	RR = 0,75 [0,61; 0,94]	0,011

bid: bis in die (zweimal täglich); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril); SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

**Verträglichkeit allgemein:** Für die UE zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril. Demgegenüber ist das Risiko ein UE zu erleiden, das zum Absetzen der Studienmedikation führt, für LCZ696-Patienten signifikant geringer als für Enalapril-Patienten. Weiterhin weisen Patienten unter der Behandlung mit LCZ696 signifikant weniger SUE auf als unter Enalapril. Diese bessere Verträglichkeit von LCZ696 besteht unabhängig von der Überlegenheit in den Endpunkten Mortalität und Hospitalisierung: Für die SUE zeigt sich auch nach Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen weiterhin eine signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Sowohl für die UE als auch für die UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, bleibt die Effektrichtung bestehen, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wird.

**Relevante Risiken gemäß RMP:** Unter LCZ696 zeigen sich signifikant weniger Hyperkaliämien und Lebertoxizitäten als unter Enalapril. Für die weiteren im RMP aufgeführten relevanten Risiken eingeschränkte Nierenfunktion, Angioödem, embryo-fetale Toxizität / Letalität, Neutropenie, Thrombozytopenie und Veränderung der kognitiven Funktion wurde kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril beobachtet.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Enalapril zeigen sich signifikant weniger Hypotonien als unter LCZ696, allerdings traten unter Enalapril schwerwiegende Hypotonien numerisch häufiger auf als unter LCZ696.

Kombinierte Endpunkte

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 – kombinierte Endpunkte

PARADIGM-HF (FAS)	LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung)	RR = 0,82 [0,76; 0,89]	< 0,001
	HR = 0,80 [0,73; 0,87]	< 0,001
CCA	Monat 8	
	Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,83 [0,75; 0,91]	< 0,001
	Patienten mit Verbesserung: RR = 1,06 [1,00; 1,12]	0,043
	Studienende	
	Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,88 [0,83; 0,94]	< 0,001
	Patienten mit Verbesserung: RR = 1,11 [1,05; 1,18]	< 0,001
Verschlechterung CCA: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung CCA: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich); CCA: Composite Clinical Assessment; FAS: Full Analysis Set HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)		

Für den **primären Endpunkt** der Studie, bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, ist die Ereignisrate der mit LCZ696 behandelten Patienten signifikant geringer als die der mit Enalapril behandelten Patienten. Der primäre Endpunkt der Studie wurde damit erreicht.

Der **CCA** vereint zwei komplementäre Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten (NYHA-Klasse und PGA) in der Beurteilung durch Arzt und Patient. Im Enalapril-Arm verschlechtern sich im Studienverlauf signifikant mehr Patienten als im LCZ696-Arm, während sich gleichzeitig mehr Patienten unter LCZ696 verbessern.

**Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten unter LCZ696 länger überleben, seltener hospitalisiert werden, weniger Krankheitssymptome verspüren, belastbarer sind und eine bessere Lebensqualität aufweisen als unter Enalapril bei einer gleichzeitig besseren**

**Verträglichkeit von LCZ696. Für Enalapril zeigt sich dagegen – außer bei leichten und moderaten Hypotonien – in keinem patientenrelevanten Endpunkt ein Vorteil.**

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte auf Basis einer aktiv kontrollierten Vergleichsstudie zwischen LCZ696 und Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker (PARADIGM-HF-Studie).

Die Evidenzlage wird als **Beleg** für einen Zusatznutzen gewertet, da ein hochwertiger, direkter Vergleich in einer sehr großen Studienpopulation vorliegt. Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen von LCZ696 aus dem direkten Vergleich mit Enalapril ist aufgrund folgender Aspekte als sehr hoch einzuschätzen: das breite Patientenkollektiv, die hohe Studienqualität (Evidenzstufe 1b), die sehr geringe Anzahl an Patienten mit unbekanntem Vitalstatus, die validen patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere die Gesamtmortalität, sowie die konsistenten Ergebnisse im Vergleich zwischen den geografischen Regionen der Studie (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien / Pazifik und Andere).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus den Ergebnissen der PARADIGM-HF-Studie zu patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von LCZ696. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein **erheblicher** Zusatznutzen vor, „wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“.

Für LCZ696 liegt der **erhebliche Zusatznutzen** insbesondere aufgrund der „erhebliche(n) Verlängerung der Überlebensdauer“ vor, die anhand der statistisch signifikanten Überlegenheit hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität gezeigt wurde.

Des Weiteren spiegelt die statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich der Gesamthospitalisierung und HI-Hospitalisierung eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 wider, aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die beiden Hospitalisierungsendpunkte ergibt. Zudem ergibt sich aus der Verringerung der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der NYHA-Klasse und der Erhöhung der Anzahl der Patienten mit Verbesserung der NYHA-Klasse ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für LCZ696.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich insbesondere aufgrund des statistisch signifikant geringeren Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung des krankheitsspezifischen KCCQ „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für LCZ696 feststellen.

Hinsichtlich der Verträglichkeit wird mit LCZ696 aufgrund der Verringerung von SUE (ohne und mit Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen), UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, sowie der Einzelereignisse Hyperkaliämie und Lebertoxizität eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ erreicht, aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Sicherheitsendpunkt Verträglichkeit ergibt.

Da die vorliegenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf endpunktübergreifende Effektmodifikationen liefern, wird von keiner systematischen Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die in Anlage II.6 zu Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA geforderten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitschwere bzw. Krankheitsstadium und geografische Region, da hier keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Hinweise oder Belege für mögliche Effektmodifikationen zu beobachten sind. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie sind aufgrund des breiten Patientenkollektivs, der großen Fallzahl, der adäquaten Studiendauer, der leitliniengerechten Begleittherapie sowie der Wahl der Endpunkte repräsentativ für das zu bewertende Anwendungsgebiet und lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1; Modul 4).

In der Gesamtschau ergibt sich folglich insbesondere aufgrund des erheblichen Zusatznutzens hinsichtlich der Mortalitätsendpunkte ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für LCZ696 im Vergleich zur ZVT, dem ACE-Hemmer Enalapril, in Kombination mit einem Betablocker, für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz entspricht den NYHA-Klassen II bis IV. Eine reduzierte Ejektionsfraktion liegt bei Werten von unter 35-40 % vor.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die in den Leitlinien definierten Therapieziele bei der chronischen Herzinsuffizienz umfassen:

- Senkung der Mortalität (ca. 50 % der Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung; Hauptdiagnose Herzinsuffizienz, ist in Deutschland für die meisten Sterbefälle in Krankenhäusern verantwortlich),
- Senkung der Hospitalisierungsrate (Hauptdiagnose Herzinsuffizienz, ist in Deutschland nach den Geburten häufigster Grund für eine Hospitalisierung; hohes Risiko für Re-Hospitalisierungen),
- Hemmung der Krankheitsprogression (fortschreitende Erkrankung, üblicherweise zunehmende Verschlechterung der Herzinsuffizienz),
- Verbesserung der Lebensqualität (deutliche Einschränkung der Lebensqualität gegenüber der Vergleichspopulation ohne Herzinsuffizienz),

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (Herzinsuffizienz schränkt Mobilität deutlich ein; Patienten leiden unter Luftnot und ermüden schnell),
- günstige Beeinflussung/Verminderung nachteiliger Effekte von ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen.

**Bedarfsdeckung durch LCZ696**

LCZ696 ist der erste supramolekulare Komplex aus einem Hemmer des RAAS und einem Hemmer des NEP. Für LCZ696 konnte im Rahmen der diesem Dossier zugrunde liegenden PARADIGM-HF Studie belegt werden, dass die Substanz bei gleichzeitiger leitliniengerechter Hintergrundtherapie den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf besser decken kann als der ACE-Hemmer Enalapril: LCZ696 reduziert statistisch signifikant und in einem klinisch relevanten Umfang sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär bedingte Mortalität der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Zudem senkt LCZ696 die Notwendigkeit von Hospitalisierungen, verringert bzw. stabilisiert die Symptomlast und verbessert die Lebensqualität der Patienten. LCZ696 stellt damit eine neue prognoseverbessernde Therapieoption dar, die hilft, die Therapieziele der NVL bzw. der DGK/ESC-Leitlinien bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz besser zu erreichen, als dies bisher möglich war.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	552.895 – 1.369.813
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	Erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	erheblich	552.895 – 1.369.813
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	<b>LCZ696:</b> Summe: 2.449,38 <sup>b, e</sup> – 2.651,67 <sup>c, d, *</sup>	<b>LCZ696</b> Summe: 1.354.249.955,10 <sup>b, e</sup> - 3.632.292.037,71 <sup>c, d, *</sup>
		<b>LCZ696 kombiniert mit Betablockern:</b> Summe: 2.486,09 <sup>f, e</sup> – 2.797,68 <sup>g, d, *</sup>	<b>LCZ696 kombiniert mit Betablockern:</b> Summe: 1.374.546.730,55 <sup>f, e</sup> - 3.832.298.433,84 <sup>g, d, *</sup>
<p>* Zur Berechnung des oberen Endes der Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten wurde eine Tagesdosis von 100 mg herangezogen. Diese Dosis wird allerdings in der Regel nur im Rahmen der Titration für einen Zeitraum von 2-4 Wochen eingesetzt. Die Hochrechnung auf eine Jahrestherapie führt damit zu einer Überschätzung der Kosten. Zur Erhaltungstherapie wird üblicherweise eine Tagesdosis von 200 mg eingesetzt. Die Kosten hierfür entsprechen dem unteren Ende der dargestellten Spanne.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.                      b: günstigste LCZ696-Therapie                      c: teuerste LCZ696-Therapie                      d: höchste Zusatzkosten für teuerste Arzneimitteltherapie                      e: geringste Zusatzkosten für günstigste Arzneimitteltherapie                      f: günstigste LCZ696-Therapie in Kombination mit günstigster Betablocker-Therapie (Bisoprolol)                      g: teuerste LCZ696-Therapie in Kombination mit teuerster Betablocker-Therapie (Carvedilol)                      GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>LCZ696</b> Summe: 1.354.249.955,10 - 3.632.292.037,71*
<b>LCZ696 kombiniert mit Betablockern:</b> Summe: 1.374.546.730,55 – 3.832.298.433,84*
<p>* Zur Berechnung des oberen Endes der Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten wurde eine Tagesdosis von 100 mg herangezogen. Diese Dosis wird allerdings in der Regel nur im Rahmen der Titration für einen Zeitraum von 2-4 Wochen eingesetzt. Die Hochrechnung auf eine Jahrestherapie führt damit zu einer Überschätzung der Kosten. Zur Erhaltungstherapie wird üblicherweise eine Tagesdosis von 200 mg eingesetzt. Die Kosten hierfür entsprechen dem unteren Ende der dargestellten Spanne.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>

*Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	Erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	<b>LCZ696:</b> Summe: 2.449,38 <sup>b, e</sup> – 2.651,67 <sup>c, d, *</sup>	<b>LCZ696</b> Summe: 1.354.249.955,10 <sup>b, e</sup> - 3.632.292.037,71 <sup>c, d, *</sup>
			<b>LCZ696 kombiniert mit Betablockern:</b> Summe: 2.486,09 <sup>f, e</sup> – 2.797,68 <sup>g, d, *</sup>	<b>LCZ696 kombiniert mit Betablockern:</b> Summe: 1.374.546.730,55 <sup>f, e</sup> - 3.832.298.433,84 <sup>g, d, *</sup>
<p>* Zur Berechnung des oberen Endes der Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten wurde eine Tagesdosis von 100 mg herangezogen. Diese Dosis wird allerdings in der Regel nur im Rahmen der Titration für einen Zeitraum von 2-4 Wochen eingesetzt. Die Hochrechnung auf eine Jahrestherapie führt damit zu einer Überschätzung der Kosten. Zur Erhaltungstherapie wird üblicherweise eine Tagesdosis von 200 mg eingesetzt. Die Kosten hierfür entsprechen dem unteren Ende der dargestellten Spanne.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: günstigste LCZ696-Therapie  c: teuerste LCZ696-Therapie  d: höchste Zusatzkosten für teuerste Arzneimitteltherapie  e: geringste Zusatzkosten für günstigste Arzneimitteltherapie  f: günstigste LCZ696-Therapie in Kombination mit günstigster Betablocker-Therapie (Bisoprolol)  g: teuerste LCZ696-Therapie in Kombination mit teuerster Betablocker-Therapie (Carvedilol)  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<p><b>LCZ696</b> Summe: 1.354.249.955,10 - 3.632.292.037,71 *</p>
<p><b>LCZ696 kombiniert mit Betablockern:</b> Summe: 1.374.546.730,55 – 3.832.298.433,84</p>
<p>* Zur Berechnung des oberen Endes der Spanne der jährlichen Arzneimittelkosten wurde eine Tagesdosis von 100 mg herangezogen. Diese Dosis wird allerdings in der Regel nur im Rahmen der Titration für einen Zeitraum von 2-4 Wochen eingesetzt. Die Hochrechnung auf eine Jahrestherapie führt damit zu einer Überschätzung der Kosten. Zur Erhaltungstherapie wird üblicherweise eine Tagesdosis von 200 mg eingesetzt. Die Kosten hierfür entsprechen dem unteren Ende der dargestellten Spanne. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>

*Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	Therapie mit ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Lisinopril)	Erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Summe: 52,03 <sup>b,e</sup> – 109,20 <sup>c,d</sup>	Summe: 28.767.126,85 <sup>b,e</sup> – 149.583.579,60 <sup>c,d</sup>
		Therapie mit Betablockern (Bisoprolol bzw. Carvedilol)		Summe: 36,71 <sup>h,e</sup> – 148,45 <sup>i,d</sup>	Summe: 20.296.775,45 <sup>h,e</sup> – 203.348.739,85 <sup>i,d</sup>
		Kombinations-therapie mit ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Lisinopril) und Betablockern (Bisoprolol bzw. Carvedilol)		Summe: 88,74 <sup>f,e</sup> – 256,21 <sup>g,d</sup>	Summe: 49.063.902,30 <sup>f,e</sup> – 350.959.788,73 <sup>g,d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: günstigste ACE-Hemmer-Therapie (Enalapril)

c: teuerste ACE-Hemmer-Therapie (Lisinopril)

d: höchste Zusatzkosten für teuerste Arzneimitteltherapie

e: geringste Zusatzkosten für günstigste Arzneimitteltherapie

f: günstigste ACE-Hemmer-Therapie (Enalapril) in Kombination mit günstigster Betablocker-Therapie (Bisoprolol)

g: teuerste ACE-Hemmer-Therapie (Lisinopril) in Kombination mit teuerster Betablocker-Therapie (Carvedilol)

h: günstigste Betablocker-Therapie (Bisoprolol)

i: teuerste Betablocker-Therapie (Carvedilol)

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation gibt es keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik und an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur für die Behandlung mit LCZ696. LCZ696 ist verschreibungspflichtig.

LCZ696 sollte nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile besteht. Weiterhin ist die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und ACE-Hemmern sowie die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Aliskiren-haltigen Mitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert. LCZ696 ist weiterhin kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie oder einem hereditären oder idiopathischen Angioödem, bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase oder bei Patientinnen im zweiten bzw. dritten Schwangerschafts-Trimester.

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange der SBP nicht  $\geq 100$  mmHg ist oder bei Patienten mit einem Kaliumspiegel  $>5,4$  mmol/l im Serum. Bei Beginn der Behandlung oder während der Dosis titration mit LCZ696 sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von  $\geq 100$  bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten eines Angioödems muss LCZ696 sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen.

Die Kombination von LCZ696 mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen. LCZ696 enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel angewendet werden.

Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP]  $\leq 95$  mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen. Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, wird eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich und eine langsame Dosistitration (Verdopplung alle 3-4 Wochen) empfohlen. Eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich kann für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in Betracht gezogen werden und wird bei schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) empfohlen. Eine Anwendung von LCZ696 bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes sollte LCZ696 mit Vorsicht angewendet werden, und die empfohlene Anfangsdosis beträgt 24 mg / 26 mg zweimal täglich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LCZ696 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen / Kindern wird LCZ696 während der Stillzeit nicht empfohlen. Zu Beginn der Anwendung von LCZ696 ist bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung IV Vorsicht geboten.

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass unter LCZ696 gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.