

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacubitril/Valsartan (Entresto[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersicht zur Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Körpereigene Signalsysteme, die an den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz beteiligt sind, einschließlich pharmakologischer Wirkprinzipien	7
Abbildung 2-2: Darstellung des Wirkprinzips von LCZ696.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB	Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
Ang I, AT I	Angiotensin I
Ang II, AT II	Angiotensin II
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
AT1R	Angiotensin II-Rezeptor Typ 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATPase	Adenosintriphosphatase
BNP	Brain Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
CNP	C-Type Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ C)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	European Society of Cardiology
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MI	Myokardinfarkt
NEP	Nepilysin
NP	Natriuretisches Peptid
NPRs	Natriuretische Peptid-Rezeptoren
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SNS	Sympathisches Nervensystem
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sacubitril/Valsartan (LCZ696)
Handelsname:	Entresto [®]
ATC-Code:	C09DX04

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11126460	EU/1/15/1058/001	50 mg (entspricht 24 mg Sacubitril und 26 mg Valsartan als Salzkomplex)	28 Filmtabletten
11126483	EU/1/15/1058/002	100 mg (entspricht 49 mg Sacubitril und 51 mg Valsartan als Salzkomplex)	28 Filmtabletten
11126514	EU/1/15/1058/003	100 mg (entspricht 49 mg Sacubitril und 51 mg Valsartan als Salzkomplex)	56 Filmtabletten
11126537*	EU/1/15/1058/004	100 mg (entspricht 49 mg Sacubitril und 51 mg Valsartan als Salzkomplex)	168 Filmtabletten (3 x 56)
11126566	EU/1/15/1058/005	200 mg (entspricht 97 mg Sacubitril und 103 mg Valsartan als Salzkomplex)	28 Filmtabletten
11126572	EU/1/15/1058/006	200 mg (entspricht 97 mg Sacubitril und 103 mg Valsartan als Salzkomplex)	56 Filmtabletten
11126589*	EU/1/15/1058/007	200 mg (entspricht 97 mg Sacubitril und 103 mg Valsartan als Salzkomplex)	168 Filmtabletten (3 x 56)
EU: Europäische Union mg: Milligramm PZN: Pharmazentralnummer *Die Packungsgröße mit 168 Einheiten ist aufgrund der gegebenen Messzahlen zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens noch nicht erstattungsfähig. Allerdings hat Novartis über das DIMDI neue Messzahlen für LCZ696 beantragt, welche planmäßig zum 01.03.2016 in Kraft treten werden (1).			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Pathophysiologie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion spielt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des sympathischen Nervensystems (SNS) und des natriuretischen Peptid (NP)-Systems, dreier körpereigener, antagonistischer Signalsysteme, eine zentrale Rolle. Dabei setzt eine Überaktivierung des RAAS und des SNS pathophysiologische Kaskaden in verschiedenen Organsystemen in Gang, die ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz begünstigen, während das aktivierte NP-System als Gegenspieler fungiert und protektiv wirkt (2-5). Das RAAS und das SNS sind seit vielen Jahren pharmakologisch beeinflussbar. Bislang fehlte aber noch ein pharmakologisches Agens zur Beeinflussung des NP-Systems.

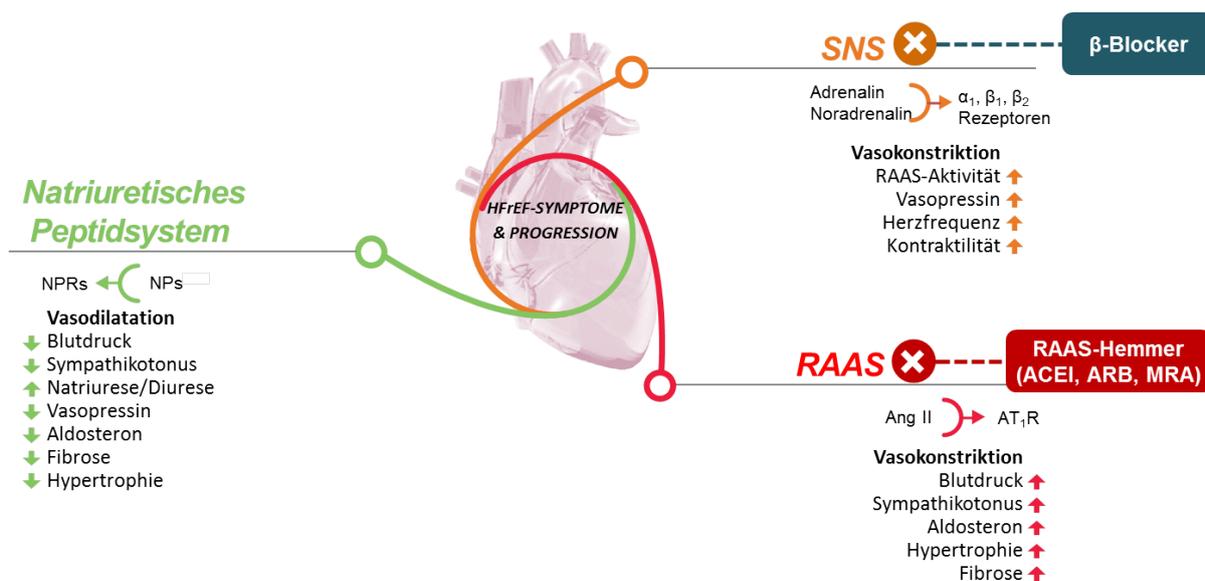


Abbildung 2-1: Körpereigene Signalsysteme, die an den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz beteiligt sind, einschließlich pharmakologischer Wirkprinzipien

Quellen: (4, 6-8)

Abkürzungen: ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Angiotensin-konvertierendes Enzym Hemmer); ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT₁-Rezeptorantagonist); AT₁R: Angiotensin II-Rezeptor Typ 1; Ang II: Angiotensin II; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion); MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; NPRs: Natriuretische Peptid-Rezeptoren; NPs: Natriuretische Peptide; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS: Sympathisches Nervensystem.

LCZ696 (Entresto®) verfügt über einen neuartigen Wirkmechanismus, der auf einer simultanen Beeinflussung des RAAS und des NP-Systems beruht (9, 10). Die Substanz ist ein supramolekularer Komplex aus den Komponenten Valsartan und Sacubitril in einem molekularen Verhältnis von 1:1. 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 (11). Für LCZ696 konnte eine signifikante Verbesserung der Mortalität und Morbidität gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril bei symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion nachgewiesen werden (12).

Wirkmechanismus Valsartan

Das RAAS ist einer der wichtigsten Regelkreisläufe zur Regulation des Salz- und Wasserhaushalts sowie des Blutdrucks und beeinflusst direkt und indirekt die Funktion vieler Organe, vor allem der Niere und des Herzens (5).

Bei einem Blutdruckabfall, z. B. im Rahmen einer systolischen Dysfunktion, wird das Enzym Renin durch die Niere sezerniert. Renin spaltet das biologisch inaktive Angiotensinogen zu Angiotensin I (AT I). AT I wird durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (Angiotensin-Converting Enzyme, ACE) zu Angiotensin II (AT II) umgewandelt. AT II ist ein Botenstoff, der an den AT1-Rezeptor bindet und so, unter anderem, zu einer Blutgefäßverengung, zur Hemmung der renalen Natrium- und Wasserausscheidung und zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt. Auf diese Weise bewirkt eine AT1-Rezeptoraktivierung durch AT II einen Blutdruckanstieg. Ein weiterer zentraler Effekt von AT II besteht in der Anregung der Sekretion des Mineralokortikoids Aldosteron durch die Nebennierenrinde. Aldosteron fördert ebenfalls eine starke renale Wiederaufnahme von Natrium und Wasser.

Eine Überaktivierung des RAAS führt somit durch verminderte renale Natrium- und Wasserausscheidung sowie einer Verengung der Blutgefäße zu einem erhöhten peripheren Widerstand. Diese Effekte bedeuten für das Herz eine erhöhte Anforderung an die Pumpleistung (13, 14).

Darüber hinaus vermittelt das RAAS eine Aktivierung von Zellwachstumsprozessen. Bei einer prolongierten Überaktivierung der Aldosteronsekretion kommt es zu einem pathophysiologisch ungünstigen Umbauvorgang des kardialen Gewebes, dem sogenannten maladaptiven kardialen Remodelling. Bei diesem Umbauvorgang werden die Herzmuskelzellen durch andere Zellen (z. B. Bindegewebs- oder Fettgewebszellen) ersetzt, wodurch die Kontraktilität des Herzmuskels beeinträchtigt und so die Pumpfunktion des Herzens weiterhin verringert wird (15, 16).

Insgesamt führen RAAS-Aktivierung, Anstieg des Gefäßwiderstands sowie die erhöhte Pumpleistung des Herzens zusammen mit den pathologischen Umbauvorgängen der Herzmuskelzellen zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der systolischen Funktion (5). Symptomatisch äußert sich diese zumeist durch Atemnot, rasche Erschöpfung bei

Anstrengung sowie durch Wassereinlagerungen (Ödeme). In späteren Stadien kann es auch zu Ödemen in den Lungen und zu quälender Atemnot in Ruhe kommen, und die Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden und zu versterben (7, 17).

Der ARB Valsartan blockiert kompetitiv die Wirkung von AT II am AT1-Rezeptor und verhindert damit die Effekte einer übermäßigen RAAS-Aktivierung. Die durch Valsartan erreichte Blockade von AT1-Rezeptoren ist ein lange bekanntes und etabliertes Therapieprinzip zur Entlastung des funktionell geschwächten Herzens im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie (7, 17). So zeigte die Val-HeFT-Studie, dass die Gabe von Valsartan allein oder zusätzlich zu ACE-Hemmern oder Betablockern deutliche Vorteile hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Mortalität und Morbidität (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, reanimationspflichtiger Herzstillstand und intravenöse Therapie) mit sich bringt (18).

Wirkmechanismus Sacubitril

Die durch die systolische Dysfunktion bedingte erhöhte Vorlast des Herzens führt zur Freisetzung verschiedener körpereigener NP, zu denen unter anderem das NP Typ B (Brain Natriuretic Peptide, BNP) gehört (3). Das NP-System wirkt gegenläufig zum RAAS und damit protektiv (2, 3). So vermittelt das NP-System eine Erweiterung der Blutgefäße und eine erhöhte renale Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung. Des Weiteren greifen NP auch direkt in das RAAS ein, indem sie die Freisetzung von Renin und Aldosteron reduzieren. Darüber hinaus werden der Aktivierung der NP-Rezeptoren eine verringerte Aktivität des sympathischen Nervensystems sowie ein hemmender Effekt auf das kardiale Remodelling zugeschrieben (4).

Sacubitril ist ein Prodrug, das im Organismus durch unspezifische Esterasen in die Wirkform LBQ657 überführt wird. LBQ657 hemmt NEP, ein membrangebundenes Enzym, das unter anderem für den Abbau der NP verantwortlich ist. Eine Hemmung von NEP führt somit zu einer Erhöhung der protektiven NP-Spiegel im Blut (10, 19). NEP baut jedoch nicht nur die NP ab, sondern auch eine Vielzahl weiterer Substrate, darunter auch die RAAS-Komponenten AT I und II. Eine alleinige Hemmung des NEP führt deshalb zu einer Aktivierung des RAAS, welches die NP-vermittelten positiven Effekte neutralisiert. Somit ist eine simultane RAAS-Hemmung notwendig, um die protektiven biologischen Effekte einer NEP-Hemmung mit Sacubitril zur Geltung zu bringen (20, 21).

In früheren Studien wurde vor diesem Hintergrund bereits ein kombinierter Hemmstoff des NEP und des ACE, Omapatrilat, untersucht. Trotz nachgewiesener Wirksamkeit in klinischen Studien führte das Wirkprinzip aus ACE- und NEP-Hemmung zu einer inakzeptabel hohen Rate von Angioödem, die teilweise lebensbedrohlich waren. Als ursächlich hierfür wird die Anreicherung des Signalstoffes Bradykinin gesehen, der sowohl durch ACE als auch durch NEP abgebaut wird. Im Gegensatz zu Omapatrilat wird eine solche Anreicherung von

Bradykinin bei LCZ696 dadurch vermieden, dass die Valsartan-Komponente in LCZ696 das ACE nicht beeinflusst (22-24).

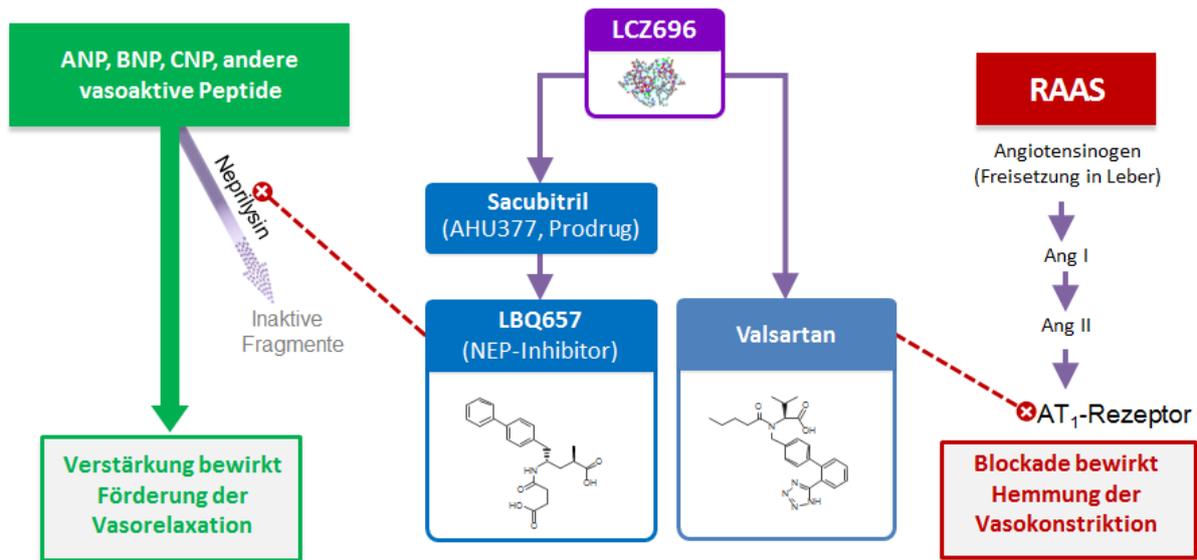


Abbildung 2-2: Darstellung des Wirkprinzips von LCZ696

Quellen: (4, 8, 11, 25, 26)

Abkürzungen: Ang I: Angiotensin I; Ang II: Angiotensin II; ANP: Atriales Natriuretisches Peptid; AT₁: Angiotensin II-Rezeptor Typ 1; BNP: Brain Natriuretic Peptide (Natriuretisches Peptid Typ B); CNP: C-Type Natriuretic Peptide (Natriuretisches Peptid Typ C); NEP: Neprilysin; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Wirkmechanismus LCZ696

Die Zusammenführung der synergistischen Wirkprinzipien einer NEP-Hemmung durch Sacubitril und einer AT₁-Rezeptorblockade durch Valsartan in einen supramolekularen Komplex (LCZ696) ist angesichts der oben erklärten Wirkmechanismen pharmakologisch sinnvoll. Die RAAS-Hemmung durch den ARB führt zu einer Vor- und Nachlastsenkung durch Steigerung der renalen Salz- und Wasserausscheidung und Verhinderung der AT₁-vermittelten Vasokonstriktion sowie zu einer Unterdrückung pathologischer Umbauvorgänge am Herzen. Zudem wird durch das neuartige Wirkprinzip der NEP-Hemmung das NP-System in seiner Wirkung verstärkt, was zu einer zusätzlichen Vorlastsenkung, aber auch zu RAAS-unabhängigen protektiven Effekten führt.

Ein Vorteil von LCZ696 gegenüber der freien Kombination von Sacubitril mit einem ARB ist die Vermeidung von Medikationsfehlern. Zum einen wird vermieden, dass Sacubitril versehentlich als Monosubstanz verabreicht wird. Sacubitril wäre ähnlich wie andere NEP-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Inhibitoren aufgrund der gleichzeitig RAAS-aktivierenden Wirkung nicht alleine wirksam. Zum anderen bestünde bei versehentlicher freier Kombination von Sacubitril mit einem ACE-Hemmer, analog zur Situation bei Omapatrilat, das Risiko eines klinisch relevanten Bradykininanstiegs mit potentiell lebensbedrohlichen Angioödemem. Dieses Risiko wird dadurch reduziert, dass Sacubitril in LCZ696 bereits mit dem geeigneten RAAS-Blocker (dem ARB Valsartan) kombiniert ist. Zusätzlich ergeben sich aus der Kombination in einem Komplex pharmakokinetische Vorteile: Neben einer verbesserten Bioverfügbarkeit der Valsartan-Komponente kann eine zuverlässige gleichzeitige Aufnahme von Sacubitril und Valsartan in einem definierten Verhältnis (1:1) und somit eine zuverlässige simultane Hemmung von NEP und RAAS erreicht werden (10).

Klinisch konnte für LCZ696 eine signifikante Verbesserung von Mortalität und Morbidität gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril nachgewiesen werden (12).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersicht zur Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz

Wirkstoffgruppe	Indiziert in NYHA Klasse	Mortalitätsverbesserung nachgewiesen	Hinweise
ACE-Hemmer	I bis einschl. IV	Ja	
ARB	I bis einschl. IV	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern In Kombination mit ACE-Hemmern bei MRA-Unverträglichkeit (gemäß ESC)
Betablocker	II bis einschl. IV	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Zusatztherapie zu ACE-Hemmer oder ARB Bei NYHA I nur bei Hypertonie und/oder nach MI
Weitere Wirkstoffklassen für die Kombinationstherapie, wenn ACE-Hemmer/ARB und Betablocker nicht ausreichen oder zusätzliche Indikation gegeben ist			
MRA (z. B. Spironolacton oder Eplerenon)	III und IV (gemäß NVL) II bis IV (gemäß ESC)	Ja	<ul style="list-style-type: none"> Zusatztherapie zu ACE-Hemmer oder ARB und Betablocker Bei NYHA-Klasse II nur nach MI (gemäß NVL)
Diuretika	III und IV	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Zusatztherapie zu ACE-Hemmer oder ARB und Betablocker Thiazide bereits bei NYHA-Klasse I bei Hypertonie Schleifendiuretika und Thiazide bei NYHA-Klasse II, bei Vorliegen von Ödemen
Reservemittel bzw. besondere Patientenpopulationen			
I _f -Kanal-Hemmer	II bis einschl. IV	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Zusatztherapie zu ACE-Hemmer oder ARB und Betablocker, oder wenn Betablocker kontraindiziert/nicht vertragen werden Nur bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute
Herzglykoside	I bis einschl. IV	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Bei chronischem, tachyarrhythmischem Vorhofflimmern Bei Sinusrhythmus nur Reservemittel
<p>ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) ESC: European Society of Cardiology MI: Myokardinfarkt MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NVL: Nationale Versorgungsleitlinie NYHA: New York Heart Association Quellen: (7, 17, 27)</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Tabelle 2-3 zeigt die Wirkstoffgruppen, die im Stufenschema der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz nach den Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz bzw. der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)/European Society of Cardiology (ESC) zum Einsatz kommen (7, 17, 27).

Das Wirkprinzip von LCZ696 sieht vor, dass LCZ696 im Rahmen der Stufentherapie der Herzinsuffizienz anstatt eines ACE-Hemmers oder ARB unter Beibehaltung aller anderen Therapieoptionen gegeben wird.

Momentan 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 verstärkten Aktivierung des NP-Systems verknüpft. Es werden somit zwei körpereigene Signalstoffwege (RAAS und NP), die in der Pathogenese der Herzinsuffizienz antagonistische Effekte haben, so beeinflusst, dass ein synergistischer protektiver und prognoseverbessernder Therapieeffekt resultiert.

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Medikamentenklassen, die zur Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion gemäß der NVL Herzinsuffizienz angewendet werden, kurz dargestellt; die Gültigkeit der NVL ist seit 2014 abgelaufen und wird gegenwärtig überprüft. Aus diesem Grund wurden zusätzlich noch die DGK/ESC-Leitlinien herangezogen (7, 17, 27).

ACE-Hemmer sind Mittel der ersten Wahl bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, da sie, wie oben beschrieben, in die pathogenetischen Mechanismen der Herzinsuffizienz eingreifen und zu einer Prognoseverbesserung führen (28). Durch die Hemmung des ACE greifen ACE-Hemmer an zentraler Stelle in das RAAS ein. Eine Hemmung von ACE führt zu einer niedrigeren Konzentration von AT II im Plasma. Durch diese Reduktion von AT II kommt es zur Weitung der Blutgefäße, Hemmung der Sekretion von Aldosteron und damit verbunden zur Reduktion der Natrium- und Wasserresorption, wodurch insgesamt der Blutdruck gesenkt wird. Durch die Reduktion des peripheren Widerstands wird das Herz entlastet (6). Durch die Anwendung von ACE-Hemmern wird zusätzlich der Abbau von Bradykinin, einem gefäßerweiternden Peptid, gehemmt. Dies kann zu Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen, wie Reizhusten und Angioödem, führen.

ARB blockieren kompetitiv und selektiv den AT1-Rezeptor. Das Wirkprinzip von ARB ist anhand des Beispiels Valsartan als Bestandteil von LCZ696 weiter oben in diesem Kapitel beschrieben. ARB können bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit allein gegeben werden oder auch zusätzlich zu ACE-Hemmern zur Verstärkung einer RAAS-Inhibierung bei bestimmten Patientenpopulationen (7, 17, 27).

Betablocker werden entsprechend der gängigen Leitlinien (7, 17, 27) bei klinisch stabilen symptomatischen Patienten ohne Kontraindikation gemeinsam mit ACE-Hemmern oder ARB gegeben. Sie blockieren die Betarezeptoren des sympathischen Nervensystems, wobei der Wirkstoff Carvedilol zusätzlich auch eine antagonistische Wirkung an peripheren α_1 -Rezeptoren besitzt. Die Blockade der Betarezeptoren am Herzen führt zur Reduktion der Herzfrequenz, der Geschwindigkeit der intrakardialen (atrioventrikulären) Reizweiterleitung sowie der Schlagkraft (Inotropie) des Herzens und somit insgesamt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzellen (29). Trotz der reduzierten Schlagkraft des Herzens führt die durch Betablocker erzielte Blutdrucksenkung, Reduktion der Vor- und Nachlast sowie die antiarrhythmogene Wirkung zu positiven, protektiven Effekten und damit zu einer verbesserten Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten (30). Aus diesem Grund sind Betablocker im Rahmen der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern oder ARB Mittel der ersten Wahl.

Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) blockieren die Bindung des Mineralokortikoids Aldosteron an seinen Rezeptor. Aldosteron besitzt eine Schlüsselrolle innerhalb des RAAS und reguliert maßgeblich den Salz- und Wasserhaushalt der Körpers. Somit hemmen MRA insbesondere die Natriumrückresorption und die Kaliumsekretion in der Niere, wodurch es zu einem diuretischen Effekt kommt. Folglich reduzieren MRA die Vorlast, senken den Blutdruck und entlasten so das funktionell geschwächte Herz (31). Zudem unterbinden MRA die durch Aldosteron geförderten pathologischen Umbauvorgänge der Herzmuskelzellen (15, 16). Damit stellen MRA eine wichtige Therapie dar, die zusätzlich zu den Mitteln der ersten Wahl, bei weiterhin symptomatischen Patienten prognoseverbessernd wirkt (7, 17, 32).

Diuretika erhöhen über verschiedene Mechanismen die Salz- und Wasserausscheidung über die Nieren. Sie reduzieren dadurch die extrazelluläre Flüssigkeit und das Plasmavolumen, senken dadurch die Vorlast und entlasten damit das funktionell geschwächte Herz (7, 17). Somit unterscheiden sich diese Substanzen von den Vorgenannten und von LCZ696 dadurch, dass lediglich die Vorlast gesenkt wird, jedoch die Nachlast (z. B. peripherer Gefäßwiderstand) nicht reduziert wird (sondern sogar erhöht werden kann). Diuretika werden adjuvant und / oder zur symptomatischen Verbesserung im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie gegeben. Eine prognoseverbessernde Wirkung ist nicht belegt.

Der **I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin** hemmt spezialisierte Ionenkanäle im Sinusknoten des Herzens (I_f-Kanäle). Dies kann unter anderem zu einer Normalisierung der Herzfrequenz und somit zu einer funktionellen Entlastung des geschwächten Herzens führen. Ivabradin ist zusätzlich zu den Mitteln der ersten Wahl bei Patienten mit normalem Herzrhythmus (Sinusrhythmus) und einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute indiziert (7, 33, 34).

Herzglykoside sind Digitalistoxin-Derivate, die das Enzym Natrium-Kalium-ATPase in den Herzmuskelzellen hemmen und dadurch die Kalzium-Konzentration in diesen Zellen erhöhen. Dies erhöht die Inotropie der Herzmuskelzellen und verbessert damit die Pumpfunktion des Herzens (35, 36). Während Herzglykoside in der Vergangenheit Mittel der ersten Wahl bei der Herzinsuffizienz-Therapie waren, sind sie heute aufgrund ihres vergleichsweise

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ungünstigen Risikoprofils nur noch speziellen Patientenpopulationen vorbehalten (Patienten mit chronischem tachyarrhythmischen Vorhofflimmern); bei Patienten mit normalem Herzrhythmus sind Herzglykoside in der Regel nur noch Reservemittel (7, 17).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Entresto[®] vom November 2015 (37).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Abschnitte 2.1 und 2.2 wurden die Fachinformation zu Entresto[®] sowie Fachinformationen weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel herangezogen. Letztere wurden über den aktuellen Arzneimittelverordnungsreport (2014) identifiziert (38). Weitere Quellen zur Arzneimitteltherapie waren die internationalen und nationalen Behandlungsempfehlungen zur Herzinsuffizienz (7, 17, 27). Diese wurden über den jeweiligen Internetauftritt identifiziert und heruntergeladen. Dabei ist zu beachten, dass die Gültigkeit der NVL im Jahr 2014 abgelaufen ist und diese gegenwärtig überprüft wird. Aus diesem Grund wurden auch die derzeit gültigen DGK/ESC-Leitlinien mit herangezogen. Administrative Angaben zu LCZ696 wurden der Fachinformation und der firmeninternen Produktdatenbank entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DIMDI. Empfehlungen des DIMDI zu den Anträgen zu neuen Messzahlen im Rahmen der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift. 2015.
2. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278-83.
3. Daniels LB and Maisel AS. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357-68.
4. Levin ER, Gardner DG and Samson WK. Natriuretic Peptides. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(5):321-8.
5. Nicholls MG, Richards AM and Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Journal of human hypertension*. 1998;12(5):295-9.
6. Kemp CD and Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-71.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69.
8. Schrier RW and Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):577-85.
9. Bloch MJ and Basile JN. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone. *Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(10):809-12.
10. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *Journal of clinical pharmacology*. 2010;50(4):401-14.
11. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, Liu Y, Hook DF, Hu B, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(3):275-6.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT and Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1984;101(3):370-7.
14. Raman VK, Lee YA and Lindpaintner K. The cardiac renin-angiotensin-aldosterone system and hypertensive cardiac hypertrophy. *The American journal of cardiology*. 1995;76(13):18d-23d.
15. Fan D, Takawale A, Lee J and Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):15-.
16. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(6):1410-20.
17. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz- Langfassung, Version 7 [Zuletzt aktualisiert August 2013, Gültigkeit abgelaufen, abgerufen am 05.10.2015]; abrufbar unter www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz. 2013.
18. Cohn JN, Tognoni G and Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75.
19. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
20. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: Evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *Journal of Hypertension*. 1993;11(4):407-16.
21. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG and Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation*. 1998;97(23):2323-30.
22. Fryer R, Segreti J, Banfor P, Widomski D, Backes B, Lin C, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *British journal of pharmacology*. 2008;153(5):947-55.
23. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D and Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *American journal of hypertension*. 2004;17(2):103-11.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920-6.
25. Langenickel TH and Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2012;9(4):e131-e9.
26. Nathisuwan S and Talbert RL. A Review of Vasopeptidase Inhibitors: A New Modality in the Treatment of Hypertension and Chronic Heart Failure. *Pharmacotherapy*. 2002;22(1):27-42.
27. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC POCKET GUIDELINES, Herzinsuffizienz Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2012. [Abgerufen am: 11.03.2015]. Abrufbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet.pdf.
28. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
29. Schwinger R. Therapie der Herzinsuffizienz mit β -Rezeptorenblockern. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:682-8.
30. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
31. Bauersachs J, Jaissner F and Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension*. 2015;65(2):257-63.
32. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
33. DiFrancesco D and Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64(16):1757-65.
34. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
35. Smith TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med*. 1988;318(6):358-65.

36. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
37. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Entresto Filmtabletten. Stand November 2015
38. Schwabe U and Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2014. Antihypertonika. 2014.