

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacubitril/Valsartan (Entresto[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	103
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	104
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	107
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	132
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	132
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	133

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassenes Anwendungsgebiet der ACE-Hemmer laut jeweiliger Fachinformation	11
Tabelle 3-2: Klassifikation der Herzinsuffizienz entsprechend NYHA nach NVL (1)	20
Tabelle 3-3: ACC/AHA Klassifikation der Herzinsuffizienz entsprechend NVL (1)	21
Tabelle 3-4: Übersicht zur Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz	25
Tabelle 3-5: ICD-10 GM Kodierungen zur chronischen Herzinsuffizienz.....	28
Tabelle 3-6: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013	33
Tabelle 3-7: Herleitung des Wachstumsfaktors zur Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz im Jahr 2015 basierend auf den Prävalenzen im Jahr 2011 und 2013 (basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz, gesamthafte Darstellung mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion).....	34
Tabelle 3-8: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2015	34
Tabelle 3-9: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013.....	35
Tabelle 3-10: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015.....	36
Tabelle 3-11: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015 unter Berücksichtigung einer 5 %igen Unterschätzung	36
Tabelle 3-12: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.....	37
Tabelle 3-13: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013 ...	38

Tabelle 3-14: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Geschlecht basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.	40
Tabelle 3-15: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Geschlecht basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013	40
Tabelle 3-16: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.	42
Tabelle 3-17: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2015.	43
Tabelle 3-18: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013	43
Tabelle 3-19: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015	44
Tabelle 3-20: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015 unter Berücksichtigung einer 5 %igen Unterschätzung	44
Tabelle 3-21: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.....	46
Tabelle 3-22: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013.....	48
Tabelle 3-23: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen II-IV mit reduzierter Ejektionsfraktion für die Jahre 2015-2020.....	50
Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	51
Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-26: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) ...	63

Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	66
Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	68
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT.....	71
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	76
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	84
Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient und insgesamt)	94
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils.....	102
Tabelle 3-35: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	120

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARB	Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BNP	Brain Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
C _{max}	Maximalkonzentration
COX-2	Cyclooxygenase 2
CYP450	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DRG	Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppen)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
ESC	European Society of Cardiology
EU RMP	European Union Risk Management Plan (Risiko Management Plan für die Europäische Union)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRI	Health Risk Institut
ICD-10 GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und

Abkürzung	Bedeutung
	verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR-proANP	Mittregionales pro-Atriales Natriuretisches Peptid
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MRP2	Multidrug Resistance-associated Protein 2
NEP	Neprilysin
NNT	Number Needed to Treat (Zahl der zu behandelnden Patienten)
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OATP	Organisches Anionen-Transportierendes Polypeptid
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert Koch Institut
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
Stck.	Stück
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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 der untersuchten Therapie die Begriffe Entresto®, Sacubitril/Valsartan und LCZ696 synonym verwendet.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet entsprechend Fachinformation lautet (1): “Entresto[®] wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.“ Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu LCZ696 im Anwendungsgebiet besteht aus Enalapril, sofern angezeigt, in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zum Thema ZVT hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 26. Februar 2015 stattgefunden (Vorgangsnummer 2014-B-133).

Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt (2):

„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 bzw. ein breiteres Anwendungsgebiet als LCZ696 aufweisen. Dies sind die Wirkstoffe Cilazapril (3), Enalapril (4), Fosinopril (5), Lisinopril (6), Perindopril (7) und Ramipril (8).

Tabelle 3-1: Zugelassenes Anwendungsgebiet der ACE-Hemmer laut jeweiliger Fachinformation

ACE-Hemmer	Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Cilazapril	Cilazapril ist für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz indiziert.
Enalapril	Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
Fosinopril	Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
Lisinopril	Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz.
Perindopril	Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
Ramipril	Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)	

Von den genannten Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier Enalapril, sofern angezeigt, in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus aus den folgenden Gründen als ZVT herangezogen:

- Zum Nutzen von ACE-Hemmern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien und mehrere Meta-Analysen vor (9, 10). Derzeit ist belegt, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer systolischer Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA)-Klasse II-IV) die Gesamtmortalität reduzieren, die Progression der Störung der Pumpfunktion verzögern, die Hospitalisierungsrate senken sowie die Symptomatik und körperliche Belastbarkeit verbessern (9). Von den ACE-Hemmern, die aufgrund der für LCZ696 angestrebten Indikation als ZVT in Frage kommen, liegen nur für Lisinopril, Ramipril und Enalapril mortalitätsbezogene Endpunktstudien vor (9).
- Die für Lisinopril und Ramipril verfügbaren Endpunktstudien vergleichen die Substanz entweder nicht mit einer anderen Therapie oder Placebo bzw. bilden nur einen Teil der für LCZ696 in Frage kommenden Population ab. In der ATLAS-Studie (11) wurde eine hohe gegen eine niedrige Dosis Lisinopril getestet; die Studie verglich Lisinopril somit nicht mit einer anderen Therapie oder Placebo. Die AIRE-Studie, in der Ramipril versus Placebo untersucht wurde, hat nur das Subkollektiv der Patienten nach erlittenem Myokardinfarkt (MI) eingeschlossen (12). Fosinopril, Cilazapril und Perindopril verfügen nicht über mortalitätsbezogene Endpunktstudien in der Indikation Herzinsuffizienz (3, 9).
- Enalapril ist in einer Vielzahl von Studien untersucht worden, z. B. in der CONSENSUS- (13), SOLVD-Treatment- (14) und SOLVD Prevention-Studie (15). Dabei decken die zwei placebokontrollierten Mortalitätsstudien SOLVD-Treatment und CONSENSUS (13, 14) das gesamte Anwendungsgebiet von LCZ696 ab. Die SOLVD-Treatment-Studie schloss 2569 Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz (entsprechend NYHA-Klasse II-IV, 90 % der Patienten in den NYHA-Klassen II und III) und systolischer Dysfunktion (Ejektionsfraktion ≤ 35 %) ein, die randomisiert und doppelblind entweder Enalapril oder Placebo erhielten. Nach 42 Monaten betrug die relative

Reduktion des Mortalitätsrisikos mit Enalapril 16 % (absolute Risikoreduktion 4,5 %, Number Needed to Treat (NNT) über 42 Monate = 22) (9, 14). Die CONSENSUS-Studie schloss 253 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) ein, die randomisiert und doppelblind entweder Enalapril oder Placebo erhielten. Nach 6 Monaten zeigte sich unter Enalapril eine 40 %ige Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos (absolute Risikoreduktion 15 %, NNT bezogen auf 6 Monate = 7) (9, 13). In einer weiteren Studie mit 804 männlichen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zeigte Enalapril nach zwei Jahren einen statistisch signifikanten Mortalitätsvorteil gegenüber Hydralazin / Isosorbiddinitrat (16). Bei den weiteren randomisierten, kontrollierten Endpunktstudien zu Enalapril in der Indikation Herzinsuffizienz handelt es sich entweder um Titrationsstudien, teilweise mit fehlendem Einschlusskriterium für die Ejektionsfraktion (17, 18), oder aber um Studien, in denen Enalapril als Vergleichstherapie für andere, (noch) nicht etablierte neue Substanzen fungierte (z. B. (19, 20)). Enalapril ist neben Ramipril und Lisinopril Leitsubstanz in den Wirkstoffgruppen der ACE-Hemmer, Sartane und Aliskiren gemäß den vom Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für 2015 erlassenen Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V (21).

- Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Enalapril liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung erfüllt. Insgesamt wurden in dieser Studie 8442 Patienten randomisiert (davon 4209 auf LCZ696 und 4233 auf Enalapril, siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Betablocker waren hier entsprechend Studienprotokoll bei allen Patienten einzusetzen, wenn keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorlag. Dies galt für beide Studienarme. Die Verwendung eines konkreten Betablockers war nicht vorgegeben. Die patientenindividuelle Auswahl oblag den behandelnden Ärzten. Im Abschnitt 3.3 werden unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus die Kosten der folgenden Wirkstoffe dargestellt: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol. Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Therapie mit anderen ACE-Hemmern außer Enalapril liegen dem pharmazeutischen Unternehmer keine Studien vor. Somit kommen diese Optionen nicht infrage.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA zur ZVT ausgeführt (2): „Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus als auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, wird vorausgesetzt.“ Dies war im Rahmen der vorliegenden, direkt vergleichenden Studie mit Enalapril gegeben. Details dazu sind in Modul 4 im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Fazit: Als ZVT für LCZ696 bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde aus den vorgegebenen Optionen die **Therapie mit Enalapril**, sofern angezeigt, in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus gewählt. Da sich dies mit

der Vorgabe des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs deckt, werden die weiteren Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie nicht weiter ausgeführt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema ZVT hat stattgefunden (2). Darin wurde die ZVT wie oben beschrieben festgelegt. Das zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich sprachlich vom Anwendungsgebiet, das Grundlage der Beratung war. Inhaltlich decken sich die Anwendungsgebiete jedoch. Da Patienten in der NYHA-Klasse I entsprechend der Definition keine Symptome in Ruhe und unter Belastungsbedingungen aufweisen, bildet das zugelassene Anwendungsgebiet weiterhin Patienten der NYHA-Klassen II-IV ab. Die initial enthaltene „systolische Dysfunktion“ beschreibt eine Störung des linken Ventrikels mit einer Reduktion der Ejektionsfraktion. Im zugelassenen Anwendungsgebiet wurde dies nun beschrieben als „symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ (1). Das Beratungsergebnis ist damit auch auf das zugelassene Anwendungsgebiet übertragbar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der ZVT erfolgte anhand der Niederschrift des G-BA. Diese wurde im Beratungsgespräch am 26. Februar 2015 festgelegt (2). Die anderen oben genannten Quellen entstammen unter anderem dem Antragsformular für dieses Beratungsgespräch. Hierfür sind orientierende Literaturrecherchen durchgeführt worden. Grundlage der Suche waren die Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA zur Bestimmung der ZVT. Neben der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) (9) und den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)/European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien (22, 23) wurden die jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel und Publikationen zu klinischen Studien mit diesen Arzneimitteln herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Entresto Filmtabletten. Stand November 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-133. 2015.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Dynorm 0,5 - 5,0. Stand September 2014.
4. MSD Sharp & Dome GmbH. Fachinformation XANEF. Stand Februar 2015.
5. TEVA GmbH. Fachinformation Fosino-Teva 10 mg/20 mg Tabletten. Stand Dezember 2011.
6. ratiopharm GmbH. Fachinformation Lisinopril-ratiopharm 2,5 - 20 mg Tabletten. Stand Juli 2014.
7. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Coversum Arginin 2,5 - 10 mg Filmtabletten. Stand Dezember 2014.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Delix 2,5 - 5 mg, Delix protect 10 mg Tabletten. Stand November 2014.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 2009, zuletzt geändert: August 2013. [Abgerufen am: 05.10.2015]. Abrufbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
10. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(9):1529-38.
11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation*. 1999;100(23):2312-8.
12. AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet*. 1993;342(8875):821-8.

23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Bei der Herzinsuffizienz liegt eine pathologische Veränderung der Herzstruktur oder der Herzfunktion vor. Diese führt dazu, dass das Herz nicht in der Lage ist, die anderen Organe und Gewebe hinreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Diese Situation kann sowohl unter Belastungsbedingungen auftreten als auch in Ruhe (1, 2). Zu den wesentlichen klinischen Zeichen bzw. Symptomen gehören Atemnot, Müdigkeit sowie Zeichen einer Überwässerung des Körpers. Die Überwässerung des Körpers kann sich z. B. in Rasselgeräuschen über der Lunge oder Ödemen im Bereich der Fußknöchel äußern (1-3).

Die Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung. Es wird angenommen, dass die Progredienz durch die Überaktivierung neurohormoneller Regulationssysteme verursacht wird. Durch die unzureichende Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff / Nährstoffen kommt es zu einer kompensatorischen Aktivierung mehrerer neurohormoneller Mechanismen, die die Pumpfunktion des Herzens steigern sollen. So wird über das sympathische Nervensystem die Herzfrequenz gesteigert und die Kontraktilität des Herzmuskels verstärkt. Durch eine Engstellung der peripheren Blutgefäße wird der Blutdruck erhöht. Auch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt zu einer Verengung der Blutgefäße und zu einer Salz- und Flüssigkeitsretention. Die daraus resultierende Belastung der Herzwand führt zum kardialen Remodeling und einer Aufweitung der Herzkammer, die wiederum die Leistungsfähigkeit des Herzens vermindern und den Prozess der zunehmenden Herzinsuffizienz vorantreiben (4).

Die beiden wesentlichen Gründe für eine Herzinsuffizienz sind die koronare Herzerkrankung und die Hypertonie, wobei die koronare Herzerkrankung als Begleiterkrankung häufiger vorliegt als die Hypertonie (5, 6). Als weitere Faktoren kommen erworbene oder angeborene Herzklappenerkrankungen oder andere angeborene Herzerkrankungen, Erkrankungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien), Herzrhythmusstörungen und Erkrankungen des Herzbeutels sowie das Versagen bei hoher Auswurfleistung in Betracht (1). Die Verbreitung der Herzinsuffizienz nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Insbesondere in den Altersgruppen ab 70 Jahren steigt die Häufigkeit deutlich an (2, 7). Die Herzinsuffizienz ist

eine progrediente Erkrankung, so dass es üblicherweise mit der Zeit zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität der Patienten kommt (2).

Setzen die Symptome plötzlich ein oder kommt es zu einer schnellen Verschlechterung, spricht man von einer akuten Herzinsuffizienz, die eine lebensbedrohliche Situation darstellt. In den meisten Fällen tritt die akute Verschlechterung bei Patienten mit einer bekannten Herzinsuffizienz auf. Es kann aber auch der Fall sein, dass die akute Verschlechterung zur erstmaligen Diagnose einer Herzinsuffizienz führt. Akute Verschlechterungen des Zustandes im Sinne einer Dekompensation tragen zu häufigen Hospitalisierungen und einer hohen Mortalität bei. Bevor ab 1990 modernere Therapien zur Verfügung standen, verstarben 60-70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (2). Laut einer aktuellen Publikation der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2015 versterben immer noch ca. 50 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (8).

Bei der Herzinsuffizienz können die beiden Herzkammern in unterschiedlichem Maße betroffen sein. Sind beide Herzkammern betroffen, spricht man von einer globalen Herzinsuffizienz. Ist vor allem die rechte Herzkammer betroffen, spricht man von einer Rechtsherzinsuffizienz, bei einer Funktionsstörung insbesondere der linken Herzkammer entsprechend von einer Linksherzinsuffizienz (1). Im Rahmen dieser Nutzenbewertung sollen gemäß der zugelassenen Indikation (9) von LCZ696 nur Patienten betrachtet werden, die eine systolische Funktionsstörung mit einer reduzierten Ejektionsfraktion, also mit einer Linksherzinsuffizienz, aufweisen. Auch bei Patienten mit globaler Herzinsuffizienz kann die Linksherzinsuffizienz mit entsprechend reduzierter Ejektionsfraktion als relevante Teilkomponente vorliegen.

Die Linksherzinsuffizienz unterteilt sich weiter in die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und erhaltener Ejektionsfraktion (10). Die Ejektionsfraktion beschreibt dabei den prozentualen Teil des Blutvolumens der Herzkammer, der vom Herzen bei einem Herzschlag in das Gefäßsystem weitertransportiert wird. Im Rahmen der Nutzenbewertung sollen entsprechend der Zulassung von LCZ696 nur Patienten betrachtet werden, die eine reduzierte Ejektionsfraktion aufweisen (9).

Eine Ejektionsfraktion von über 50 % ist normal (2, 3). In Studien zur systolischen Herzinsuffizienz wurden überwiegend Patienten mit einer Ejektionsfraktion unterhalb von 35-40 % eingeschlossen (2). Dies entspricht auch der Definition einer systolischen Herzinsuffizienz in der NVL (1). Bei den Studien zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion lag dieser Wert üblicherweise bei über 40-45 % (2, 3). Insgesamt sind diese beiden Varianten der Linksherzinsuffizienz ähnlich häufig verbreitet (11-13), auch wenn die Ergebnisse in den einzelnen Studien davon unterschiedlich stark abweichen. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist bei Frauen verbreiteter als bei Männern. Männer sind dagegen häufiger von der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion betroffen. Insgesamt sind beide Geschlechter dadurch in vergleichbarem Maße von einer Herzinsuffizienz betroffen (7, 14) – aber auch hier zeigen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. Diese geschlechterspezifischen Aspekte werden in den späteren Abschnitten dieses Moduls noch einmal im Detail betrachtet.

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Die Diagnose der Herzinsuffizienz beruht üblicherweise nicht auf einem einzelnen Test. Die Diagnose bei einem Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz erfolgt mehrstufig. Da die Gültigkeit der NVL seit 2014 abgelaufen ist und diese gegenwärtig überarbeitet wird (1), werden zusätzlich im vorliegenden Dossier auch die DGK/ESC-Leitlinien herangezogen (2, 3).

Entsprechend der NVL (1) stellt die Untersuchung auf klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz und die gründliche Anamnese die Basis dar. Darauf folgen ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine Basis-Labordiagnostik. Im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung lässt sich die Diagnose weiter sichern und spezifizieren, ob die Ejektionsfraktion des Herzens reduziert ist oder nicht. Darüber hinaus wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen zur Feststellung von z. B. verursachenden Erkrankungen, Prognosefaktoren, Begleiterkrankungen, Schwere der Herzinsuffizienz und Folgen für andere Organe.

Entsprechend der Leitlinien der DGK/ESC (2, 3) ist es für die Diagnose ebenfalls relevant, dass Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen. Diese Leitlinien empfehlen ebenfalls eine Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie), der besondere Bedeutung zugewiesen wird. Auch ein 12-Kanal-EKG und ein Basislabor werden hier empfohlen. Zusätzlich sollte die Bestimmung der natriuretischen Peptide (natriuretisches Peptid Typ B (BNP), N-terminales Prohormon des BNP (NT-proBNP) oder Mittregionales pro-Atriales Natriuretisches Peptid (MR-proANP)) und eine Röntgen-Thoraxuntersuchung in Erwägung gezogen werden. Bei einzelnen Patientengruppen sollten darüber hinaus eine kardiale Magnetresonanztomographie, eine Koronarangiographie, ein Ischämienachweis, ein Belastungstest oder eine Links-/Rechtsherzkatheterisierung in Erwägung gezogen werden, wenn dies aus besonderen patientenindividuellen Gegebenheiten heraus erforderlich ist. Der Diagnoseablauf sieht auch hier eine Kombination der verschiedenen Untersuchungstechniken vor. Er umfasst z. B. das EKG mit ggf. einer Röntgen-Thoraxuntersuchung. Daran schließt sich entweder direkt eine Echokardiographie oder zunächst die Bestimmung der natriuretischen Peptide an. Abschließend wird auch hier empfohlen, bei einer bestätigten Herzinsuffizienz die entsprechende Ursache zu evaluieren.

Eine vorliegende Herzinsuffizienz kann mit Hilfe von unterschiedlichen Klassifikationsschemata eingeteilt werden. Die Klassifizierung der NYHA umfasst vier Klassen (I-IV) und gehört zu den gebräuchlichsten Klassifizierungen in der Herzinsuffizienz. Bei der Einteilung wird die Symptomatik unter verschiedenen Belastungssituationen und die Einschränkung der Patienten im Alltag berücksichtigt.

Tabelle 3-2: Klassifikation der Herzinsuffizienz entsprechend NYHA nach NVL (1)

Klassifizierung entsprechend NYHA	Symptomatik und körperliche Aktivität der Patienten
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen, aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.
NYHA: New York Heart Association; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie	

Neben der NYHA-Klassifikation gibt es auch die Klassifikation der amerikanischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology (ACC) und AHA) aus dem Jahr 2001 (15). Während die NYHA-Klassifikation den aktuellen Schweregrad der Erkrankung abbildet, beschreibt die ACC/AHA-Klassifikation die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und das Voranschreiten der Erkrankung. Die Einteilung erfolgt mit Hilfe der Buchstaben A-D. Diese Klassifikation ergänzt die NYHA-Klassifikation und ersetzt sie nicht. Während bei der NYHA-Klassifizierung schnellere Wechsel zwischen den einzelnen Stufen möglich sind (auch Verbesserungen), ist dies hier nicht der Fall. Während die Stufen C und D eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz darstellen, ist dies bei den Stufen A und B noch nicht der Fall, so dass eine Verzögerung der Progression zu einer manifesten Herzinsuffizienz über geeignete Maßnahmen ggf. noch möglich ist (15).

Tabelle 3-3: ACC/AHA Klassifikation der Herzinsuffizienz entsprechend NVL (1)

Klassifizierung	Bedeutung
Stadium A (keine Herzerkrankung)	Patienten, die unter hohem Risiko stehen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, z. B. Grunderkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Anamnese für kardiotoxische Substanzen oder rheumatisches Fieber oder positive Familienanamnese für eine Kardiomyopathie; gegenwärtig weder Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung noch Auftreten von Symptomen
Stadium B (asymptomatische Herzerkrankung)	Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (z. B. ventrikuläre Dilatation oder Hypokontraktilität), die jedoch weder Symptome noch Zeichen aufweisen oder je aufgewiesen haben
Stadium C (strukturelle Herzerkrankung)	Patienten, die gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt Symptome aufweisen oder aufgewiesen haben, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, wie z. B. Dyspnoe, oder unter Therapie asymptomatische Patienten
Stadium D (refraktäre Herzerkrankung)	Patienten mit fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und erheblichen Beschwerden in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie, die spezifische Interventionen (z. B. Herztransplantation, Kunstherz) benötigen
ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie	

Charakterisierung der Zielpopulation

LCZ696 wird gemäß Zulassung bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (9). Aufgrund der vorliegenden und in diesem Dossier betrachteten Daten kann LCZ696 die Behandlung mit ACE-Hemmern als Basistherapie entsprechend der NVL (1) bzw. der DGK/ESC Leitlinien (2, 3) bei diesen Patienten ersetzen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Die in den Leitlinien definierten Therapieziele umfassen die Senkung der Mortalität, die Senkung der Hospitalisierungsrate, die Hemmung der Krankheitsprogression, die Verbesserung der Lebensqualität, die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und eine günstige Beeinflussung / Verminderung nachteiliger Effekte von ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen (1-3).

Mortalität

Die Mortalität der Patienten ist sehr hoch. Bevor ab 1990 modernere Therapien zur Verfügung standen, verstarben 60-70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (2). Laut einer aktuellen Publikation der AHA aus dem Jahr 2015 versterben immer noch ca. 50 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (8). Die Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10 GM) I50) ist in Deutschland für die meisten Sterbefälle in Krankenhäusern (16) verantwortlich. Bei der Untersuchung der Todesursachen bei Herzinsuffizienz-Patienten zeigte sich vor allem eine Erhöhung der kardiovaskulär bedingten Mortalität (17). Die hohe Mortalität unterstreicht den großen therapeutischen Bedarf, der für die Therapie der Herzinsuffizienz besteht.

Hospitalisierungen

Die Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (ICD-10 GM I50) stellt in Deutschland nach den Geburten den häufigsten Grund für eine Hospitalisierung dar (16). Die absolute Fallzahl betrug im Jahr 2013 insgesamt 395.664 Fälle. Gegenüber 239.148 Fällen im Jahr 2000 stellt dies einen deutlichen Anstieg dar. Bei vielen Patienten kommt es innerhalb kurzer Zeit zu erneuten Hospitalisierungen. Im deutschen EVITA-HF Register lag die Rate für eine erneute Hospitalisierung von Patienten aufgrund jedweder Ursache innerhalb eines Jahres nach einer Hospitalisierung wegen chronischer Herzinsuffizienz bei 45 % (18). Dies zeigt sich auch in anderen Analysen auf europäischer Ebene, in denen es bei 44 % der Herzinsuffizienz-Patienten mit einer initialen akuten Dekompensation zu einer erneuten Hospitalisierung innerhalb eines Jahres kam (19). Es besteht damit ein Bedarf, die Hospitalisierungsrate zu senken.

Krankheitsprogression

Die Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung. Die Belastung der Herzwand führt zum kardialen Remodeling und einer Aufweitung der Herzkammer, die wiederum die Leistungsfähigkeit des Herzens vermindern und den Prozess der zunehmenden Herzinsuffizienz vorantreiben (4). Aus diesem Grund beobachtet man bei den Patienten üblicherweise eine zunehmende Verschlechterung der Herzinsuffizienz und damit auch der zugeordneten NYHA-Klasse (20, 21). Diese Progression gilt es zu hemmen.

Lebensqualität und die Durchführung von Alltagsaktivitäten

Durch die Herzinsuffizienz wird die Lebensqualität der Patienten gegenüber der Vergleichspopulation ohne Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt. Sie nimmt mit

ansteigender NYHA-Klasse (22) ab und ist ähnlich zu der von z. B. chronischen Hämodialysepatienten (23). Im Lebensqualitätsfragebogen Short Form (SF)-36 wiesen Patienten der NYHA-Klasse III und IV bei fünf von acht Domänen eine um mehr als die Hälfte reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf (22). Ferner scheint die Lebensqualität ein prädiktiver Faktor zu sein: In einer Meta-Analyse, die unterschiedliche Lebensqualitätsfragebögen (z. B. den Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire oder den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) einschloss, zeigte sich, dass Herzinsuffizienz-Patienten, die einen schlechten krankheitsspezifischen Gesundheitsstatus angaben, gegenüber Patienten, die einen guten oder moderaten Gesundheitsstatus berichteten, ein um 39 % höheres Risiko hatten, zu versterben (24). In einer deutschen Kohorte beobachtete man ähnliche Ergebnisse (25). Depressionen scheinen bei Herzinsuffizienz-Patienten einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität zu haben (26, 27). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologische Behandlung (z. B. mit ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorantagonisten (ARB), Ivabradin) die Lebensqualität in relevantem Ausmaß verbessern kann (2).

Die Herzinsuffizienz schränkt die Mobilität der Patienten und die Möglichkeit Alltagsaktivitäten nachzugehen deutlich ein (28). In einer skandinavischen Studie waren 75 % der Patienten auf Unterstützung bei gewissen Alltagsaktivitäten, wie z. B. beim Einkaufen, beim Anziehen oder Baden angewiesen (29).

Es ist daher von Bedeutung, diese Faktoren günstig zu beeinflussen.

Körperliche Belastbarkeit

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung ist die körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschränkt. Die Patienten leiden unter Luftnot und ermüden schnell. Durch die Vermeidung körperlicher Aktivität verschlechtert sich die Leistungsfähigkeit zunehmend, was letztendlich zur kardialen Kachexie führen kann (2, 30). Es liegt entsprechende Evidenz vor, die unterstreicht, dass durch regelmäßige körperliche Aktivität bzw. ein gezieltes Training die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität verbessert werden kann (30). Der Erhalt und die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit sind daher anzustreben.

Effekte von Begleiterkrankungen

Zu den Begleiterkrankungen gehören z. B. Angina pectoris / koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Anämie und Eisenmangel, Nierenfunktionsstörungen und Diabetes mellitus (1-3). Weiterhin leiden die Patienten häufig an Angst und Depressionen (2, 31, 32). Bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen besteht die Gefahr, dass nicht aufeinander abgestimmte Empfehlungen der unterschiedlichen betreuenden Ärzte die Patienten verwirren, zu einer reduzierten Adhärenz führen und den

Gesundheitszustand der Patienten damit sogar verschlechtern können (33). Die Begleiterkrankungen (z. B. Nierenfunktionsstörungen) können die Einsatzmöglichkeit der Herzinsuffizienz-Medikamente einschränken. Die Medikamente zur Behandlung der Begleiterkrankungen können einen negativen Effekt auf die Herzinsuffizienz haben oder die Wirkstoffe können Wechselwirkungen aufweisen. Manche Begleiterkrankungen tragen auch zur Verschlechterung der Prognose der Patienten bei (2). Dies alles erschwert die Behandlung der Herzinsuffizienz-Patienten. Therapien, die gut verträglich sind, nachteilige Effekte vermeiden und ggf. vorliegende Begleiterkrankungen günstig beeinflussen, sind daher anzustreben.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz werden im Rahmen der Behandlungsstrategie vor allem fünf verschiedene Segmente betrachtet (1):

1. die Kontrolle und Therapie von relevanten Prognosefaktoren,
2. gegebenenfalls – eine kausale Therapie der verursachenden Erkrankung,
3. die nicht-pharmakologische Therapie,
4. die pharmakologische Therapie,
5. gegebenenfalls eine operative und apparative Therapie.

Da es sich bei LCZ696 um eine pharmakologische Therapie handelt, soll vor allem dieses Segment betrachtet werden.

Bei der pharmakologischen Behandlung unterscheidet man aufgrund der vorliegenden Evidenz prognoseverbessernde und symptomverbessernde Therapien. Zu den prognoseverbessernden Therapien gehören die ACE-Hemmer (bzw. ARB bei ACE-Hemmer Unverträglichkeit), die Betablocker und die Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA). Zu den lediglich symptomverbessernden Therapien gehören z. B. die Diuretika und die Herzglykoside (1).

In der Tabelle 3-4 sind die Wirkstoffgruppen dargestellt, die im Stufenschema der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz nach den Vorgaben der NVL Herzinsuffizienz (1) und der Leitlinien der DGK/ESC (2, 3) zum Einsatz kommen.

Tabelle 3-4: 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-Klasse 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</p> <p>Quellen: (1-3)</p>			

Empfehlungen der Leitlinien zur apparativen Therapie, zur Herztransplantation und zu kardialen Unterstützungssystemen

Reicht die pharmakologische Therapie nicht aus, werden bei entsprechender Indikationsstellung implantierbare Defibrillatoren oder Geräte zur kardialen Resynchronisationstherapie eingesetzt. Auch die Herztransplantation oder der Einsatz von Systemen zur Unterstützung der Herzfunktion stellen weitere Behandlungsoptionen der schwereren Verlaufsformen dar (1-3).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch LCZ696 aus Sicht von Arzt und Patient

LCZ696 ist die erste zugelassene Kombination aus einem Hemmer des RAAS und einem Hemmer des Nephrylins (NEP). Bisher war kein Wirkstoff mit dem Wirkprinzip der NEP-Hemmung zur Therapie der Herzinsuffizienz in Deutschland zugelassen.

LCZ696 kann im Therapieschema die Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, die ihre wesentliche Wirkung über das RAAS erzielen, ersetzen. Eine Kombinationsbehandlung von LCZ696 mit ACE-Hemmern ist kontraindiziert und mit ARB nicht sinnvoll, da der ARB Valsartan in der für die Behandlung der Herzinsuffizienz untersuchten und zugelassenen Dosis für die Dauertherapie bereits als Bestandteil von LCZ696 enthalten ist (9).

Die Zusammenführung der zwei komplementären Wirkmechanismen bei LCZ696 übertrifft die Wirkung von Enalapril, ohne dass es in der Gesamtsumme zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommt.

Mit LCZ696 wird das therapeutische Angebot für Patienten mit Herzinsuffizienz verbessert, und es lassen sich wesentliche Aspekte des therapeutischen Bedarfs abdecken: der Wirkstoff reduziert gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril 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, reduziert 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Prävalenz

Bei einer länderübergreifenden Betrachtung der Herzinsuffizienz-Prävalenz ergeben sich in internationalen Studien Raten zwischen 2-3 % (6, 34). Eine Analyse basierend auf Versorgungsdaten von drei bundesweiten gesetzlichen Betriebskrankenkassen aus den Jahren 2004-2006 ergibt für Deutschland eine alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz zwischen 1,7 % und 1,9 % (14). Analysen des wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) berichten für das Jahr 2004 eine alters- und geschlechtsstandardisierte Jahresprävalenz für Deutschland von 2,9 % (35). Im Versorgungsreport 2013/2014 wird für das Jahr 2010 basierend auf den Daten der AOK eine Jahresprävalenz von 4,7 % ermittelt (36). Im telefonischen Gesundheitssurvey des Robert Koch Instituts (RKI) aus den Jahren 2003 / 2004 finden sich eine Nennung der Herzinsuffizienz bei 5,6 % der Frauen und bei 4,3 % der Männer (37). Eine regionale Studie in Deutschland, die ein besonderes Patientenkollektiv betrachtet, erreichte sogar Werte von 8,3 % für die altersstandardisierte Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz (7). Das Bundesversicherungsamt dokumentiert bei der Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten auf Basis der Daten aus 2013 in der Anlage 3 („Hospitalisierungsquote-validiert (stationäre Hauptdiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose aus mind. 2 Quartalen)“) 2.595.588 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (38).

Die Datenquellen sind allerdings mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Dies betrifft vor allem die Selektion bei der zu Grunde liegenden Patientenpopulation und die Aufgreifkriterien, die jeweils der Diagnose Herzinsuffizienz zugeordnet wurden. Ferner ist der Detailgrad der publizierten Daten, wie die Darstellung der einzelnen NYHA-Klassen, häufig zu gering, um den Anforderungen des Dossiers zu entsprechen. Die Analyse von Versorgungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen bietet den Vorteil, dass diese Daten auf hohen Patientenfallzahlen beruhen. Da die Versichertenstruktur der einzelnen Krankenkassen allerdings unterschiedlich ist, können sich deutliche Verzerrungen ergeben, wenn die Krankheitslast und Multimorbidität der Patienten in den jeweiligen Krankenkassen unterschiedlich ist. Die zumeist vorgenommene alters- und geschlechtsstandardisierte Betrachtung kann dies nur bedingt kompensieren. Genaue Ausführungen zur potentiellen

Repräsentativität fehlen im Allgemeinen. Ein weiteres mögliches Verzerrungspotential bei der Bestimmung der Prävalenz kann, wie bereits erwähnt, die Definition der Diagnose Herzinsuffizienz sein. In der ICD-10 GM gibt es die Möglichkeit, die Herzinsuffizienz unterschiedlichen Einzelkodierungen zuzuordnen. Die wesentlichen Kodierungen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Nur teilweise ist aus Publikationen zur Prävalenz ersichtlich, auf welche genaue Form der Herzinsuffizienz sich die Aussagen zur Prävalenz beziehen und wie diese erhoben wurden. Das Bundesversicherungsamt schließt beispielsweise auch Herzmuskelentzündungen und Kardiomyopathien in seine Aufgreifkriterien der Diagnose Herzinsuffizienz für den Risikostrukturausgleich mit ein. Die Definition ist von besonderer Bedeutung für die epidemiologischen Betrachtungen, da LCZ696 nur für einen Teil der Herzinsuffizienz-Patienten zugelassen ist. In der folgenden Tabelle 3-5 sind die relevanten ICD-10 GM Kodierungen dargestellt, mit denen die chronische Herzinsuffizienz in diesem Modul erfasst wird.

Tabelle 3-5: ICD-10 GM Kodierungen zur chronischen Herzinsuffizienz

ICD-10 GM Code	Beschreibung des Codes
I50.0-	Rechtsherzinsuffizienz
I50.00	Primäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.01*	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz Globale Herzinsuffizienz Rechtsherzinsuffizienz infolge Linksherzinsuffizienz Rechtsherzinsuffizienz ohne nähere Angabe
I50.1-	Linksherzinsuffizienz
I50.11	Ohne Beschwerden NYHA-Stadium I
I50.12	Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung, NYHA-Stadium II
I50.13	Mit Beschwerden bei leichter Belastung, NYHA-Stadium III
I50.14	Mit Beschwerden in Ruhe, NYHA-Stadium IV
I50.19	Nicht näher bezeichnet
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet Herz- oder Myokardinsuffizienz ohne nähere Angabe
I11.0-	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.0-*	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.2-*	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
* Soll, sofern zutreffend, das Stadium der Linksherzinsuffizienz angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer aus I50.1 zu benutzen.	
ICD-10 GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)	
NYHA: New York Heart Association	

Für LCZ696 sind aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes vor allem die ICD-10 GM Codes I50.12 – I50.19 relevant, da es sich hier um die symptomatischen Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz handelt (9). Bei den Kodierungen I11.0-, I13.0- und I13.2- ist laut Kodiervorgaben bei einer vorliegenden Linksherzinsuffizienz zusätzlich eine Kodierung aus den Schlüsselnummern I50.1 zu nutzen, so dass über diese eine Detailbeschreibung der Herzinsuffizienzschwere vorliegt. Das Gleiche gilt für die globale Herzinsuffizienz (I50.01) unter relevanter Beteiligung der linken Herzkammer. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten mit den unspezifischen Schlüsselnummern, wie z. B. I50.19 oder I50.9, ebenfalls dem zugelassenen Anwendungsgebiet von LCZ696 zugeordnet werden kann. Es wurden daher im Rahmen der Analyse entsprechende Annahmen getroffen, um dies zu berücksichtigen. Diese sollen bei der folgenden Detailbeschreibung der Analyse näher betrachtet werden (39).

Bestimmung der Prävalenz in der Zielpopulation des betrachteten Anwendungsgebietes

Da die öffentlich zur Verfügung stehenden Quellen nicht ausreichend detailliert sind, um eine Schätzung für die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland vorzunehmen, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist, wurde dies in einer gesonderten Analyse untersucht.

Grundlage der Analyse ist die Forschungsdatenbank des Health Risk Instituts (HRI). Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden, da sie auch die Grundlage zur Berechnung der in den weiteren Abschnitten geforderten Zahlen ist. Weitere Details zum Vorgehen und Hierarchisierungen der ICD-10 GM Kodierungen finden sich im Studienprotokoll zu den Analysen in der Forschungsdatenbank (39).

Die Datenbasis bilden anonymisierte Routinedaten von ca. 7 Millionen Versicherten von ca. 75 gesetzlichen Krankenversicherungen aus der HRI-Forschungsdatenbank. Daraus wurde eine Stichprobe für die deutsche Gesamtbevölkerung gebildet, stratifiziert nach der Alters- und Geschlechtsverteilung gemäß des Statistischen Bundesamtes zum jeweiligen Stichtag. Somit ergibt sich eine auswertbare Stichprobengröße von etwa 4 Millionen Versicherten. Die HRI-Forschungsdatenbank erfasst Stammdaten, wie z. B. Alter und Geschlecht, Abrechnungsdaten zu Arzneimittelverordnungen sowie ambulante und stationäre Diagnosen. Da die Stichprobe in der Folge weiteren Filterkriterien unterlag, ergibt sich ein potentielles Verzerrungspotential bei der Extrapolation auf die Gesamtpopulation der GKV-Versicherten in Deutschland. So mussten die Patienten zum Einschluss in die Analysepopulation ohne Unterbrechung in den jeweils zwei Jahren vor dem Analysejahr beobachtbar gewesen sein. Für die Patienten musste ferner eine Herzinsuffizienz-Diagnose entsprechend Tabelle 3-5 im Analysejahr aus dem stationären (mindestens eine Haupt- oder Nebentlassdiagnose) oder dem ambulanten Bereich (mindestens zwei, nicht notwendigerweise unmittelbar aufeinander folgende, bestätigte Diagnosen) vorliegen. Dies kann möglicherweise zu einer Unterschätzung führen; es können dadurch aber möglicherweise auch Überschätzungen durch

einmalige Kodierungsartefakte vermieden werden. Datengrundlage waren die Daten des Jahres 2013, da aktuellere Daten zum Analysezeitpunkt noch nicht vorlagen.

Ausgeschlossen aus der Analysepopulation wurden alle Kinder und Jugendlichen, da das Arzneimittel für diese nicht zugelassen ist (9). Ferner ist den später folgenden Darstellungen zu entnehmen, dass die Herzinsuffizienz auch üblicherweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Die berechneten Prävalenzen beziehen sich daher nicht auf die Gesamtbevölkerung, sondern auf die erwachsene Bevölkerung.

Ein weiterer Grund für einen Ausschluss aus der Analysepopulation wäre das Vorliegen einer regelhaften Kontraindikation entsprechend der Fachinformation. Dies ist z. B. bei der schweren Leberinsuffizienz der Stufe Child Pugh C gegeben (9). Zur Häufigkeit dieses Schweregrades in der Gesamtbevölkerung und der Population der Herzinsuffizienten liegen keine Daten vor. Für die Zahl der Patienten mit Leberzirrhose in der Gesamtbevölkerung liegt die Schätzung bei 400.000 Patienten (40). Lebererkrankungen gehören nicht zu den häufigen Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz (5) und das Überleben mit einer Leberinsuffizienz des Schweregrades Child Pugh C ist stark reduziert (41). Aus der Notwendigkeit, die Unsicherheit bei der Abschätzung der Prävalenz der relevanten Patientenpopulation zu berücksichtigen, resultiert ohnehin eine schon breite Spanne. Diese seltene Kontraindikation wurde daher in diesem Zusammenhang nicht weiter berücksichtigt.

Um die Stichprobe extern zu validieren, wurden folgende Daten verglichen:

- die stationären Aufnahmen mit einer Hauptdiagnose Herzinsuffizienz im Jahr 2013 mit den entsprechenden Daten des Bundesversicherungsamtes,
- die gesicherten ambulanten Herzinsuffizienz-Diagnosen mit den entsprechenden Daten des Bundesversicherungsamtes,
- die Verordnung von Arzneimitteln, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz-Patienten üblicherweise eingesetzt werden können, mit der Verordnung in der Population der GKV-Patienten entsprechend Arzneimittelverordnungsreport 2014.

Beim Vergleich der stationären Diagnosen zeigt sich basierend auf der HRI-Datenbank eine mögliche Unterschätzung von 3 %. Bei den ambulanten Diagnosen beträgt diese mögliche Unterschätzung 5 %. Bei Betrachtung der Arzneimittelverordnung liegt die standardisierte mittlere Differenz bei maximal 0,56 % (39). Die mögliche Unterschätzung von bis zu 5 % wird als Unsicherheitsfaktor im weiteren Verlauf bei der Herleitung der Patientenzahlen für das obere Ende der Spanne berücksichtigt. Da sich keine Überschätzung ergibt, hat dies auf das untere Ende der Spanne keine Auswirkungen.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 dieses Moduls beschrieben wurde, unterteilt sich die Linksherzinsuffizienz weiter in die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (10) und erhaltener Ejektionsfraktion. Die Zulassung von LCZ696 bezieht sich nur auf Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion. Diese Differenzierung ist im Rahmen der ICD-10 GM Kodierung nicht abbildbar. Auch wenn in Studien der Anteil der Herzinsuffizienz mit

erhaltener Ejektionsfraktion zwischen 13 % und 74 % schwankt (12), zeigen aktuelle Untersuchungen, dass beide Varianten der Linksherzinsuffizienz ähnlich häufig verbreitet sind (11-13, 42, 43). Die Schwankungen können z. B. durch die Studienkriterien oder Unterschiede in der eingeschlossenen Population bedingt sein. Tendenziell könnte die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion etwas überwiegen (6, 12). Dies zeigt sich auch in Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (7). Dort wurde eine symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei 49 % der Patienten beobachtet, während eine erhaltene Ejektionsfraktion bei 51 % der Patienten vorlag. Grundsätzlich tritt die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bei Frauen etwas häufiger auf (13, 43, 44). Da der Einschluss der Patienten nicht stratifiziert nach Alter und Geschlecht erfolgte, und es sich um eine kleinere, regionale Studie handelt, kann dies zu Verzerrungen bei der beobachteten Häufigkeitsverteilung geführt haben (7). Aufgrund der in den obigen weiteren Quellen genannten ähnlichen Verbreitung beider Herzinsuffizienz-Formen wird für die Berechnungen im Rahmen des Moduls daher eine 50:50-Verteilung angenommen.

Auch wenn die ICD-10 GM Systematik eine detailliertere Kodierung der linksventrikulären Herzinsuffizienz in den unterschiedlichen NYHA-Klassen ermöglicht, liegen diese spezifischen Kodierungen nur bei einem Teil der Patienten vor. Bei der Mehrheit der Patienten werden unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz gewählt. Um die Anzahl der Patienten, die entsprechend der zugelassenen Indikation mit LCZ696 behandelt werden können, abzuschätzen, wurde das folgende Vorgehen gewählt: Als unteres Ende der Spanne wurden die Patienten herangezogen, bei denen laut ICD-10 GM Kodierung eine explizite linksventrikuläre Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV vorlag (siehe Tabelle 3-5). Diese Klassen bilden, entsprechend der zugelassenen Indikation nach Fachinformation (9), die symptomatischen Patienten ab. Da die ICD-10 GM Kodierung sowohl Patienten mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion enthält, wurde entsprechend der oben beschriebenen Annahme ein Anteil von 50 % der Patienten der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugeordnet. Dies entspricht der Patientenpopulation mit systolischer Herzinsuffizienz entsprechend der Zulassung (9).

Zur Berechnung des oberen Endes der Spanne wurde für die Patienten mit einer unspezifischen Kodierung der Herzinsuffizienz eine Abschätzung vorgenommen. Dazu wurde basierend auf den spezifischen Kodierungen das Verteilungsverhältnis der NYHA-Klasse I gegenüber den NYHA-Klassen II-IV bestimmt. Da Patienten in der NYHA-Klasse I entsprechend der Definition der NYHA-Klassen keine Symptome aufweisen, werden sie nicht herangezogen. Anhand dieses Verteilungsverhältnisses wurde der spezifisch kodierten Population noch der Anteil der Patienten mit einer unspezifisch kodierten Herzinsuffizienz zugeordnet, der sich aus dem NYHA-Klasse II-IV Anteil ergab. Grundlage für diese Annahme ist eine Publikation des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. In dieser zeigt sich bei der Untersuchung von Qualitätsindikatoren, dass die Arzneimitteltherapie der Herzinsuffizienz bei den spezifisch kodierten Patienten ähnlich zu der der unspezifisch kodierten Linksherzinsuffizienz ist (45). Daraus wurde abgeleitet, dass sich auch die Patientenkollektive insgesamt ähneln. Es ist zu vermuten, dass potentielle Abweichungen vor allem die milden Formen der Herzinsuffizienz betreffen, die noch nicht

eindeutig diagnostiziert wurden und tendenziell eher unspezifisch kodiert werden. Mit einer zunehmenden Schwere der Herzinsuffizienz ist zu erwarten, dass auch die spezifische Kodierung zunimmt. Patienten mit einer primären Rechtsherzinsuffizienz (I50.00) wurden ausgenommen. Auch bei der übergeordneten unspezifischen Kodierung (I50.0-) wurde ein Anteil mit angenommener primärer Rechtsherzinsuffizienz entsprechend des Verteilungsverhältnisses I50.00 gegenüber I50.01 herausgerechnet. Auch beim oberen Ende der Spanne wurde dann ein Anteil von 50 % der Patienten der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion – entsprechend der Zulassung – zugeordnet. Da die externe Validierung (s.o.) ergab, dass eine Unterschätzung auf Basis der HRI-Datenbank von bis zu 5 % vorliegen könnte (39), wurde die berechnete Patientenzahl für das obere Ende der Spanne weiterhin um 5 % erhöht.

Unabhängig von der herangezogenen Quelle besteht bei der Bestimmung der Prävalenz ein weiteres Verzerrungspotential hinsichtlich der Dunkelziffer. Dies betrifft insbesondere die Patienten der NYHA-Klasse I. Da diese entsprechend der Definition der NYHA-Klassen auch unter Belastung keine Symptome und Einschränkungen empfinden, werden diese Patienten zu einem gewissen Anteil nicht diagnostiziert. In echokardiographischen Studien wiesen über 50 % der Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion keine Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz auf (46). Da die Behandlung mit LCZ696 bei Patienten der NYHA-Klasse I nicht indiziert ist, hat dies allerdings keine unmittelbaren Auswirkungen auf die folgende Bestimmung der Prävalenz in der Zielpopulation des betrachteten Anwendungsgebietes (9). In den anderen NYHA-Klassen weisen die Patienten zunehmend Symptome auf, und es kann häufiger zu akuten Phasen kommen, die einen medizinischen Notfall darstellen. Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit einer unerkannten Herzinsuffizienz in diesen Klassen. Konkrete Daten oder Schätzungen zur potentiellen Dunkelziffer in Deutschland liegen nicht vor. In internationalen Studien an unselektierten Patientenpopulationen wurde eine Häufigkeit der linksventrikulären Herzinsuffizienz zwischen 1,8 % und 2,9 % beobachtet (47-49). Zu berücksichtigen ist hier, dass in den Studien unterschiedliche Grenzwerte für die pathologische linksventrikuläre Ejektionsfraktion gewählt wurden. Vergleicht man die Häufigkeit in den unselektierten Populationen mit den Ergebnissen der in diesem Modul herangezogenen Analyse, stellt man fest, dass sich vor allem bei der NYHA-Klasse I die erwarteten Abweichungen bestätigen. Dieser Faktor wird damit nicht weiter berücksichtigt.

Die dargestellten Berechnungen beruhen auf Zahlen der GKV, was für die Herleitung der Zielpopulation von Bedeutung ist. Da die Abschätzung der Prävalenz nicht versicherungsspezifisch vorzunehmen ist, ist als Verzerrungsfaktor nicht auszuschließen, dass sich diese bei den privat Krankenversicherten unterschiedlich darstellt. So finden sich in der privaten Krankenversicherung weniger chronisch kranke Patienten, sondern stattdessen Patienten mit einem besseren Gesundheitszustand (50). Es ist daher davon auszugehen, dass die Prävalenzdaten bezogen auf die Gesamtbevölkerung daher eine tendenzielle Überschätzung darstellen. Da keine Detaildaten hierzu vorliegen und die Zahl der privat Krankenversicherten eine Minderheit darstellt, wird dieser Verzerrungsfaktor als vernachlässigbar angenommen. Dies betrifft auch die Angabe z. B. der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation weiter unten.

Insgesamt ergibt sich daher die in Tabelle 3-6 dargestellte Abschätzung der Prävalenz für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I-IV im Jahr 2013 (39).

Tabelle 3-6: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Prävalenz (1/100.000) 2013	207,6	707,1	675,0	436,3	1818,4	909,2
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Für die Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV ergibt sich damit als unteres Ende der Spanne eine Abschätzung von 1.818/100.000 für das Jahr 2013. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Prävalenz von 909/100.000 im Jahr 2013.

Da die aktuellsten vorliegenden Zahlen aus dem Jahr 2013 stammen, ist eine Extrapolation für das Jahr 2015 erforderlich. Um die Prävalenz für das Jahr 2015 abzuleiten, wurde auch hier die Unsicherheit auf unterschiedliche Weise entsprechend abgebildet. Die oben beschriebenen Analysen liegen neben dem Jahr 2013 auch für das Jahr 2011 vor (39). Der Abstand von zwei Jahren wurde gewählt, um die Veränderungen für die Extrapolation robuster abschätzen zu können. Da sich Therapien und die Möglichkeiten in der Diagnostik ändern können, wurde gleichzeitig darauf verzichtet, noch größere Zeitabstände heranzuziehen. Grundlage der Berechnungen ist die Prävalenz der Patienten mit einer linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV (basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz) in den beiden Jahren (39). Diese Population wurde für die Abschätzung des Wachstumsfaktors gewählt, da es durch potentielle Änderungen im Kodierverhalten bzw. den Kodiervorgaben zu Verschiebungen zwischen den einzelnen Populationen kommen kann. Die Heranziehung der größeren Population lässt damit eine robustere Abschätzung des Wachstumsfaktors erwarten (51).

Tabelle 3-7: Herleitung des Wachstumsfaktors zur Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz im Jahr 2015 basierend auf den Prävalenzen im Jahr 2011 und 2013 (basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz, gesamthafte Darstellung mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion)

	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV
Prävalenz (1/100.000) 2011	1505,1	1494,0	1149,2	4.148,3
Prävalenz (1/100.000) 2013	1638,1	1558,6	1003,5	4.200,2
Jährliche Wachstumsrate in %	-	-	-	0,62361

NYHA: New York Heart Association

Die sich hieraus ergebende jährliche Wachstumsrate (entsprechend Formeln zur Bestimmung der „Compound Annual Growth Rate“) beträgt 0,62361 % (51). Da es sich bei der Herzinsuffizienz um eine Krankheit mit hoher Mortalität handelt (8), hätte die Extrapolation basierend auf der Inzidenz zu einer ausgeprägten Überschätzung der Patientenzahl geführt, da diese die hohe Mortalität nicht entsprechend berücksichtigt. Die Extrapolation basierend auf den Prävalenzen wurde daher bevorzugt. Die Ergebnisse der Abschätzung der Prävalenz für das Jahr 2015 finden sich Tabelle 3-8 (51).

Tabelle 3-8: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthafte und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2015

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Prävalenz (1/100.000) 2015	210,2	715,9	683,4	441,8	1841,1	920,6

EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association

Für die Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV ergibt sich damit als unteres Ende der Spanne eine Abschätzung von 1.841/100.000 für das Jahr 2015. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit

erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Prävalenz von 921/100.000.

Um das obere Ende der Spanne für die Prävalenz abzuschätzen, wurde, wie oben detaillierter beschrieben, das Verteilungsverhältnis der NYHA-Klasse I gegenüber den NYHA-Klassen II-IV bestimmt. Anhand dieses Verteilungsverhältnisses wurde der spezifisch kodierten Population noch der Anteil der Patienten mit einer unspezifisch kodierten Herzinsuffizienz zugeordnet, der sich aus dem NYHA I Anteil bzw. dem NYHA II-IV Anteil ergab (39). Dies ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013.

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Prävalenz (1/100.000) 2013	483,1	1638,1	1558,6	1003,5	4200,2	2100,1

EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association

Für die Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen II-IV ergibt sich aus der Analysepopulation für das obere Ende der Spanne eine Abschätzung von 4.200/100.000 für das Jahr 2013. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Prävalenz von 2.100/100.000.

Für die Berechnung der Prävalenz im Jahr 2015 unter Berücksichtigung der Unsicherheit diente hier eine Analyse, die die relativen Prävalenzanstiege bei der Herzinsuffizienz von 2008-2030 abschätzt (52) und damit einen sehr langen Horizont abbildet. Diese Quelle wurde daher herangezogen, um die entsprechende Unsicherheit abzubilden. In diesem Zusammenhang werden in der Publikation drei Bevölkerungsprognosen vorgenommen. In der Maximalvariante wird dort eine Zunahme der Prävalenz in diesem Zeitraum um 44,9 % angenommen. Diese Berechnung wird daher zur Abschätzung des oberen Endes der Spanne herangezogen. Analog zur Berechnung zuvor wurde in diesem Fall mit Hilfe der Formel zur Bestimmung der „Compound annual growth rate“ basierend auf dieser Zunahme die entsprechende jährliche Wachstumsrate berechnet. Diese beträgt 1,7 % pro Jahr (51).

Basierend auf den Zahlen für das Jahr 2013 ergibt sich unter Berücksichtigung der jährlichen Wachstumsrate von 1,7 % eine Abschätzung der Prävalenz für das Jahr 2015, die in Tabelle 3-10 dargestellt ist (51).

Tabelle 3-10: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015.

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Prävalenz (1/100.000) 2015	499,7	1694,3	1612,0	1037,9	4344,2	2172,1
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Für das obere Ende der Spanne ist abschließend noch die bis zu 5 %ige Unterschätzung der Analysepopulation gegenüber der GKV-Gesamtpopulation (s.o.) heranzuziehen und entsprechend aufzuschlagen (51). Dies ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015 unter Berücksichtigung einer 5 %igen Unterschätzung

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Prävalenz (1/100.000) 2015	524,6	1779,0	1692,6	1089,8	4561,4	2280,7
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Unter Berücksichtigung eines 5 %igen Aufschlags auf die Prävalenz von 4.344/100.000 (siehe Tabelle 3-10), resultiert für das obere Ende der Spanne eine Abschätzung von 4.561/100.000 für das Jahr 2015. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Prävalenz von 2.281/100.000.

Die Spanne der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV, d. h. der symptomatischen Patienten, im Jahr 2015 unter Berücksichtigung der zugelassenen Indikation und Unsicherheitsfaktoren beträgt somit 921/100.000 bis 2.281/100.000.

Prävalenz der Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht

Große Unterschiede zeigen sich in Bezug auf den Faktor „Alter“ der Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Von der Herzinsuffizienz sind vor allem Patienten mit höherem Lebensalter betroffen. In einer Analyse betrug die Prävalenz in der Gruppe der Patienten im Alter zwischen 50-59 Jahren 0,9 % bei Frauen und 1,7 % bei Männern. Bei den Patienten im Alter von 90 und mehr Jahren betrug die Prävalenz dagegen bei den Frauen 51,2 % und 50,8 % bei den Männern (14). Diesen Unterschied beobachtet man auch in anderen Studien weltweit (34, 42, 53).

Dies zeigt sich auch in der Analyse basierend auf der HRI-Datenbank für das Jahr 2013 (39). An dieser Stelle werden die Ergebnisse der Original-Analyse für das Jahr 2013 dargestellt und keine Extrapolation basierend auf den jährlichen Wachstumsraten für das Jahr 2015 vorgenommen, da kein alter- oder geschlechtsspezifischer Zusatznutzen deklariert wird. Dargestellt sind die Patienten mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Halbierung der dargestellten Zahlen bei den NYHA-Klassen II bis IV. Für die zugelassene Indikation entfällt entsprechend die NYHA-Klasse I mit asymptomatischen Patienten. In Tabelle 3-12 sind nachfolgend die Abschätzungen der Prävalenzen basierend auf den spezifischen ICD-10 GM Kodierungen dargestellt, in Tabelle 3-13 basierend auf der Extrapolation der spezifischen Kodierungen auf die unspezifischen Kodierungen.

Tabelle 3-12: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.

Prävalenz (1/100.000) in 2013 in Abhängigkeit vom Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
18 bis 49	20,8	41,9	24,4	11,9
50 bis 54	101,0	228,8	149,5	77,3
55 bis 59	165,3	424,2	292,9	116,8
60 bis 64	249,1	660,3	497,6	268,3
65 bis 69	343,5	1.141,4	792,8	469,2
70 bis 74	504,9	1.679,8	1.331,5	776,7

Prävalenz (1/100.000) in 2013 in Abhängigkeit vom Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
75 bis 79	695,6	2.506,4	2.336,7	1.393,5
80 bis 84	840,2	3.420,1	3.906,9	2.574,4
85 bis 89	963,8	3.998,4	5.022,3	3.810,3
90 und älter	910,7	4.012,9	5.797,0	5.047,8
NYHA: New York Heart Association				

Tabelle 3-13: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013

Prävalenz (1/100.000) in 2013 in Abhängigkeit vom Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
18 bis 49	53,2	106,3	62,2	30,0
50 bis 54	236,7	529,8	348,2	179,1
55 bis 59	393,9	1.009,9	692,5	276,8
60 bis 64	603,3	1.600,6	1.199,3	639,9
65 bis 69	811,9	2.696,1	1.854,0	1.092,7
70 bis 74	1.168,5	3.898,5	3.086,1	1.785,6
75 bis 79	1.559,9	5.622,0	5.253,7	3.097,3
80 bis 84	1.875,5	7.651,1	8.727,4	5.731,0
85 bis 89	2.215,5	9.185,0	11.498,0	8.723,9
90 und älter	2.268,3	9.978,4	14.393,2	12.507,8
NYHA: New York Heart Association				

Betrachtet man den Faktor „Geschlecht“, ergibt sich insgesamt eine ähnliche Häufigkeit der Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen. Eine Analyse basierend auf Versorgungsdaten von drei bundesweiten gesetzlichen Betriebskrankenkassen aus dem Jahr 2006 ergibt für Deutschland eine altersstandardisierte Prävalenz von 1,6 % bei Frauen und 1,8 % bei Männern (14). In der regionalen CARLA-Studie finden sich für die symptomatische Herzinsuffizienz eine altersstandardisierte Prävalenz von 7,7 % für Männer und 9,0 % für Frauen (7). Allerdings finden sich auch deutlichere Abweichungen in anderen Publikationen. So ergibt sich aus Daten der AOK aus dem Jahr 2004 ein Verhältnis der betroffenen Männer

zu den betroffenen Frauen von 1:2 (35). In späteren Publikationen der AOK reduziert sich dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern allerdings wieder deutlich (Jahresprävalenz 2010: Männer 4,2 %, Frauen 5,0 %) (36). Auch umfangreiche Analysen aus anderen europäischen Ländern, wie z. B. Schweden, zeigen eine vergleichbare Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern (34).

Demographische Einflussfaktoren bzw. die demographische Struktur und die Lebenserwartung der einzelnen Geschlechter in den jeweiligen Ländern können hier relevante Einflussfaktoren auf die Prävalenz der Herzinsuffizienz sein (54).

Wie bereits erwähnt, differenzieren die auf einer ICD-10 GM Kodierung beruhenden Analysen nicht zwischen der Herzinsuffizienz mit reduzierter (10) bzw. erhaltener Ejektionsfraktion, da dieser Unterschied nicht nach ICD-10 GM kodierbar ist. Aus echokardiographischen Untersuchungen ist allerdings bekannt, dass Frauen tendenziell häufiger an der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion leiden als Männer, bei denen tendenziell die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion häufiger vorkommt (13, 43, 44).

Ferner ist als geschlechtsspezifischer Faktor relevant, dass Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose der Herzinsuffizienz im Mittel mehrere Jahre älter sind als Männer. Auch bei den zu Grunde liegenden pathophysiologischen Einflussfaktoren der Entwicklung der Herzinsuffizienz, den Risikofaktoren und bei den Begleiterkrankungen scheint es geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben (44, 55). Es resultieren hieraus in den Leitlinien allerdings keine Unterschiede in der empfohlenen grundlegenden Arzneimitteltherapie für die beiden Geschlechter (1-3, 44).

In der Folge werden die Ergebnisse der Analyse basierend auf der HRI-Forschungsdatenbank für das Jahr 2013 dargestellt (39). Hier zeigt sich bei Betrachtung der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen bei den NYHA-Klassen II und IV eine etwas höhere Prävalenz bei den Männern, während bei der NYHA-Klasse III die Prävalenz bei den Frauen leicht überwiegt (Tabelle 3-14). Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Halbierung der dargestellten Zahlen bei den NYHA-Klassen II bis IV. Für die zugelassene Indikation entfällt entsprechend die NYHA-Klasse I mit asymptomatischen Patienten.

Tabelle 3-14: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Geschlecht basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.

Prävalenz (1/100.000) in 2013 in Abhängigkeit vom Geschlecht	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
Frauen	192,7	683,4	677,8	430,0
Männer	224,7	734,1	671,9	443,5

NYHA: New York Heart Association

Betrachtet man die Abschätzung unter Berücksichtigung der Extrapolation auf unspezifische ICD-10 GM Kodierungen (Tabelle 3-15), so zeigt sich für das Jahr 2013 eine leicht höhere Prävalenz bei den Frauen über alle NYHA-Klassen hinweg. Dies ist dadurch bedingt, dass bei Frauen häufiger unspezifische Diagnosen kodiert worden sind als bei den Männern.

Tabelle 3-15: Abschätzung der Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Geschlecht basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013

Prävalenz (1/100.000) in 2013 in Abhängigkeit vom Geschlecht	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
Frauen	485,4	1.706,7	1.681,3	1.064,5
Männer	480,5	1.559,8	1.418,4	933,7

NYHA: New York Heart Association

Inzidenz

In einer Studie aus den USA wird eine Inzidenz zwischen 2 und 5 pro 1.000 Personenjahre berichtet (6). In einer schwedischen Analyse wurde eine Inzidenz von 3,8 pro 1.000 Personenjahre festgestellt, die für beide Geschlechter gleich ist (34). Eine Analyse basierend auf Versorgungsdaten von drei bundesweiten gesetzlichen Betriebskrankenkassen aus dem Jahr 2006 ergibt für Deutschland eine altersstandardisierte Inzidenz der Herzinsuffizienz von 2,7 pro 1.000 Personenjahre in der Gesamtpopulation. Bei den Frauen beträgt sie 2,3 pro 1.000 Personenjahre und 3,1 pro 1.000 Personenjahre für die Männer (14).

Analog zur Abschätzung der Prävalenz sind die öffentlich zur Verfügung stehenden Quellen nicht ausreichend detailliert, um eine Schätzung für die Inzidenz der Herzinsuffizienz in Deutschland vorzunehmen, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Daher wurde auch hier eine Analyse der Forschungsdatenbank des HRI

genutzt (39). Bei der Abschätzung der Inzidenz wurden die gleichen, oben ausführlich beschriebenen Annahmen wie bei der Prävalenz zu Grunde gelegt, so dass unter Berücksichtigung der Unsicherheit eine Spanne für die Inzidenz resultiert. Da das Arzneimittel bei Minderjährigen nicht einzusetzen ist (9), wurden diese aus der Analysepopulation ausgeschlossen. Die Inzidenzangaben beziehen sich damit nicht auf die Gesamtbevölkerung, sondern auf die erwachsene Bevölkerung. In der Tabelle 3-16 wird basierend auf den spezifischen ICD-10 GM Kodierungen die Abschätzung des unteren Endes der Spanne der Inzidenz für das Jahr 2013 dargestellt (39).

Tabelle 3-16: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013.

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Inzidenz (1/100.000) 2013	66,1	208,3	201,3	158,1	567,7	283,9
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Für die Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV, d. h. der symptomatischen Patienten, ergibt sich damit als unteres Ende der Spanne für das Jahr 2013 eine Abschätzung von 568/100.000. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Halbierung der in der Tabelle dargestellten Zahlen und einem unteren Ende der Spanne von 284/100.000.

Auch wenn die Entwicklungen von Inzidenzen und Prävalenzen von unterschiedlichen Faktoren abhängig sind und damit unterschiedlich sein können, finden sich in der Literatur bei der Beschreibung und Abschätzung zukünftiger Patientenzahlen in Deutschland vor allem Abschätzungen zur Entwicklung der Prävalenz (52, 56). Daher werden die oben genannten Abschätzungen zu den Wachstumsraten für die Prävalenz angewandt, um die Inzidenz für das Jahr 2015 abzuschätzen – für das untere Ende der Spanne beträgt die jährliche Wachstumsrate entsprechend 0,62361 % (51). Dies könnte an dieser Stelle zu einer Unterschätzung führen, da die Wachstumsrate der Inzidenz etwas höher sein könnte und die Prävalenz bedingt durch die hohe Mortalität etwas weniger stark wächst. Da auch bei der Abschätzung der Inzidenz eine obere und eine untere Spanne zur Berücksichtigung von Unsicherheit angegeben wird, sollte dies jedoch hinreichend abgebildet sein. Die Abschätzung der Inzidenz für 2015 ist in Tabelle 3-17 dargestellt (51).

Tabelle 3-17: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2015.

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Inzidenz (1/100.000) 2015	66,9	210,9	203,8	160,1	574,8	287,4
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Es ergibt sich für das Jahr 2015 als unteres Ende der Spanne damit eine Abschätzung der Inzidenz in Höhe von 575/100.000. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Inzidenz von 287/100.000.

Zur Abschätzung des oberen Endes der Spanne wird, wie bei der Prävalenz, zunächst eine Abschätzung getroffen, die auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013 beruht (Tabelle 3-18). Im nächsten Schritt wird basierend auf der jährlichen Wachstumsrate von 1,7 % (51) die Inzidenz im Jahr 2015 berechnet (Tabelle 3-19) (51) und ein 5 %iger Aufschlag vorgenommen (Tabelle 3-20) (51), um, wie analog zur Prävalenz beschrieben, die potentielle Unterschätzung der HRI Forschungsdatenbank zu berücksichtigen.

Tabelle 3-18: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Inzidenz (1/100.000) 2013	111,2	347,7	332,9	259,4	940,0	470,0
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Tabelle 3-19: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Inzidenz (1/100.000) 2015	115,0	359,6	344,3	268,3	972,2	486,1
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Tabelle 3-20: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (gesamthaft und mit reduzierter Ejektionsfraktion) basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2015 unter Berücksichtigung einer 5 %igen Unterschätzung

	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV	NYHA-Klasse II-IV	NYHA-Klasse II-IV mit reduzierter EF
Inzidenz (1/100.000) 2015	120,8	377,6	361,5	281,7	1.020,8	510,4
EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association						

Berücksichtigt man bei der Abschätzung des oberen Endes der Spanne wie bei der Prävalenz eine bis zu 5 %ige Unterschätzung basierend auf der Forschungsdatenbank in Kombination mit einer jährlichen Wachstumsrate von 1,7 % (51), so ergibt sich eine Abschätzung der Inzidenz in Höhe von 1.021/100.000 für das Jahr 2015. Bei Heranziehung der oben beschriebenen, hälftigen Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Inzidenz von 510/100.000.

Die Spanne der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV, d. h. der symptomatischen Patienten, im Jahr 2015 beträgt somit unter Berücksichtigung der zugelassenen Indikation 287/100.000 - 510/100.000.

Inzidenz der Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht

Auch die Inzidenz unterscheidet sich deutlich zwischen den verschiedenen Altersgruppen und steigt mit zunehmendem Alter an (14, 42, 57). An dieser Stelle werden die Ergebnisse der Original-Analyse für das Jahr 2013 (39) dargestellt und wie für die Prävalenz keine Extrapolation basierend auf den jährlichen Wachstumsraten für das Jahr 2015 vorgenommen, da kein alters- bzw. geschlechtsspezifischer Zusatznutzen deklariert wird. In den Tabellen ist ferner die hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion nicht berücksichtigt. Berücksichtigt man die oben beschriebene, hälftige Verteilung auf die Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. reduzierter Ejektionsfraktion, führt dies für die zugelassene Indikation zu einer Halbierung der in Tabelle 3-21 bzw. in Tabelle 3-22 dargestellten Zahlen bei den NYHA-Klassen II bis IV. Für die zugelassene Indikation entfällt entsprechend die NYHA-Klasse I mit asymptomatischen Patienten (9).

Tabelle 3-21: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht basierend auf spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für das Jahr 2013

Geschlecht	Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
		Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)
Frauen	18 bis 49	7,4	11,4	8,1	4,2
	50 bis 54	30,1	58,5	39,8	30,7
	55 bis 59	41,2	110,8	69,0	35,8
	60 bis 64	60,1	177,3	136,8	87,4
	65 bis 69	91,5	323,4	208,3	145,5
	70 bis 74	135,8	455,8	379,1	239,8
	75 bis 79	176,5	608,2	625,1	406,1
	80 bis 84	216,7	862,4	1.007,4	787,4
	85 bis 89	228,4	904,3	1.138,3	1.060,0
	90 und älter	218,9	872,7	1.246,3	1.448,0
	Gesamt	59,2	198,1	196,5	152,0
Männer	18 bis 49	13,6	27,8	16,3	10,5
	50 bis 54	68,9	146,9	90,3	63,4
	55 bis 59	81,7	236,9	182,0	81,2
	60 bis 64	113,2	298,9	271,8	182,3
	65 bis 69	141,1	426,9	360,0	281,6
	70 bis 74	182,2	563,6	505,8	415,3
	75 bis 79	225,8	824,8	716,2	623,1
	80 bis 84	259,9	903,3	1.168,9	1.017,0
	85 bis 89	330,6	993,2	1.412,0	1.299,5
	90 und älter	236,3	892,4	1.756,1	1.738,3
	Gesamt	74,1	220,0	206,9	165,2
Gesamtsumme	18 bis 49	10,4	19,5	12,1	7,3
	50 bis 54	48,6	100,7	63,9	46,3
	55 bis 59	60,4	170,5	122,4	57,3
	60 bis 64	84,7	233,7	199,4	131,4
	65 bis 69	114,2	370,7	277,6	207,7
	70 bis 74	156,5	504,0	435,7	318,2
	75 bis 79	197,5	700,5	663,9	498,5
	80 bis 84	233,3	878,1	1.069,6	875,8
	85 bis 89	259,6	931,4	1.221,7	1.133,0

Geschlecht	Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
		Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)
	90 und älter	222,5	876,8	1.352,9	1.508,7
	Gesamt	66,1	208,3	201,3	158,1

NYHA: New York Heart Association

Tabelle 3-22: Abschätzung der Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht basierend auf der Extrapolation der spezifischen ICD-10 GM Kodierungen für die linksventrikuläre Herzinsuffizienz auf unspezifische Kodierungen einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2013

Geschlecht	Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
		Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)
Frauen	18 bis 49	15,8	24,4	17,4	9,0
	50 bis 54	58,1	113,1	76,9	59,4
	55 bis 59	76,8	206,4	128,5	66,7
	60 bis 64	110,6	326,6	252,0	160,9
	65 bis 69	165,4	584,6	376,5	263,1
	70 bis 74	240,1	806,0	670,4	424,0
	75 bis 79	309,4	1.066,0	1.095,6	711,9
	80 bis 84	352,5	1.402,4	1.638,3	1.280,5
	85 bis 89	370,7	1.468,0	1.847,7	1.720,6
	90 und älter	352,2	1.404,2	2.005,2	2.329,9
	Gesamt	104,3	343,9	336,6	257,8
Männer	18 bis 49	24,0	49,2	28,8	18,5
	50 bis 54	108,0	230,3	141,6	99,4
	55 bis 59	135,6	393,4	302,1	134,8
	60 bis 64	187,4	495,0	450,1	301,9
	65 bis 69	226,5	685,5	578,1	452,2
	70 bis 74	298,9	924,7	829,8	681,3
	75 bis 79	350,6	1.281,0	1.112,3	967,7
	80 bis 84	392,1	1.363,2	1.764,0	1.534,7
	85 bis 89	505,1	1.517,2	2.156,9	1.985,1
	90 und älter	365,1	1.378,8	2.713,1	2.685,6
	Gesamt	119,2	352,1	328,7	261,2
Gesamtsumme	18 bis 49	19,8	36,6	23,0	13,7
	50 bis 54	82,0	169,1	107,8	78,5
	55 bis 59	104,6	294,9	210,75	99,0
	60 bis 64	146,2	404,6	343,7	226,2
	65 bis 69	193,3	630,7	468,6	349,4
	70 bis 74	266,4	859,1	741,6	539,0
	75 bis 79	327,0	1.157,6	1.102,7	820,9

Geschlecht	Alter in Jahren	NYHA-Klasse I	NYHA-Klasse II	NYHA-Klasse III	NYHA-Klasse IV
		Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)	Inzidenz (1/100.000)
	80 bis 84	367,7	1.387,3	1.686,7	1.378,4
	85 bis 89	411,7	1.483,0	1.942,0	1.801,2
	90 und älter	354,9	1.398,8	2.153,3	2.404,3
	Gesamt	111,2	347,7	332,9	259,4

NYHA: New York Heart Association

Aus der Analyse ergibt sich, dass die Inzidenz der Herzinsuffizienz für fast alle NYHA-Klassen bei den Männern leicht über der Inzidenz bei den Frauen liegt. Bei beiden Geschlechtern steigt die Inzidenz in nahezu allen betrachteten Zellen mit zunehmendem Alter an.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Erwartete Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz der Herzinsuffizienz

Weltweit scheint die Prävalenz der Herzinsuffizienz zu steigen (6, 57). Während bei internationalen Studien in den letzten Jahrzehnten eine stabile Inzidenz bei den Männern beobachtet wurde, stieg diese bei den Frauen an. Aus der zunehmenden Inzidenz resultiert in der Folge eine Zunahme der Prävalenz (55). In den USA wird ein Anstieg der Prävalenz im Jahr 2030 gegenüber 2012 um 23% erwartet (58). In Schweden beobachtete man dagegen vor wenigen Jahren keine relevanten Veränderungen der Prävalenz (34). In Deutschland wird eine Zunahme der relativen Prävalenz bis 2030 um bis zu 44,9 % angenommen (52). Generell wird eine Veränderung der Altersstruktur in Deutschland im Sinne einer „Wellenbewegung“ ein mittel- bis langfristig relevanter Einflussfaktor sein (54).

Um spezifische Abschätzungen treffen zu können, die sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet beziehen, wird auf die Forschungsdatenbank des HRI zurückgegriffen. Um die entsprechende Unsicherheit abzubilden, wird eine Spanne abgeschätzt. Basierend auf den Daten der HRI Forschungsdatenbank wird für das untere Ende der Spanne die jährliche Wachstumsrate von 0,62361 % angenommen (51). Für das obere Ende der Spanne wird die jährliche Wachstumsrate von 1,7 % herangezogen (52). Die Herleitung der beiden Raten wurde oben beschrieben (siehe Tabelle 3-8, Tabelle 3-10). Auch wenn die Entwicklungen von Inzidenzen und Prävalenzen von unterschiedlichen Faktoren abhängig sind und damit unterschiedlich sein können, finden sich in der Literatur bei der Beschreibung und

Abschätzung zukünftiger Patientenzahlen vor allem Abschätzungen zur Entwicklung der Prävalenz (52, 56). Daher werden die Abschätzungen zu den jährlichen Wachstumsraten der Prävalenz auch auf die Inzidenz angewendet. Wie sich aus den vorangegangenen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz ergibt, ist das Alter ein wesentlicher Einflussfaktor. Durch die demographische Alterung ist anzunehmen, dass damit auch die Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz weiter ansteigt (54, 56). Durch neue Behandlungsoptionen wie LCZ696, die die Mortalität durch die Herzinsuffizienz in Zukunft weiter reduzieren können, wird die Prävalenz zunehmen. Das aktuell vom G-BA konzipierte Disease Management Programm zur chronischen Herzinsuffizienz (59) kann auch Effekte auf die Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz haben: Durch eine Sensibilisierung der Patienten und Ärzte und eine bessere bzw. frühere Diagnostik kann die Dunkelziffer der Herzinsuffizienz reduziert und eine entsprechende Therapie früher eingeleitet werden. Dadurch können sich die verfügbaren Zahlen für die Inzidenz und die Prävalenz der Herzinsuffizienz erhöhen. Zusätzliche potentielle Verschiebungen zwischen den Häufigkeiten der Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. erhaltener Ejektionsfraktion sind denkbar (57), sollten aber in der Spanne zur Abbildung von Unsicherheiten bereits mit abgebildet sein, da Veränderungen von Einflussfaktoren, wie z. B. ein weiteres Auseinanderweichen der Lebenserwartung von Männern gegenüber Frauen, in den hier betrachteten Zeiträumen nur allenfalls geringfügig ausfallen werden. In der Tabelle 3-23 werden für den Zeitraum 2015 – 2020 die Entwicklungen der Prävalenz und Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen II-IV mit reduzierter Ejektionsfraktion unter Nutzung der oben genannten Wachstumsraten abgeschätzt (51).

Tabelle 3-23: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen II-IV mit reduzierter Ejektionsfraktion für die Jahre 2015-2020

Spanne für das Jahr (1/100.000)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Prävalenz	921 bis 2.281	927 bis 2.320	933 bis 2.359	938 bis 2.399	944 bis 2.440	950 bis 2.482
Inzidenz	287 bis 510	289 bis 519	291 bis 527	292 bis 536	294 bis 546	296 bis 555

NYHA: New York Heart Association

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
LCZ696	612.299 – 1.610.141	552.895 – 1.369.813
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Da die Analysepopulation der Forschungsdatenbank des HRI aus einer stratifizierten Patientenpopulation von GKV-Versicherten besteht, bietet es sich in diesem Fall nicht an, die Zielpopulation insgesamt zu berechnen und von dieser auf die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu schließen. Stattdessen wird die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation direkt aus der Forschungsdatenbank berechnet und dann im zweiten Schritt auf die Zielpopulation insgesamt geschlossen (39). Dies erlaubt eine genauere Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als über die oben vorgegebene Quelle. Die Forschungsdatenbank des HRI setzt sich aus anonymisierten Daten von ca. 75 gesetzlichen Krankenversicherungen zusammensetzt. Für die Analysen wurde eine Stichprobe der Forschungsdatenbank, die nach Alter und Geschlecht gemäß Statistischem Bundesamt (Stand: 31.12.2013) stratifiziert wurde, genutzt. Die Stichprobe umfasst ca. 4 Millionen Versichertenanonyme pro Versicherungsjahr. Mittels der Hochrechnung soll die absolute

Anzahl und der relative Anteil der Herzinsuffizienzpatienten in der deutschen GKV-Bevölkerung geschätzt werden. Der relative Anteil bezieht sich dabei immer auf die Grundgesamtheit aller GKV-Patienten (in der entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppe).

Zur Hochrechnung der Inzidenz- bzw. der Prävalenzraten wurde die Information aller Versicherten in der HRI-Studienpopulation genutzt, für die vollständige Informationen zum Alter, Geschlecht und aktuellen Wohnort in der HRI Datenbank vorhanden waren. Die KM6 Statistik, die jährlich vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlicht wird, diente als Datengrundlage zur Berechnung der patientenindividuellen Gewichte. Bei der KM6 handelt es sich um eine allgemein verfügbare Statistik, in der die Anzahl aller zum 01.07. eines Jahres gesetzlich krankenversicherten Personen, gegliedert nach Altersgruppe, Geschlecht, Wohnort, Versichertenstatus und Kassenart enthalten sind (KM6 -Statistik 2013, Stichtag: 01.07.2013, GKV-Population = 69.854.922 Versicherte (60)). Die 17 Regionen der kassenärztlichen Vereinigungen (KV) in Deutschland wurden zu Analysezwecken den 16 Bundesländern zugeteilt, d. h. die KV-Regionen Westfalen-Lippe und Nordrhein bilden zusammen das Bundesland Nordrhein-Westfalen.

Zur Bestimmung der absoluten Anzahl und des relativen Anteils der Patienten mit Herzinsuffizienz in 2013 wird die Patientenzahl in jeder Alters- und Geschlechtsgruppe sowie pro Bundesland ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der gesetzlich Versicherten in den entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bundeslandgruppen im Jahr 2013. Folglich erhalten Patienten, die in der HRI-Studienpopulation im Verhältnis zur gesamten GKV-Bevölkerung unterrepräsentiert sind, ein hohes Gewicht, während Patienten, die in der Studienpopulation im Verhältnis zur GKV-Bevölkerung überrepräsentiert sind, ein niedriges Gewicht. Durch die Summierung aller Gewichte über alle Versicherten in der Studienpopulation ergibt sich die hochgerechnete, absolute Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in der GKV-Bevölkerung (39).

Die auf dieser Basis für das Jahr 2013 bestimmte Patientenzahl wurde dann mit Hilfe der oben beschriebenen jährlichen Wachstumsraten (0,62361 % bzw. 1,7 %) auf das Jahr 2015 hochgerechnet, so dass eine Spanne angegeben wird. Die bis zu 5 %ige Unterschätzung durch die Forschungsdatenbank wird bei der Berechnung der oberen Spanne im Sinne eines Aufschlags auf die 2013er Population berücksichtigt.

Im zweiten Schritt wird dann basierend auf der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation eine Hochrechnung auf die Zahl der Patienten in der Zielpopulation insgesamt vorgenommen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand gab es zum 31.12.2014 in Deutschland 81.197.537 Einwohner (61). Zum 30.12.2013 gab es basierend auf der Fortschreibung des Zensus 2011 rund 80.767.463 Einwohner. Dies entspricht einem Wachstum von 0,5325 %. Von den 81.197.537 Einwohnern in Deutschland zum 31.12.2014 waren 68.117.257 Einwohner 18 Jahre alt und älter. Überträgt man den Wachstumsfaktor von 0,5325 % auf diese Population, werden zum 31.12.2015 68.479.971 Einwohner erwartet, die 18 Jahre alt und älter sind.

Für den 01.07.2015 sieht die KM6-Statistik 58.258.731 Versicherte im Alter von 20 Jahren und mehr vor (62). 61.836.184 Versicherte waren zu diesem Zeitpunkt 15 Jahre alt und älter. Da es keine Angaben in der Statistik gibt, die sich auf Patienten im Alter von 18 Jahren und mehr beziehen, müssen die beiden zuvor genannten Populationen zur Näherung herangezogen werden. Geht man von 61.836.184 Versicherten (15 Jahre und älter) aus, so entsprechen die 552.985 GKV-Patienten vom unteren Ende der Spanne einem Anteil von 0,8944 %. Bei 58.258.731 Versicherten (20 Jahre und älter) wäre der Anteil 0,9490 %. Bezieht man dies auf die erwarteten 68.479.971 Einwohner in 2015, die 18 Jahre alt und älter sind, so sind am unteren Ende der Spanne in der Zielpopulation 612.299 bis 649.898 zu erwarten.

Geht man von 61.836.184 Versicherten (15 Jahre und älter) aus, so entsprechen die 1.369.813 GKV-Patienten am oberen Ende der Spanne einem Anteil von 2,2152 %. Bei 58.258.731 Versicherten (20 Jahre und älter) wäre der Anteil 2,3513 %. Bezieht man dies auf die erwarteten 68.479.971 Einwohner in 2015, die 18 Jahre alt und älter sind, so sind am oberen Ende der Spanne in der Zielpopulation 1.516.988 bis 1.610.141 Patienten zu erwarten.

Zieht man zusammenfassend die 61.836.184 Versicherten im Alter von 15 und mehr Jahren heran, ergibt sich eine Spanne von 612.299 bis 1.516.988 Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt eine Unterschätzung dar. Bei Heranziehung der 58.258.731 Patienten im Alter von 20 und mehr Jahren würde die Spanne 649.898 bis 1.610.141 Patienten in der Zielpopulation betragen, was jedoch eine Überschätzung darstellt. Als umfassendste Spanne wird damit in Tabelle 3-24 von 612.699 – 1.610.141 Patienten in der Zielpopulation ausgegangen. Diese Zahlen sind grundsätzlich plausibel. Berechnet man die Zielpopulation basierend auf den Prävalenzen aus Tabelle 3-8 und Tabelle 3-11, so ergeben sich bei 68.479.971 Einwohnern in 2015, die 18 Jahre alt und älter sind, 630.701 – 1.563.398 Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Erheblich	552.895 – 1.369.813
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Zahlen für die relevante Patientengruppe wurde im Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben. Da sich das Ausmaß des Zusatznutzens zwischen einzelnen Patientengruppen nicht unterscheidet, besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für die ermittelte Gesamtpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2 sind orientierende Literaturrecherchen durchgeführt worden. Hierbei wurden überwiegend Review-Arbeiten gesichtet. Wenn notwendig, wurden aus diesen weitere relevante Primärpublikationen identifiziert und ausgewertet. Darüber hinaus dienten medizinisch-pharmazeutische Lehrbücher sowie die NVL und die DGK/ESC-Leitlinien als Primärliteratur. Zur Epidemiologie und Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Weiterhin wurden Online-Veröffentlichungen des RKI, Gesundheitsberichterstattungen des Bundes oder der Länder und eine Auswertung aus der HRI-Forschungsdatenbank herangezogen.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zum GKV-Anteil wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 2009, zuletzt geändert: August 2013. [Abgerufen am: 05.10.2015]. Abrufbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2012;33(14):1787-847.
3. 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.
4. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK and Lip GY. ABC of heart failure. Pathophysiology. Bmj. 2000;320(7228):167-70.
5. Feldmann C, Ertl G and Angermann CE. Ganzheitliche Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Der Internist. 2014(55):676-86.
6. Bui AL, Horwich TB and Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nature reviews Cardiology. 2011;8(1):30-41.
7. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, Kluttig A, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. PloS one. 2013;8(3):e59225.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322.
9. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Entresto Filmtabletten. Stand November 2015a.
10. Wachter R and Edelmann F. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Heart failure clinics. 2014;10(3):399-406.

11. Owan TE and Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;47(5):320-32.
12. Wood P, Piran S and Liu PP. Diastolic heart failure: progress, treatment challenges, and prevention. *The Canadian journal of cardiology*. 2011;27(3):302-10.
13. Wachter R. [Diastolic heart failure and multimorbidity]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2015;140(6):402-5.
14. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prutz F, Haverkamp W and Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2015.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104(24):2996-3007.
16. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur). 2013. [Abgerufen am: 18.03.2015]. Abrufbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301117015.xls>.
17. Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community: impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation Heart failure*. 2011;4(1):36-43.
18. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A, et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIDence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2014;103(12):1006-14.
19. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*. 2013;15(7):808-17.
20. Butler J, Braunwald E and Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *Jama*. 2014;312(8):789-90.

21. Ahmed A. A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure. *The American journal of cardiology*. 2007;99(4):549-53.
22. Jünger J, Holzapfel N, Müller-Tasch T, Wild B and Herzog W. Psychosomatik der Herzinsuffizienz. *psychoneuro*. 2006;32(5).
23. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002;87(3):235-41.
24. Mastenbroek MH, Versteeg H, Zijlstra W, Meine M, Spertus JA and Pedersen SS. Disease-specific health status as a predictor of mortality in patients with heart failure: a systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of heart failure*. 2014;16(4):384-93.
25. Faller H, Stork S, Schowalter M, Steinbuchel T, Wollner V, Ertl G, et al. Is health-related quality of life an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure? *Journal of psychosomatic research*. 2007;63(5):533-8.
26. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, Kutner JS, Peterson PN, Wittstein IS, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(8):643-8.
27. Muller-Tasch T, Peters-Klimm F, Schellberg D, Holzapfel N, Barth A, Junger J, et al. Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(10):818-24.
28. Calvert MJ, Freemantle N and Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *European journal of heart failure*. 2005;7(2):243-51.
29. Norberg EB, Boman K and Lofgren B. Activities of daily living for old persons in primary health care with chronic heart failure. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2008;22(2):203-10.
30. Schwarz S and Halle M. [Exercise training in heart failure patients]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014;139(16):845-50.
31. Polikandrioti M, Goudevenos J, Michalis LK, Koutelekos J, Kyristi H, Tzialas D, et al. Factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with heart failure. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2015;56(1):26-35.
32. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH and Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8):1527-37.

33. Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *The Canadian journal of cardiology*. 2006;22(1):23-45.
34. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *European journal of heart failure*. 2013;15(9):995-1002.
35. Gerste B, Günster C, Heller G and Hilfer S. Sektorenübergreifende Leistungsanalysen, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz. 2007. [Abgerufen am: 13.04.2015]. Abrufbar unter:
http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_versorgungsanalysen/wido_ver_khkbericht_1207.pdf.
36. Kaduszkiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I and Scherer M. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J., Günster C., Gerste B., Robra B.-P. and Schmacke N., Hrsg. Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression Schattauer; 2014. S. 209-29.
37. Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle), Deskriptiver Ergebnisbericht. 2006. [Abgerufen am: 20.04.2015]. Abrufbar unter:
<http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04.pdf?blob=publicationFile>.
38. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016, Festlegung der zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV. 15.04.2015. [Abgerufen am: 30.04.2015]. Abrufbar unter:
http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2016/20150415_Festlegung_Krankheiten.zip.
39. Jacob J and Walker J. Report (final). Chronic heart failure (CHF) in Germany: A retrospective claims database study. Date 14.12.2015. Elsevier Health Analytics.
40. Deutsche Rentenversicherung. Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung, Stoffwechsel- und gastroenterologische Krankheiten sowie Adipositas. 2011. [Abgerufen am: 05.06.2015]. Abrufbar unter: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/208334/publicationFile/21239/leitlinien_rehabeduerftigkeit_stoffwechsel_langfassung_pdf.pdf.
41. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003;52(6):879-85.
42. Guha K and McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Current cardiology reviews*. 2013;9(2):123-7.

43. Vaduganathan M and Fonarow GC. Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart failure clinics*. 2013;9(3):271-6, v.
44. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E and Lehmkuhl HB. [Heart failure--are there gender aspects?]. *Internist (Berl)*. 2008;49(4):422-6, 8.
45. Riens B and Bätzing-Feigenbaum J. Leitliniengerechte Therapie bei Herzinsuffizienz 2014. [Abgerufen am: 02.06.2015]. Abrufbar unter: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/47/Bericht_Herzinsuffizienz_20140911_1.pdf.
46. Mosterd A and Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
47. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *American heart journal*. 2001;141(3):439-46.
48. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet*. 2001;358(9280):439-44.
49. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350(9081):829-33.
50. Mielck A and Helmert U. Vergleich zwischen GKV- und PKV-Versicherten: Unterschiede bei Morbidität und gesundheitlicher Versorgung. 2006. [Abgerufen am: 02.06.2015]. Abrufbar unter: http://gesundheitsmonitor.de/uploads/tx_itaoarticles/200602-Beitrag.pdf.
51. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu den Abschnitten 3.2 und 3.3. des Moduls 3. Version vom 14.12.2015. 2015b.
52. Lux G, Steinbach P, Wasem J, Weegen L and Walendzik A. Demografie und Morbiditätsentwicklung. In: Klauber J., Geraedts M., Friedrich J. and Wasem J., Hrsg. Krankenhaus-Report 2013: Mengendynamik: Mehr Menge, mehr Nutzen? 2013. S. 69-82.
53. Liu L and Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiology clinics*. 2014;32(1):1-8, vii.
54. Nowossadeck E. Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(9):151-7.
55. Shah RU, Klein L and Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Women's health*. 2009;5(5):517-27.

56. Kühn K, Marschall P, Dörr M and Fleßa S. Ein Markov-Modell zur Kostenprognose der Herzinsuffizienz in Mecklenburg-Vorpommern. *Gesundh ökon Qual manag.* 2014(19):168-76.
57. Edelmann F. [Epidemiology and prognosis of heart failure]. *Herz.* 2015;40(2):176-84.
58. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation Heart failure.* 2013;6(3):606-19.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beauftragung des IQWiG zu „Leitlinienrecherchen zu den Diagnosen chronische Herzinsuffizienz, Rheumatoide Arthritis, Osteoporose und chronischer Rückenschmerz“. 2014. [Abgerufen am: 10.06.2015]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2057/2014-08-21_IQWiG-Beauftragung_Leitlinienrecherchen-DMP.pdf.
60. Bundesgesundheitsministerium. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). 2013. [Abgerufen am: 10.06.2015]. Abrufbar unter: www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2013-Versicherte.xls.
61. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2015. [Abgerufen am: 05.11.2015]. Abrufbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=405AAA39764D2D165C518DC39867528A.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12411-0005&levelindex=0&levelid=1446731203279&index=5.
62. Bundesgesundheitsministerium. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). 2015. [Abgerufen am: 05.11.2015]. Abrufbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2015.xls.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 (entspricht im vorliegenden Dokument Tabelle 3-33) Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 (entspricht im vorliegenden Dokument den Tabellen 3-1 bis 3-33) nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-26: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
ZVT ACE-Hemmer				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Ramipril	Erwachsene Patienten mit	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion			Behandlung
ZVT Betablocker				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Metoprololsuccinat	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Nebivolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
<p>NYHA: New York Heart Association; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der entsprechenden ZVT im Anwendungsgebiet wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-11). Bei den ZVT sind unterschiedliche Fertigarzneimittel mit den jeweiligen

Wirkstoffen im Handel. Hier wurde jeweils stellvertretend auf ein Fertigarzneimittel Bezug genommen, das in der hier betrachteten Indikation Herzinsuffizienz zugelassen ist. Ein potentieller Austausch von Wirkstoffen entsprechend der Regelungen, die mit dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V getroffen wurden, wurde nicht berücksichtigt (z. B. bei Gleichheit einer anderen Indikation zwischen den unterschiedlichen Fertigarzneimitteln eines Wirkstoffes). Die ACE-Hemmer Benazepril (12), Captopril (13), Quinapril (14) und Trandolapril (15) werden nicht als ZVT aufgeführt, da sie entweder nur in der Kombination mit Diuretika einzusetzen sind (12-14) oder zur Behandlung der Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt (15) zugelassen sind. Sie bilden damit nur ein Teilspektrum der zugelassenen Indikation von LCZ696 ab (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-26). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
ZVT ACE-Hemmer			
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich)	365
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich oder auf zwei Tagesdosen verteilt)	365
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich)	365
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich)	365
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich)	365
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal bzw. zweimal täglich)	365
ZVT Betablocker			
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer,	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	(einmal täglich)	
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Metoprololsuccinat	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich)	365
Nebivolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich (einmal täglich)	365
<p>NYHA: New York Heart Association; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [#]	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	100 mg – 400 mg	Maßeinheit der DDD: noch nicht verfügbar Spannweite (laut Fachinformation): 36.500 mg – 146.000 mg
ZVT ACE-Hemmer				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	0,5 mg – 5,0 mg [*]	amtliche DDD: 2,5 mg Spanne: 73,00 – 730,00 DDD
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	2,5 mg – 40 mg [*]	amtliche DDD: 10 mg Spanne: 91,25 – 1460,00 DDD
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	10 mg – 40 mg [*]	amtliche DDD: 15 mg Spanne: 243,33 – 973,33 DDD
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	2,5 mg – 35 mg [*]	amtliche DDD: 10 mg Spanne: 91,25 – 1277,50 DDD
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz	365	2,5 mg – 5 mg [*]	amtliche DDD: 4 mg Spanne: 228,13 – 456,25 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [#]	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mit reduzierter Ejektionsfraktion			
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1,25 mg – 10 mg [*]	amtliche DDD: 2,5 mg Spanne: 182,50 – 1460,00 DDD
ZVT Betablocker				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1,25 mg – 10 mg [*]	amtliche DDD: 10 mg Spanne: 45,63 – 365,00 DDD
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	6,25 mg – 50 mg [*]	amtliche DDD: 37,5 mg Spanne: 60,83 – 486,67 DDD
Metoprololsuccinat	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	23,75 mg – 190 mg [§]	amtliche DDD: 150 mg ^{**} Spanne: 60,83 – 486,67 DDD
Nebivolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1,25 mg – 10 mg [*]	amtliche DDD: 5 mg Spanne: 91,25 – 730,00 DDD
<p># Angabe der Tagesdosis * Dosierungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz ** nicht spezifiziert, auf welches Salz sich die DDD bezieht, Annahme: Metoprololtartrat § entspricht 25 mg – 200 mg Metoprololtartrat DDD: Defined Daily Dose; mg: Milligramm; NYHA: New York Heart Association; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Neben der Indikation Herzinsuffizienz sind die ZVT auch in den meisten Fällen in anderen Indikationen, z. B. zur Behandlung der Hypertonie, zugelassen. Da die Zahl der Patienten mit Hypertonie deutlich größer als die der mit Herzinsuffizienz ist und Hypertonie die Hauptindikation darstellt, hat dies einen verzerrenden Einfluss auf die resultierenden definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD). Es werden daher in der Tabelle 3-28 zusätzlich zu den DDDs die Dosierungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz entsprechend der jeweiligen Fachinformationen der Vergleichstherapien (1-4, 6-11) als Spannen dargestellt und diese für die weiteren Kostenberechnungen herangezogen. Der oben angegebene Verbrauch pro Gabe bezieht sich auf die Tagesdosis, da diese bei einigen Produkten einmal bzw. hälftig auf zwei Gaben am Tag aufgeteilt appliziert werden kann. Bei LCZ696 liegt derzeit noch keine DDD vor. Es wurden stattdessen die Dosierungen laut Fachinformation angegeben (5).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
LCZ696 (Entresto®)	108,34 (50 mg, 28 Stck.)	101,18
	595,10 (100 mg, 168 Stck.)	560,99
	595,10 (200 mg, 168 Stck.)	560,99*
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – günstigste Therapieoption		
LCZ696 (Entresto®)	595,10 (200 mg, 168 Stck.)	560,99
Bisoprololhemifumarat	11,90 (1,25 mg, 100 Stck.)	10,06
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – teuerste Therapieoption		
LCZ696 (Entresto®)	108,34 (50 mg, 28 Stck.)	101,18
Carvedilol	22,66 (25 mg, 100 Stck.)	19,97
ZVT ACE-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Enalaprilmaleat	12,96 (2,5 mg, 100 Stck.)	11,03
	13,74 (5 mg, 100 Stck.)	11,75
	15,11 (10 mg, 100 Stck.)	13,01
	16,71 (20 mg, 100 Stck.)	14,49
	18,11 (30 mg, 100 Stck.)	15,78
	19,19 (40 mg, 100 Stck.)	16,77
Lisinopril-Dihydrat	12,96 (2,5 mg, 100 Stck.)	11,03
	13,74 (5 mg, 100 Stck.)	11,75
	14,86 (10 mg, 100 Stck.)	12,78
	16,54 (20 mg, 100 Stck.)	14,33
	17,8 (30 mg, 100 Stck.)	15,49
	31,54 (30 mg, 100 Stck. + 5 mg, 100 Stck.)	27,24
ZVT Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Bisoprololhemifumarat	11,90 (1,25 mg, 100 Stck.)	10,06
	12,80 (2,5 mg, 100 Stck.)	10,89
	13,30 (3,75 mg, 100 Stck.)	11,35
	13,77 (5 mg, 100 Stck.)	11,78
	15,80 (10 mg, 100 Stck.)	13,65
Carvedilol	17,18 (6,25 mg, 100 Stck.)	14,92
	19,29 (12,5 mg, 100 Stck.)	16,86

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	22,66 (25 mg, 100 Stck.)	19,97
ZVT ACE-Hemmer in Kombination mit Betablocker – günstigste Therapieoption		
Enalaprilmaleat	12,96 (2,5 mg, 100 Stck.)	11,03
Bisoprololhemifumarat	11,90 (1,25 mg, 100 Stck.)	10,06
ZVT ACE-Hemmer in Kombination mit Betablocker – teuerste Therapieoption		
Lisinopril-Dihydrat	31,54 (30 mg, 100 Stck. + 5 mg, 100 Stck.)	27,24
Carvedilol	22,66 (25 mg, 100 Stck.)	19,97
* 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 (16). Da die größte Packung die wirtschaftlichste Versorgung darstellt, wurde diese trotz der verzögerten Verfügbarkeit für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; NYHA: New York Heart Association; Stck.: Stück; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten von LCZ696 wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Zur Darstellung der Kosten der ZVT (ACE-Hemmer, Betablocker und Kombinationen von ACE-Hemmern und Betablockern) wurde ausgehend von den Festbeträgen der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Aus der Gruppe der ACE-Hemmer und der Betablocker sowie den Kombinationstherapien aus beiden Gruppen wurden jeweils die günstigste und die teuerste Therapieoption gewählt.

Die Kosten einer Kombinationstherapie von LCZ696 mit Betablockern wurden ebenso mit den niedrigsten und den höchsten Kosten berechnet.

Sämtliche der in Tabelle 3-29 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Festbeträge wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe[®] entnommen (Preis- und Produktstand: 15.10.2015) (17, 18) und mit den aktuellen Festbeträgen abgeglichen (19).

Es wurden generell die Packungsgrößen gewählt, mit denen die Behandlung am preisgünstigsten durchgeführt werden kann.

Vom AAP wurde gemäß §130 Abs. 1 SGB V ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,77 Euro pro Packung abgezogen. Dieser Betrag entspricht der Einigung für 2015 zwischen dem Deutschen Apothekerverband e.V. und dem GKV-Spitzenverband (20).

Der von den Herstellern zu gewährende Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1, Satz 1 SGB V, §130a Abs. 1a, Satz 1 SGB V und §130a Abs. 3b, Satz 1 SGB V wurde ebenfalls abgezogen. Dieser beträgt in 2015 7 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer und für generische Arzneimittel unter Festbetrag 10 %.

Im Folgenden sind die Berechnungen der Kosten für die GKV auf Basis der zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 herangezogenen Packungen dargestellt.

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Sacubitril / Valsartan der Apothekenverkaufspreis von Entresto® für die größte Packung mit der geringsten Wirkstärke (50 mg Filmtabletten, 28 Stck.) in Höhe von 108,34 Euro, und die größte Packung mit der höchsten Wirkstärke (200 mg Filmtabletten, 168 Stck.) in Höhe von 595,10 Euro zugrunde gelegt. Der Kassenzahlbetrag ergibt sich nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts von 7 % des Herstellerabgabepreises in Höhe von 5,39 Euro und 32,34 Euro. Die Handelsform mit 168 Tabletten wird nach einer Anpassung der Messzahlen zum 01.03.2016 erstattungsfähig (16). Daher wurde diese Form zur Berechnung herangezogen. 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. Trotz der daraus resultierenden Verzerrungen wurde das Vorgehen dennoch so gewählt, um Konsistenz zu den Angaben für die ZVT zu gewährleisten, bei denen umfangreichere Titrationen erforderlich sind, und sich die individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der patienten-individuellen Verträglichkeit ergibt.

GKV-Kosten pro Packung Entresto® (50 mg Filmtabletten, 28 Stck.): 108,34 Euro – 1,77 Euro – 5,39 Euro = 101,18 Euro.

GKV-Kosten pro Packung Entresto® (200 mg Filmtabletten, 168 Stck.): 595,10 Euro – 1,77 Euro – 32,34 Euro = 560,99 Euro.

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Enalaprilmaleat der Festbetrag für die größte Packung mit der geringsten Wirkstärke (2,5 mg Tabletten, 100 Stck.) in Höhe von 12,96 Euro zugrunde gelegt und der Kassenzahlbetrag nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts von 10 % des Herstellerabgabepreises in Höhe von 0,16 Euro angegeben.

GKV-Kosten pro Packung Enalaprilmaleat (2,5 mg Tabletten, 100 Stck.): 12,96 Euro – 1,77 Euro – 0,16 Euro = 11,03 Euro.

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Lisinopril-Dihydrat der Festbetrag für die größte Packung mit der Wirkstärke 5 mg (*5 mg Tabletten, 100 Stck.*) in Höhe von 13,74 Euro und die größte Packung mit der Wirkstärke 30 mg (*30 mg Tabletten, 100 Stck.*) in Höhe von 17,80 Euro zugrunde gelegt. Der Kassenzahlbetrag ergibt sich nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts von 10 % des Herstellerabgabepreises in Höhe von 0,22 Euro und 0,54 Euro.

GKV-Kosten pro Packung Lisinopril-Dihydrat (5 mg Tabletten, 100 Stck.): 13,74 Euro – 1,77 Euro – 0,22 Euro = 11,75 Euro.

GKV-Kosten pro Packung Lisinopril-Dihydrat (30 mg Tabletten, 100 Stck.): 17,80 Euro – 1,77 Euro – 0,54 Euro = 15,49 Euro.

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Bisoprololhemifumarat der Festbetrag für die größte Packung mit der geringsten Wirkstärke (*1,25 mg Tabletten, 100 Stck.*) in Höhe von 11,90 Euro zugrunde gelegt und der Kassenzahlbetrag nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts von 10 % des Herstellerabgabepreises in Höhe von 0,07 Euro angegeben.

GKV-Kosten pro Packung Bisoprololhemifumarat (1,25 mg Filmtabletten, 100 Stck.): 11,90 Euro – 1,77 Euro – 0,07 Euro = 10,06 Euro.

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Carvedilol der Festbetrag für die größte Packung mit der Wirkstärke 25 mg (*25 mg Tabletten, 100 Stck.*) in Höhe von 22,66 Euro zugrunde gelegt und der Kassenzahlbetrag nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts von 10 % des Herstellerabgabepreises in Höhe von 0,92 Euro angegeben.

GKV-Kosten pro Packung Carvedilol (25 mg Tabletten, 100 Stck.): 22,66 Euro – 1,77 Euro – 0,92 Euro = 19,97 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
ZVT ACE-Hemmer				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Ejektionsfraktion		danach monatlich	
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale	4
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich	16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer	Kontrolle der Serumnatriumspiegel	Regelmäßig	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion			
ZVT Betablocker				
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale in ersten Quartal der Therapie	1
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Vor Beginn der Therapie und während der Therapieeinstellung (Titrationsschritt alle 2 Wochen angenommen bei Titration auf die Maximaldosis von 25 mg zweimal täglich)	5
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – günstigste Therapieoption				
LCZ696 und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	LCZ696: Quartalspauschale Bisoprolol: -	LCZ696: 4
LCZ696 und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	LCZ696: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Bisoprolol: -	LCZ696: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
LCZ696 und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	LCZ696: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Bisoprolol: -	LCZ696: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – teuerste Therapieoption				
LCZ696 und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	LCZ696: Quartalspauschale Carvedilol: Quartalspauschale in ersten Quartal der Therapie (Titrationsschritt alle 2 Wochen angenommen bei Titration auf die Maximaldosis von 25 mg zweimal täglich)	LCZ696: 4 Carvedilol: (1 im ersten Quartal des ersten Jahres, entfällt wegen Überlappung mit LCZ696)
LCZ696 und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	LCZ696: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Carvedilol: -	LCZ696: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
LCZ696 und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	LCZ696: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Carvedilol: Vor Beginn der Therapie und während der Therapieeinstellung (Titrationsschritt alle 2 Wochen angenommen bei Titration auf die Maximaldosis von 25 mg zweimal täglich)	LCZ696: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12 Carvedilol: 1 bei Woche 6 (Bestimmungen vor Therapie, bei den Wochen 2, 4 und 8 sind bereits durch LCZ696 abgebildet)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – günstigste Therapieoption				
Enalapril und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Enalapril: Quartalspauschale Bisoprolol: -	Enalapril: 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Enalapril und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Enalapril: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Bisoprolol: -	Enalapril: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Enalapril und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Enalapril: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Bisoprolol: -	Enalapril: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – teuerste Therapieoption				
Lisinopril und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Lisinopril: Quartalspauschale Carvedilol: Quartalspauschale in ersten Quartal der Therapie (Titrationsschritt alle 2 Wochen angenommen bei Titration auf die Maximaldosis von 25 mg zweimal täglich)	Lisinopril: 4 Carvedilol: (1 im ersten Quartal des ersten Jahres, entfällt wegen Überlappung mit Lisinopril)
Lisinopril und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Serumkaliumwerte	Lisinopril: Vor Beginn der Therapie, einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat, danach monatlich Carvedilol: -	Lisinopril: 16 (1+4+11) im ersten Behandlungsjahr, danach 12
Lisinopril und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle der Kreatininwerte	Lisinopril: - Carvedilol: Vor Beginn der Therapie und während der Therapieeinstellung (Titrationsschritt alle 2 Wochen angenommen bei Titration auf die Maximaldosis von	Lisinopril: - Carvedilol: 5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			25 mg zweimal täglich)	
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in der Tabelle 3-30 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte (1-11). Leistungen, die Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen betreffen und nicht regelhaft in der Gesamtpopulation erforderlich sind, wurden nicht berücksichtigt. Ärztliche Überwachungsfunktionen, die üblicherweise Teil der Grund- / Versichertenpauschalen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (21) sind (z. B. Blutdruckmessung, Kontrolle der Herzfrequenz und des Herzrhythmus etc.), sind nicht gesondert abrechenbar. Da davon auszugehen ist, dass die Patienten aufgrund ihres Krankheitsbildes kontinuierlich ärztlich betreut werden, ergibt sich hiermit auch kein Unterschied zwischen den Therapien bei der Häufigkeit der anfallenden Grund- / Versichertenpauschalen in der persönlichen Versorgung der Patienten. Bei der Kombination von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika (Eplerenon, Spironolacton) sind vor allem der Serumkaliumspiegel als auch die Kreatininwerte engmaschig zu überwachen. Dies wird z. B. in der Fachinformation zu Perindopril spezifiziert (10). Da die kaliumsparenden Diuretika / MRA entsprechend der Leitlinien (22-24) bei den NYHA-Klassen II – IV zum Einsatz kommen können und in der PARADIGM-HF Studie auch von der Mehrheit der Patienten eingenommen wurden (25), werden die hierdurch notwendigen Laboruntersuchungen im Rahmen der Kostenberechnung berücksichtigt. Auch bei weiteren ACE-Hemmern ist eine Überwachung der Nierenfunktion vorgesehen. Bei nicht spezifizierter Frequenz der Überwachung wurde entsprechend auf die Vorgaben der Fachinformation bei Perindopril (10) zurückgegriffen. Bei Ramipril (9) wird zusätzlich die regelmäßige Kontrolle der Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten empfohlen. Da überwiegend Patienten ab dem 60. Lebensjahr an einer Herzinsuffizienz leiden (s. Angaben zur Prävalenz im Abschnitt 3.2.3), wurde diese Untersuchung entsprechend bei den Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen für Ramipril berücksichtigt. Bei LCZ696 wird analog zu Perindopril aufgrund der üblichen Kombination mit kaliumsparenden Diuretika / MRA entsprechend der Leitlinien (22-24) bei den NYHA-Klassen II – IV die Kalium-Bestimmung angesetzt. Ferner verweist die Fachinformation darauf, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz üblicherweise die Nierenfunktion untersucht werden sollte (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-30 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. Gebührenordnungsposition: 12220 (14 Punkte) 1x im Kalendervierteljahr abrechnungsfähig.	1,44
Kontrolle des Serumnatriumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32083 Natrium	0,25
Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32081 Kalium	0,25
Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Stand 3. Quartal 2015 entnommen (21).

Geben Sie in Tabelle 3-32 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-30 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-31 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-24 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-25 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
ZVT ACE-Hemmer				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
Enalapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Enalapril	Erwachsene Patienten	Kontrolle des	4,00 im ersten	2.211.580,00 –

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Serumkreatinin-spiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
Fosinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
Lisinopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	reduzierter Ejektionsfraktion	GOP: 12220		
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00–5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00–5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00–5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00–5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)		
Ramipril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumnatriumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32083 Natrium	3,00	1.658.685,00 – 4.109.439,00
ZVT Betablocker				
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220	1,44	796.168,80 – 1.972.530,72
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	1,25	691.118,75 – 1.712.266,25
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – günstigste Therapieoption				
LCZ696 und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	LCZ696: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220 Bisoprolol: -	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
LCZ696 und	Erwachsene Patienten	LCZ696: Kontrolle	4,00 im ersten	2.211.580,00–

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Bisoprolol	mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium Bisoprolol: -	Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
LCZ696 und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	LCZ696: Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode) Bisoprolol: -	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00– 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker – teuerste Therapieoption				
LCZ696 und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	LCZ696: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220 Carvedilol: entfällt wegen Überlappung mit LCZ696	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
LCZ696 und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	LCZ696: Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung)	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00– 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		GOP: 32081 Kalium Carvedilol: -		
LCZ696 und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	LCZ696: Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode) Carvedilol: Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	LCZ696: 4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren Carvedilol: 0,25 bei Woche 6 nach Therapiebeginn	LCZ696: 2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00 Carvedilol: 138.223,75 – 342.453,25 Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr: 2.349.803,75 – 5.821.705,25 Gesamtkosten in folgenden Behandlungsjahren: 1.658.685,00 – 4.109.439,00
ZVT ACE-Hemmer in Kombination mit Betablocker – günstigste Therapieoption				
Enalapril und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit	Enalapril: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriums-	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	reduzierter Ejektionsfraktion	medizin u. a. GOP: 12220 Bisoprolol: -		
Enalapril und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Enalapril: Kontrolle des Serumkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium Bisoprolol: -	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
Enalapril und Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Enalapril: Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode) Bisoprolol: -	4,00 im ersten Behandlungsjahr 3,00 in folgenden Behandlungsjahren	2.211.580,00 – 5.479.252,00 1.658.685,00 – 4.109.439,00
ZVT ACE-Hemmer in Kombination mit Betablocker – teuerste Therapieoption				
Lisinopril und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Lisinopril: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. GOP: 12220 Carvedilol: entfällt wegen Überlappung mit Lisinopril	5,76	3.184.675,20 – 7.890.122,88
Lisinopril und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer	Lisinopril: Kontrolle des Serumkaliumspiegels	4,00 im ersten Behandlungsjahr	2.211.580,00 – 5.479.252,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32081 Kalium Carvedilol: -	3,00 in folgenden Behandlungsjahren	1.658.685,00 – 4.109.439,00
Lisinopril und Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Lisinopril: - Carvedilol: Kontrolle des Serumkreatininspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) GOP: 32066 Kreatinin (Jaffé-Methode)	Carvedilol: 1,25 im ersten Quartal nach Therapiebeginn	Carvedilol: 691.118,75 – 1.712.266,25

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); GOP: Gebührenordnungsposition; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch sind, wurde keine weitere Differenzierung in der Tabelle vorgenommen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-33 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-24, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-25) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue

Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
LCZ696 (Entresto [®])	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittel: 2.437,62 – 2.637,91 ^b Zusatzkosten: 13,76 für Patienten im ersten Behandlungsjahr – 11,76 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren Summe: 2.449,38 – 2651,67	Arzneimittel: 1.347.747.909,90 – 3.613.443.410,83 ^b Zusatzkosten: 18.848.626,88 für Patienten im ersten Behandlungsjahr – 6.502.045,20 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren Summe: 1.354.249.955,10 – 3.632.292.037,71
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit der ZVT Betablocker			
LCZ696 kombiniert mit Betablockern (Bisoprolol bzw. Carvedilol)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittel: 2.474,33 – 2.783,67 Zusatzkosten: 14,01 für Patienten im ersten Behandlungsjahr bei Kombination mit Carvedilol – 11,76 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren bzw. bei Kombination mit Bisoprolol Summe: 2486,09 – 2797,68	Arzneimittel: 1.368.044.685,35 – 3.813.107.353,71 Zusatzkosten: 19.191.080,13 für Patienten im ersten Behandlungsjahr bei Kombination mit Carvedilol – 6.502.045,20 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren bzw. bei Kombination mit Bisoprolol Summe: 1.374.546.730,55 – 3.832.298.433,84
ZVT ACE-Hemmer			
Therapie mit ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Lisinopril)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittel: 40,27 – 99,44 Zusatzkosten: 9,76 für Patienten im ersten	Arzneimittel: 22.265.081,65 – 136.214.204,72 Zusatzkosten: 13.369.374,88 für Patienten im ersten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
		Behandlungsjahr mit Lisinopril – 11,76 für Patienten mit Enalapril in folgenden Behandlungsjahren Summe: 52,03 – 109,20	Behandlungsjahr mit Lisinopril – 6.502.045,20 für Patienten mit Enalapril in folgenden Behandlungsjahren Summe: 28.767.126,85 – 149.583.579,60
ZVT Betablocker			
Therapie mit Betablockern (Bisoprolol bzw. Carvedilol)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittel: 36,71 – 145,76 Zusatzkosten: 2,69 für Patienten im ersten Behandlungsjahr mit Carvedilol – 0,00 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren bzw. bei Therapie mit Bisoprolol Summe: 36,71 – 148,45	Arzneimittel: 20.296.775,45 – 199.663.942,88 Zusatzkosten: 3.684.796,97 für Patienten im ersten Behandlungsjahr – 0,00 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren bzw. bei Therapie mit Bisoprolol Summe: 20.296.775,45 – 203.348.739,85
ZVT ACE-Hemmer in Kombination mit der ZVT Betablocker			
Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Lisinopril) und Betablockern (Bisoprolol bzw. Carvedilol)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittel: 76,98 – 245,20 Zusatzkosten: 11,01 für Patienten im ersten Behandlungsjahr mit Lisinopril und Carvedilol – 11,76 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren mit Enalapril und Bisoprolol Summe: 88,74 – 256,21	Arzneimittel: 42.561.857,10 – 335.878.147,60 Zusatzkosten: 15.081.641,13 für Patienten im ersten Behandlungsjahr mit Lisinopril und Carvedilol – 6.502.045,20 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren mit Enalapril und Bisoprolol Summe: 49.063.902,30 – 350.959.788,73

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. [Anmerkung: Der Text zuvor entstammt der Vorgabe des Templates. In konkreten Fall dies im Abschnitt 3.2.4 die Tabelle 3-24 bzw. im Abschnitt 3.2.5 die Tabelle Tabelle 3-25.]</p> <p>b: 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. Trotz der daraus resultierenden Verzerrungen wurde das Vorgehen dennoch so gewählt, um Konsistenz zu den Angaben für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu gewährleisten, bei denen umfangreichere Titrations erforderlich sind, und sich die individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der patienten-individuellen Verträglichkeit ergibt.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV wurden die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen in der jeweiligen Dosierung verwendet.

Die Preisspannen bei einer Zweifachtherapie von ACE-Hemmern mit Betablockern ergeben sich durch die laut Fachinformation variierenden Tagesdosen:

- bei Enalaprilmaleat wurde mit einer Tagesdosis von 2,5 mg bis 40 mg gerechnet,
- bei Lisinopril-Dihydrat wurde mit einer Tagesdosis von 2,5 mg bis 35,0 mg gerechnet,
- bei Bisoprololhemifumarat wurde mit einer Tagesdosis von 1,25 mg bis 10,0 mg gerechnet,
- bei Carvedilol wurde mit einer Tagesdosis von 6,25 mg bis 25,0 mg gerechnet.

Der minimale Preis setzt sich aus der laut Fachinformation jeweils niedrigsten Dosierung der beteiligten Wirkstoffe zusammen, während der maximale Preis entsprechend auf der jeweils höchsten Dosierung der Wirkstoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz basiert. Von einer Betrachtung auf Basis der jeweiligen mittleren Erhaltungsdosis wurde abgesehen, weil sich die individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der patienten-individuellen Verträglichkeit ergibt.

Für Sacubitril / Valsartan (LCZ696) wurden zur Berechnung der Kosten die Apothekenabgabepreise für die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen (Handelsformen: 28 Tabletten à 50 mg und 168 Tabletten à 200 mg) herangezogen (108,34 Euro bzw. 595,10 Euro). Da für die Dosierung mit 50 mg nur eine Packung mit 28 Tabletten zur Verfügung steht, stellt die Behandlung mit 50 mg das obere Ende der Jahrestherapiekosten dar. Die Handelsform mit 168 Tabletten wird nach einer Anpassung der Messzahlen zum 01.03.2016 erstattungsfähig (16). Daher wurde diese Form

zur Berechnung herangezogen. 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. Trotz der daraus resultierenden Verzerrungen wurde das Vorgehen dennoch so gewählt, um Konsistenz zu den Angaben für die ZVT zu gewährleisten, bei denen umfangreichere Titrationen erforderlich sind, und sich die individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der patienten-individuellen Verträglichkeit ergibt.

Für Enalaprilmaleat wurde zur Berechnung der Festbetrag für die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße (Handelsform: 100 Tabletten à 2,5 mg) herangezogen (12,96 Euro). Für diese Handelsform werden bei einem täglichen Verbrauch von 2,5 mg gemäß der Fachinformation pro Patient und Jahr 3,65 Packungen benötigt (47,30 Euro).

Diese Handelsform ermöglicht die am niedrigsten dosierte und günstigste ACE-Hemmer-Therapie.

Für Lisinopril-Dihydrat wurden zur Berechnung der Kosten für die ACE-Hemmer-Therapie mit der höchsten zugelassenen Dosierung die Festbeträge für die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen (Handelsformen: 100 Tabletten à 5 mg und 100 Tabletten à 30 mg) herangezogen (13,74 Euro bzw. 17,80 Euro). Bei einem täglichen Verbrauch von 35 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr (basierend auf dem Schema eine Tablette à 30 mg und eine Tablette à 5 mg) 3,65 Packungen mit 30 mg Tabletten (64,97 Euro) und 3,65 Packungen mit 5 mg Tabletten benötigt (50,15 Euro).

Für Bisoprololhemifumarat wurde zur Berechnung der Festbetrag für die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße (Handelsform: 100 Tabletten à 1,25 mg) herangezogen (11,90 Euro). Für diese Handelsform werden bei einem täglichen Verbrauch von 1,25 mg gemäß der Fachinformation pro Patient und Jahr 3,65 Packungen benötigt (43,44 Euro).

Diese Handelsform ermöglicht die am niedrigsten dosierte und günstigste Betablocker-Therapie.

Für Carvedilol wurde zur Berechnung der Kosten für die Betablocker-Therapie mit der höchsten zugelassenen Dosierung der Festbetrag für die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße (Handelsform: 100 Tabletten à 25 mg) herangezogen (22,66 Euro). Für diese Handelsform werden bei einem täglichen Verbrauch von zweimal 25 mg gemäß der Fachinformation pro Patient und Jahr 7,3 Packungen benötigt (165,42 Euro).

Für die Angabe der Kosten-Spanne zu den Kombinationstherapien aus ACE-Hemmer und Betablocker wurden die günstigsten ACE-Hemmer- und Betablocker-Therapien kombiniert bzw. die teuersten Therapieoptionen.

Für die Angabe der Kosten-Spanne zu den Kombinationstherapien aus Sacubitril / Valsartan (LCZ696) mit Betablockern wurde die günstigste Sacubitril / Valsartan (LCZ696)-Therapie mit dem günstigsten Schema einer Betablocker-Therapie kombiniert und ebenso die teuerste Sacubitril / Valsartan (LCZ696)-Therapie mit dem teuersten Betablocker-Schema.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde eine Spanne von 552.895 – 1.369.813 Patienten als Größe für die Zielpopulation in Deutschland zugrunde gelegt.

Die Zusatzkosten im ersten Therapiejahr / Quartal unterscheiden sich von denen in den Folgejahren. Da nicht bekannt ist, wie viele der Patienten sich im jeweiligen Kalenderjahr im ersten Jahr / Quartal der Behandlung befinden und wie viele Patienten in Folgejahren der Behandlung, wird diese Unsicherheit wie folgt abgebildet: Zunächst wurde geprüft, ob die Gesamtkosten vor allem durch die Arzneimittelkosten oder die zusätzlichen Leistungen bestimmt wurden – im Allgemeinen waren dies die Arzneimittelkosten. Die günstigsten Arzneimittelkosten wurden dann mit der Patientenzahl multipliziert, die das untere Ende der Spanne abbildet (552.895 Patienten). Für die günstigsten Arzneimittel wurden zur Bestimmung des unteren Endes der Kostenspanne dann die geringstmöglichen Zusatzkosten berechnet und diese mit der Patientenzahl, die das untere Ende der Spanne abbildet, multipliziert. Dann wurde die Summe gebildet. Die höchsten Arzneimittelkosten wurden mit der Patientenzahl multipliziert, die das obere Ende der Spanne abbildet (1.369.813 Patienten). Für die teuersten Arzneimittel wurden dann die höchstmöglichen Zusatzkosten berechnet und diese mit der Patientenzahl, die das obere Ende der Spanne abbildet, multipliziert. Dann wurde die Summe gebildet. Auf diese Weise werden die geringstmöglichen und größtmöglichen Gesamtkosten abgebildet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend der NVL bzw. DGK/ESC-Leitlinien erfolgt die Behandlung der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere (NYHA-Klasse) (22-24). Eine Behandlungskomponente stellen die unterschiedlichen, entsprechend zugelassenen ACE-Hemmer dar. Werden diese nicht vertragen oder sind kontraindiziert, kann eine Behandlung mit den entsprechend zugelassenen ARB erfolgen. LCZ696 wird nicht mit diesen Therapieoptionen kombiniert, sondern ersetzt diese im Falle der Anwendung. Entsprechend der zuvor getroffenen Abschätzungen beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 552.895 – 1.369.813.

Unter Berücksichtigung der für eine Behandlung grundsätzlich in Frage kommenden Patienten und interner Schätzungen wird davon ausgegangen, dass nach einer Markteinführungsphase von 3 Jahren eine Population von ca. 210.000 Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wird. Dies entspricht, bezogen auf das obere Ende der Spanne der Zielpopulation für 2018 (unter Fortschreibung einer Zunahme der Prävalenz um 1,7 % pro Jahr), einem Versorgungsanteil von LCZ696 von 15 % (bei 1.440.868 Patienten in der Zielpopulation 2018). Bezieht man den Versorgungsanteil auf das untere Ende der Spanne der Zielpopulation für 2018 (unter Fortschreibung einer Zunahme der Prävalenz um 0,62361 % pro Jahr), so würde der Versorgungsanteil 37 % (bei 563.303 Patienten in der Zielpopulation 2018) betragen.

Gründe für den zu erwartenden Versorgungsanteil sind unter anderem die folgenden: Ein Teil der ACE-Hemmer (Enalapril, Lisinopril, Ramipril) sind in den Rahmenvorgaben nach „§ 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel“ als Leitsubstanzen vorgesehen (26). Auf regionaler Ebene sind für Arzneimittel, die das RAAS beeinflussen, als Steuerungsinstrumente Mindest- (27) und Höchstquoten (28) vorgegeben. Auch wenn LCZ696 einen Zusatznutzen im Sinne einer Mortalitätsreduktion bietet, bleibt offen, inwieweit LCZ696 durch die zukünftige Gestaltung der Steuerungsinstrumente von diesen regionalen Regelungen betroffen sein wird. Da es für eine lange Zeit keine Therapien gab, die eine Überlegenheit gegenüber den ACE-Hemmern bei der Behandlung der Herzinsuffizienz in Mortalitätsstudien nachweisen konnten, sind diese als Therapie fest im Versorgungsalltag verwurzelt.

Die Fachinformation führt als Gegenanzeigen von LCZ696 folgende Punkte auf (5):

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte

glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) < 60 ml/min/1,73 m²).

- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester.

Bei der schweren Leberfunktionsstörung (Stadium Child-Pugh C) wird davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikation nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden. Das gilt analog für die anderen oben genannten Gegenanzeigen.

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit LCZ696 im Versorgungsalltag existieren nicht. Es wird daher auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Danach liegen die Abbruchraten (unter Ausschluss der Abbrüche wegen Tod) bei einer medianen Beobachtungszeit von 27 Monaten bei 18 % für LCZ696 und 20 % für Enalapril (25). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Die Zahlen werden daher bei den weiteren Berechnungen nicht weiter berücksichtigt.

Im stationären Bereich entstehen der GKV durch das zu bewertende Arzneimittel voraussichtlich keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German-DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) derzeit keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, so dass Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit der GKV verhandeln können. Ferner erfolgt die Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz üblicherweise im ambulanten Versorgungsbereich.

Es wurden keine Studien zu Präferenzen der Patienten zu LCZ696 gegenüber Enalapril durchgeführt. Da es sich sowohl bei ACE-Hemmern als auch bei LCZ696 um eine orale Applikation handelt, ergeben sich aus der Art der Applikation keine Unterschiede in der Patientenpräferenz.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl der Patienten in der GKV in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt die maximale Patientenzahl im Rahmen der GKV dar. Da der erwartete Versorgungsanteil, wie oben beschrieben, deutlich geringer ist, ergeben sich demnach reduzierte Jahrestherapiekosten gegenüber den in

Abschnitt 3.3.5 beschriebenen. Diese sind in Tabelle 3-34 dargestellt. Die Zusatzkosten im ersten Therapiejahr / Quartal unterscheiden sich von denen in den Folgejahren. Da nicht bekannt ist, wie viele der 210.000 Patienten sich im Kalenderjahr 2018 im ersten Jahr / Quartal der Behandlung befinden und wie viele Patienten in Folgejahren der Behandlung, wird diese Unsicherheit insofern abgebildet, als dass bei der Abschätzung des unteren Endes der Spanne der Gesamtkosten angenommen wird, dass alle Patienten sich in Folgejahren der Behandlung befinden und bei der Abschätzung des oberen Endes angenommen wird, dass alle Patienten in 2018 mit der Therapie beginnen. Auf diese Weise werden die geringstmöglichen und größtmöglichen Zusatzkosten abgebildet. Diese werden für die Abschätzung der geringstmöglichen und größtmöglichen Gesamtkosten entsprechend zu den geringstmöglichen bzw. den größtmöglichen Arzneimittelkosten addiert.

Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils

Zu bewertendes Arzneimittel	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils (210.000 Patienten im Jahr 2018)
LCZ696	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittelkosten: 2.437,62 – 2.637,91* Zusatzkosten: 13,76 für Patienten im ersten Behandlungsjahr – 11,76 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren Summe: 2.449,38 – 2651,67*	Arzneimittelkosten: 511.900.200,00 - 553.961.100,00* Zusatzkosten: 2.889.600,00 für Patienten im ersten Behandlungsjahr – 2.469.600,00 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren Summe: 514.369.800,00 – 556.850.700,00*
LCZ696 kombiniert mit Betablockern (Bisoprolol und Carvedilol)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Arzneimittel: 2.474,33 – 2.783,67* Zusatzkosten: 14,01 für Patienten im ersten Behandlungsjahr bei Kombination mit Carvedilol – 11,76 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren bzw. bei Kombination mit Bisoprolol Summe: 2486,09 – 2797,68*	Arzneimittelkosten: 519.609.300,00 - 584.570.700,00* Zusatzkosten: 2.942.100,00 für Patienten im ersten Behandlungsjahr bei Kombination mit Carvedilol – 2.469.600,00 für Patienten in folgenden Behandlungsjahren Summe: 522.078.900,00 – 587.512.800,00*
<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. Trotz der daraus resultierenden Verzerrungen wurde das Vorgehen dennoch so gewählt, um Konsistenz zu den Angaben für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu gewährleisten, bei denen umfangreichere Titrationen erforderlich sind, und sich die individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der patienten-individuellen Verträglichkeit ergibt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association</p>			

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifikation der für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 verwendeten Quellen wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (5) und der jeweiligen ZVT (1-4, 6-11). Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde auf Angaben der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD zurückgegriffen (29).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe[®]) entnommen wurden (17, 18).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit dem Stand 3. Quartal 2015 entnommen (21).

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf der Auswertung der HRI-Forschungsdatenbank (30).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Beloc-Zok. Stand August 2014.
2. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Nebivolol Heumann 5 mg Tabletten. Stand 10/2011.
3. Merck Serono GmbH. Fachinformation Concor Cor 1,25 mg - 10 mg Filmtabletten. Stand Dezember 2014.
4. MSD Sharp & Dome GmbH. Fachinformation XANEF. Stand Februar 2015.
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Entresto Filmtabletten. Stand November 2015.
6. ratiopharm GmbH. Fachinformation Lisinopril-ratiopharm 2,5 - 20 mg Tabletten. Stand Juli 2014.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Dynorm 0,5 - 5,0. Stand September 2014.
8. Roche Pharma AG. Fachinformation Dilatrend 3,125 - 25 mg. Stand Januar 2015.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Delix 2,5 - 5 mg, Delix protect 10 mg Tabletten. Stand November 2014.
10. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Coversum Arginin 2,5 - 10 mg Filmtabletten. Stand Dezember 2014.
11. TEVA GmbH. Fachinformation Fosino-Teva 10 mg/20 mg Tabletten. Stand Dezember 2011.
12. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Cibacen Filmtabletten. Stand September 2009.
13. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Captogamma. Stand November 2014.
14. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Accupro. Stand Juli 2013.
15. Abbott Arzneimittel GmbH. Fachinformation Udrik 0,5 - 2 mg. Stand November 2014.
16. DIMDI. Empfehlungen des DIMDI zu den Anträgen zu neuen Messzahlen im Rahmen der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift. 2015.

17. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe Warengruppe 03-071. Stand 15. Oktober 2015. 2015a. [Abgerufen am: 29.10.2015].
18. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe Warengruppe 03-091. Stand: 15. Oktober 2015. 2015b. [Abgerufen am: 29.10.2015].
19. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. 2015. [Abgerufen am: 05.11.2015]. Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2015/oktober/10-15/festbetrage-20151015.pdf>.
20. GKV-Spitzenverband and Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. 2013. [Abgerufen am: 05.11.2015]. Abrufbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 4. Quartal 2015. [Abgerufen am: 05.11.2015]. Abrufbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2015.pdf.
22. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 2009, zuletzt geändert: August 2013. [Abgerufen am: 05.10.2015]. Abrufbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
23. 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.
24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.
25. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
26. GKV-Spitzenverband and Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2015 vom 26. September 2014 vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. [Abgerufen am:

- 28.04.2015]. Abrufbar unter:
http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf.
27. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2015. [Abgerufen am: 11.06.2015]. Abrufbar unter:
https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/extra_arznei-heilmittelvereinbarung2015.pdf.
28. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Anlage zur Arzneimittelvereinbarung 2015 vom 16.12.2014. 2015. [Abgerufen am: 11.06.2015]. Abrufbar unter: <http://www.kvbw-admin.de/api/download.php?id=2042>.
29. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015. [Abgerufen am: 17.04.2015]. Abrufbar unter:
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2015/atc-ddd-amtlich-2015.pdf>.
30. Jacob J and Walker J. Report (final). Chronic heart failure (CHF) in Germany: A retrospective claims database study. Date 14.12.2015. Elsevier Health Analytics.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Fachinformation ergeben sich folgende Angaben (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fach- und Gebrauchsinformation beschreibt keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur

Die Fach- und Gebrauchsinformation beschreibt keine besonderen Anforderungen an die an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Da die Herzinsuffizienz eine chronische Erkrankung ist, ist eine dauerhafte Behandlung üblicherweise erforderlich.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen bzw. Ausrüstung der behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich einer Überdosierung beim Menschen vor. Eine Einzeldosis von LCZ696 583 mg / 617 mg und Mehrfachdosen von 437 mg / 463 mg (14 Tage) wurden an gesunden Probanden untersucht und gut vertragen. Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkungen von LCZ696 ist Hypotonie das wahrscheinlichste Symptom einer Überdosierung. Es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Aufgrund der starken Proteinbindung wird das Arzneimittel wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse entfernt.

Angioödeme

Bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, wurde über Angioödeme berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss LCZ696 sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden. Im Falle von bestätigten Angioödem, bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt blieb, klang die Erkrankung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika bei der Symptomlinderung hilfreich. In Verbindung mit Kehlkopfödem auftretende Angioödeme können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen und ist dadurch eine Verengung der Atemwege wahrscheinlich, muss sofort eine geeignete Therapie, z. B. Adrenalinlösung 1 mg / 1 ml (0,3-0,5 ml) und/oder notwendige Maßnahmen zur Gewährleistung offener Atemwege eingeleitet werden.

Eine spezielle Ausrüstung für die Durchführung von Notfallmaßnahmen ist nicht erforderlich.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben

ACE-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von NEP und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Eine ACE-Hemmer-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten LCZ696-Dosis begonnen werden.

Aliskiren

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert. Die Kombination von LCZ696 mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise Hypotonie, Hyperkaliämie und herabgesetzter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) assoziiert.

Wechselwirkungen, aufgrund derer eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird

LCZ696 enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel angewendet werden.

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

OATP1B1- und OATP1B3-Substrate, beispielsweise Statine

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Sacubitril OATP1B1- und OATP1B3-Transporter hemmt. LCZ696 kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 wie beispielsweise Statinen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 führte zu einer Erhöhung der Maximalkonzentration (C_{max}) von Atorvastatin und seinen Metaboliten um das bis zu 2-Fache und der Area Under the Curve (AUC) um das bis zu 1,3-Fache. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von LCZ696 und Statinen Vorsicht geboten.

Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5)-Hemmer einschließlich Sildenafil

Bei Hypertoniepatienten ging die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu LCZ696 im Steady State mit einer deutlich stärkeren Blutdrucksenkung einher als bei alleiniger Gabe von LCZ696. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine Behandlung mit Sildenafil oder einem anderen PDE-5-Hemmer bei Patienten begonnen wird, die LCZ696 erhalten.

Kalium

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid), Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon), Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzersatzstoffen oder anderen Substanzen (wie Heparin)

kann zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels sowie zu erhöhten Serumkreatininwerten führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von LCZ696 und diesen Substanzen wird eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels empfohlen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer

Bei älteren Patienten, Patienten mit Volumenmangel (einschließlich solcher unter Diuretikatherapie) oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen. Deshalb wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, wenn bei Patienten, die gleichzeitig NSARs einnehmen, die Behandlung mit LCZ696 begonnen oder verändert wird.

Lithium

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Wechselwirkungen zwischen LCZ696 und Lithium wurden nicht untersucht. Deshalb wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte diese Kombination als notwendig erachtet werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen. Wird zusätzlich ein Diuretikum angewendet, kann möglicherweise das Risiko einer Lithiumtoxizität weiter erhöht sein.

Furosemid

Die gleichzeitige Gabe von LCZ696 und Furosemid zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von LCZ696, reduzierte aber sowohl C_{max} als auch die AUC von Furosemid um 50 % bzw. 28 %. Obwohl es zu keiner relevanten Änderung hinsichtlich des Urinvolumens kam, war der Natriumgehalt im ausgeschiedenen Urin innerhalb von 4 Stunden und 24 Stunden nach gleichzeitiger Gabe reduziert. Die durchschnittliche Tagesdosis von Furosemid blieb bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, von Baseline bis zum Ende der PARADIGM-HF-Studie unverändert.

Nitrate, beispielsweise Nitroglycerin

Es zeigten sich keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen LCZ696 und intravenös gegebenem Nitroglycerin in Bezug auf eine Blutdrucksenkung. Die gleichzeitige Gabe von

Nitroglycerin und LCZ696 war mit einer Behandlungsdifferenz von 5 Schlägen pro Minute bei der Herzfrequenz im Vergleich zu Nitroglycerin allein verbunden. Ein ähnlicher Effekt auf die Herzfrequenz kann auftreten, wenn LCZ696 gleichzeitig mit sublingualen, oralen oder transdermalen Nitraten gegeben wird. Normalerweise ist keine Dosisanpassung notwendig.

OATP- und MRP2-Transporter

Der aktive Metabolit von Sacubitril (LBQ657) und Valsartan sind Substrate von OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3; Valsartan ist außerdem ein Substrat von MRP2. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 mit Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (z. B. Rifampicin, Ciclosporin), OAT1 (z. B. Tenofovir, Cidofovir) oder MRP2 (z. B. Ritonavir) die systemische Exposition von LBQ657 bzw. Valsartan erhöhen. Entsprechende Sorgfalt sollte bei Beginn oder Beendigung der Begleitbehandlung mit derartigen Arzneimitteln geübt werden.

Metformin

Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Metformin reduzierte sowohl C_{\max} als auch die AUC um 23 %. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Deshalb sollte der klinische Status des Patienten untersucht werden, wenn eine Therapie mit LCZ696 bei Patienten, die Metformin erhalten, begonnen wird.

Unbedeutende Wechselwirkung

Bei gleichzeitiger Anwendung von LCZ696 mit Digoxin, Warfarin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Omeprazol, Carvedilol oder einer Kombination aus Levonorgestrel / Ethinylestradiol wurde keine klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkung festgestellt.

Cytochrom P450 (CYP450)-Wechselwirkungen

In-vitro-Metabolisierungsstudien deuten auf ein geringes Potenzial für CYP450-bedingte Arzneimittelwechselwirkungen hin, da LCZ696 nur in begrenztem Maße durch CYP450-Enzyme metabolisiert wird. LCZ696 führt nicht zu einer Induktion oder Hemmung von CYP450-Enzymen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis von LCZ696 beträgt eine Tablette mit 49 mg / 51 mg zweimal täglich, mit Ausnahme der unten beschriebenen Fälle. Sofern der Patient dies verträgt, sollte die Dosis nach 2-4 Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von einer Tablette mit 97 mg / 103 mg zweimal täglich erreicht ist.

Falls bei den Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP] ≤ 95 mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen.

In der PARADIGM-HF-Studie wurde LCZ696 in Verbindung mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien anstelle eines ACE-Hemmers oder eines anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Blockers (ARB) gegeben. Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, sind die Erfahrungswerte gering. Daher wird bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich und eine langsame Dosis titration (Verdopplung alle 3-4 Wochen) empfohlen.

Bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $>5,4$ mmol/l im Serum oder mit einem SBP von <100 mmHg sollte die Behandlung nicht begonnen werden. Eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von ≥ 100 bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden.

LCZ696 sollte nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB gegeben werden. Aufgrund des möglichen Risikos eines Angioödems bei gleichzeitiger Anwendung mit einem ACE-Hemmer darf die Behandlung mit LCZ696 frühestens 36 Stunden nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden.

Das in LCZ696 enthaltene Valsartan weist eine höhere Bioverfügbarkeit als das Valsartan in anderen vermarkteten Tablettenformulierungen auf.

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient die nächste Dosis zur vorgegebenen Zeit einnehmen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Dosis sollte an die Nierenfunktion älterer Patienten angepasst sein.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich kann für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) vorliegen, sollte LCZ696 mit Vorsicht angewendet werden und es wird eine Anfangsdosis von 24 mg / 26 mg zweimal täglich empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von LCZ696 wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Wird LCZ696 bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh A) angewendet, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. LCZ696 sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und die empfohlene Anfangsdosis beträgt 24 mg / 26 mg zweimal täglich. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) ist LCZ696 kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LCZ696 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. LCZ696 kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten müssen mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.

- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung/ kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

- Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von LCZ696 mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert. Die Behandlung mit LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit LCZ696 darf die ACE-Hemmer-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von LCZ696 begonnen werden.
- Die Kombination von LCZ696 mit einem direkten Reninhemmer wie Aliskiren wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die Kombination von LCZ696 mit Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert.
- LCZ696 enthält Valsartan und sollte deshalb nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel gegeben werden.

Hypotonie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange der SBP nicht ≥ 100 mmHg ist. Patienten mit einem SBP <100 mmHg wurden nicht untersucht. In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, über Fälle von symptomatischer Hypotonie berichtet, insbesondere bei Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit einem niedrigen SBP <112 mmHg. Bei Beginn der Behandlung oder während der Dosistitration mit LCZ696 sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypotonie wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen. Eine Dosisanpassung von Diuretika und gleichzeitig angewendeter Antihypertensiva sowie die Behandlung anderer Ursachen der Hypotonie (z. B. Hypovolämie) sollte in Betracht gezogen werden. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist wahrscheinlicher, wenn der Patient einen Volumenmangel aufweist, z. B. durch eine Diuretikatherapie, salzarme Ernährungsweise, Durchfall oder Erbrechen. Vor Beginn der Behandlung mit LCZ696 sollte ein Natrium- und/oder Volumenmangel behoben werden;

solche Korrekturmaßnahmen müssen jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberladung abgewogen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung besitzen ein höheres Risiko, eine Hypotonie zu entwickeln. Es liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte GFR <30 ml/min/1,73 m²) vor und diese Patienten können das größte Risiko einer Hypotonie aufweisen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von LCZ696 wird nicht empfohlen.

Verschlechterung der Nierenfunktion

Die Anwendung von LCZ696 kann mit einer verminderten Nierenfunktion einhergehen. Das Risiko kann durch Dehydrierung oder gleichzeitige Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSARs) weiter erhöht werden. Bei Patienten, die eine klinisch bedeutsame Abnahme der Nierenfunktion entwickeln, ist eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Hyperkaliämie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der Kaliumspiegel im Serum >5,4 mmol/l ist. Die Anwendung von LCZ696 kann mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie einhergehen, obwohl ebenfalls eine Hypokaliämie auftreten kann. Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Hypoaldosteronismus sowie bei Patienten, die eine kaliumreiche Diät einhalten oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten einnehmen. Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitarmittel, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Wenn der Kaliumspiegel im Serum >5,4 mmol/l beträgt, sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

Angioödem

Bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, wurde über Angioödeme berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss LCZ696 sofort abgesetzt werden und der Patient ist in

geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden. Im Falle von bestätigten Angioödem, bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt blieb, klang die Erkrankung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika bei der Symptomlinderung hilfreich.

In Verbindung mit Kehlkopfödemen auftretende Angioödeme können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen und ist dadurch eine Verengung der Atemwege wahrscheinlich, muss sofort eine geeignete Therapie, z. B. Adrenalinlösung 1 mg / 1 ml (0,3-0,5 ml) und/oder notwendige Maßnahmen zur Gewährleistung offener Atemwege eingeleitet werden.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte wurden nicht untersucht. Da bei ihnen ein höheres Risiko für Angioödeme bestehen könnte, wird empfohlen, LCZ696 bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. LCZ696 ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie oder einem hereditären oder idiopathischen Angioödem. Patienten mit schwarzer Hautfarbe sind für die Entwicklung von Angioödem anfälliger.

Patienten mit Nierenarterienstenose

LCZ696 kann bei Patienten mit beidseitiger oder einseitiger Nierenarterienstenose die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen. Bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

Patienten mit NYHA-Klassifizierung IV

Zu Beginn der Anwendung von LCZ696 ist bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung IV aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungswerte in dieser Population Vorsicht geboten.

B-Typ natriuretische Peptide (BNP)

BNP ist bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für eine Herzinsuffizienz, da es ein Substrat von Neprilysin ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von

mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Bei diesen Patienten kann die Exposition erhöht sein und es liegen keine ausreichenden Sicherheitsdaten vor. Daher ist bei der Anwendung bei diesen Patienten Vorsicht geboten. LCZ696 ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von LCZ696 während des ersten Schwangerschafts-Trimesters wird nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester kontraindiziert.

Valsartan

Epidemiologische Daten bezüglich des Teratogenitätsrisikos resultierend aus der Exposition durch ACE-Hemmer während des ersten Schwangerschafts-Trimesters lassen keine eindeutigen Schlüsse zu; dennoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da keine verlässlichen epidemiologischen Daten zum Risiko von ARBs vorliegen, können auch für diese Klasse von Arzneimitteln ähnliche Risiken existieren. Solange nicht eine kontinuierliche ARB-Therapie als essentiell angesehen wird, sollten Patienten mit geplanter Schwangerschaft auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Schwangerschaft haben. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ARBs unverzüglich beendet und, falls angezeigt, eine alternative Therapie begonnen werden. Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber einer ARB-Therapie im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester humane Fetotoxizität (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) verursacht.

Sollte eine Exposition gegenüber ARBs ab dem zweiten Schwangerschafts-Trimester stattgefunden haben, wird eine Untersuchung der Nierenfunktion und des Schädels durch Ultraschall empfohlen. Kinder, deren Mütter ARBs eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich Hypotonie überwacht werden.

Sacubitril

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LCZ696 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

LCZ696

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LCZ696 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob LCZ696 in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von LCZ696, Sacubitril und Valsartan, wurden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden. Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen / Kindern wird es während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit LCZ696 während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von LCZ696 für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von LCZ696 auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an männlichen und weiblichen Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LCZ696 hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend des Annex I Ib handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für dieses Arzneimittel wurde kein Annex IV erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan (EU-RMP) (3) und im European Public Assessment Report (EPAR) (4) beschrieben. Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-35 aufgeführt.

Tabelle 3-35: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypotonie	Kommunikation des Hypotonie-Risikos und Senkung des Risikos für klinisch relevante Hypotonie	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Falls bei den Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP] ≤ 95 mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $>5,4$ mmol/l im Serum oder mit einem systolischen Blutdruck (SBP) von <100 mmHg sollte die Behandlung nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von ≥ 100 bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Hypotonie</p> <p>Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange der SBP nicht ≥ 100 mmHg ist. Patienten mit einem SBP <100 mmHg wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, über Fälle von symptomatischer Hypotonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit einem niedrigen SBP <112 mmHg. Bei Beginn der Behandlung oder während der Dosistitration mit LCZ696 sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer oder während der Dosistitration mit LCZ696 sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypotonie wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisanpassung von Diuretika und gleichzeitig angewendeter Antihypertensiva sowie die Behandlung anderer Ursachen der Hypotonie (z. B. Hypovolämie) sollte in Betracht gezogen werden. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist wahrscheinlicher, wenn der Patient einen Volumenmangel aufweist, z. B. durch eine Diuretikatherapie, salzarme Ernährungsweise, Durchfall oder Erbrechen. Vor Beginn der Behandlung mit LCZ696 sollte ein Natrium- und/oder Volumenmangel behoben werden; solche Korrekturmaßnahmen müssen jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberladung abgewogen werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><i>Blutdruck</i></p> <p>In PARADIGM-HF wurden Hypotonie und ein klinisch relevanter, niedriger systolischer Blutdruck (<90 mmHg und Abnahme von >20 mmHg ausgehend vom Ausgangswert) bei 17,6% bzw. 4,76% der Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, verglichen mit 11,9% bzw. 2,67% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><i>Aliskiren</i></p> <p>Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Aliskirenhaltigen Mitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von LCZ696 mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise Hypotonie, Hyperkaliämie und herabgesetzter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) assoziiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).</p> <p><i>PDE-5-Hemmer einschließlich Sildenafil</i></p> <p>Bei Hypertoniepatienten ging die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu LCZ696 im Steady State mit einer deutlich stärkeren Blutdrucksenkung einher als bei alleiniger Gabe von LCZ696. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine Behandlung mit Sildenafil oder einem anderen PDE-5-Hemmer bei Patienten begonnen wird, die LCZ696 erhalten.</p> <p>Abschnitt 4.9 Überdosierung</p> <p>Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkungen von LCZ696 ist Hypotonie das wahrscheinlichste Symptom einer Überdosierung. Es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.</p>
Nierenfunktionsstörung	Kommunikation des Risikos für Nierenfunktionsstörung und Senkung des Risikos für klinisch relevante Nierenfunktionsstörung	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Falls bei den Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP] ≤95 mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Spezielle Patientengruppen</u></p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich kann für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-60</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>ml/min/1,73 m²) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte LCZ696 mit Vorsicht angewendet werden und es wird eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von LCZ696 wird nicht empfohlen.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)</u></p> <p>Die Kombination von LCZ696 mit einem direkten Reninhemmer wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die Kombination von LCZ696 mit Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung besitzen ein höheres Risiko, eine Hypotonie zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte GFR <30 ml/min/1,73 m²) vor und diese Patienten können das größte Risiko einer Hypotonie aufweisen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von LCZ696 wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Verschlechterung der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Anwendung von LCZ696 kann mit einer verminderten Nierenfunktion einhergehen. Das Risiko kann durch Dehydrierung oder gleichzeitige Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) weiter erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die eine klinisch bedeutsame Abnahme der Nierenfunktion entwickeln, ist eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>In PARADIGM-HF wurden Nierenfunktionsstörungen bei 10,1% der Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, verglichen mit 11,5% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben</u></p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p><i>Aliskiren</i></p> <p>Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Aliskirenhaltigen Mitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von LCZ696 mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise Hypotonie, Hyperkaliämie und herabgesetzter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) assoziiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).</p> <p><u>Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern</u></p> <p><i>Kalium</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid), Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon), Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzersatzstoffen oder anderen Substanzen (wie Heparin) kann zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels sowie zu erhöhten Serumkreatininwerten führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von LCZ696 und diesen Substanzen wird eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer</i></p> <p>Bei älteren Patienten, Patienten mit Volumenmangel (einschließlich solcher unter Diuretikatherapie) oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen. Deshalb wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, wenn bei Patienten, die gleichzeitig NSARs einnehmen, die Behandlung mit LCZ696 begonnen oder verändert wird (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Spezielle Patientengruppen</u></p> <p><i>Eingeschränkte Nierenfunktion</i></p> <p>Für LBQ657 wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz eine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition beobachtet. Die Exposition von LBQ657 bei Patienten mit mittelschwerer (30 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m²) und schwerer Niereninsuffizienz (15 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <30 ml/min/1,73 m²) war 1,4-fach und 2,2-fach höher als bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (60 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <90 ml/min/1,73 m²), der größten eingeschlossenen Patientengruppe in PARADIGM-HF. Die Valsartan-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz war mit der bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar. An dialysepflichtigen Patienten wurden keine Studien durchgeführt. LBQ657 und Valsartan sind jedoch stark an Plasmaproteine gebunden und</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		eine wirksame Entfernung durch Dialyse ist daher unwahrscheinlich.
Hyperkaliämie	Kommunikation des Hyperkaliämie-Risikos und Senkung des Risikos für klinisch relevante Hyperkaliämie	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Falls bei den Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP] ≤ 95 mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $> 5,4$ mmol/l im Serum oder mit einem systolischen Blutdruck (SBP) von < 100 mmHg sollte die Behandlung nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von ≥ 100 bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Hyperkaliämie</u></p> <p>Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der Kaliumspiegel im Serum $> 5,4$ mmol/l ist. Die Anwendung von LCZ696 kann mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie einhergehen, obwohl ebenfalls eine Hypokaliämie auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Hypoaldosteronismus sowie bei Patienten, die eine kaliumreiche Diät einhalten oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten einnehmen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitarmittel, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Wenn der Kaliumspiegel im Serum $> 5,4$ mmol/l beträgt, sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><i>Hyperkaliämie und Kalium im Serum</i></p> <p>In PARADIGM-HF wurden Hyperkaliämie und Kaliumkonzentrationen im Serum von $> 5,4$ mmol/l bei 11,6% bzw. 19,7% der Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, verglichen mit 14,0% bzw. 21,1% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben</u></p> <p><i>Aliskiren</i></p> <p>Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Kombination von LCZ696 mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise Hypotonie, Hyperkaliämie und herabgesetzter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) assoziiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).</p> <p><u>Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern</u></p> <p><i>Kalium</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid), Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon), Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzersatzstoffen oder anderen Substanzen (wie Heparin) kann zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels sowie zu erhöhten Serumkreatininwerten führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von LCZ696 und diesen Substanzen wird eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Angioödem	Kommunikation des Angioödem-Risikos und Senkung des Risikos für klinisch relevantes Angioödem	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>LCZ696 sollte nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB gegeben werden. Aufgrund des möglichen Risikos eines Angioödems bei gleichzeitiger Anwendung mit einem ACE-Hemmer darf die Behandlung mit LCZ696 frühestens 36 Stunden nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.</p> <p>Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)</u></p> <p>Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von LCZ696 mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit LCZ696 darf die ACE-Hemmer-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von LCZ696 begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p><u>Angioödem</u></p> <p>Bei Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, wurde über Angioödem berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss LCZ696 sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden. Im Falle von bestätigten Angioödem, bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt blieb, klang die Erkrankung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika bei der Symptomlinderung hilfreich. In Verbindung mit Kehlkopfödemen auftretende Angioödem können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen und ist dadurch eine Verengung der Atemwege wahrscheinlich, muss sofort eine geeignete Therapie, z. B. Adrenalinlösung 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) und/oder notwendige Maßnahmen zur Gewährleistung offener Atemwege eingeleitet werden.</p> <p>Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte wurden nicht untersucht. Da bei ihnen ein höheres Risiko für Angioödem bestehen könnte, wird empfohlen, LCZ696 bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. LCZ696 ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie oder einem hereditären oder idiopathischen Angioödem (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Patienten mit schwarzer Hautfarbe sind für die Entwicklung von Angioödem anfälliger (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Angioödeme</i></p> <p>Angioödeme wurden von Patienten berichtet, die mit LCZ696 behandelt wurden. In PARADIGM-HF wurden Angioödeme bei 0,5% der Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, verglichen mit 0,2% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet. Ein höheres Auftreten von Angioödem wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die mit LCZ696 (2,4%) und Enalapril (0,5%) behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben</u></p> <p><i>ACE-Hemmer</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Nephrylin (NEP) und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit LCZ696 darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Eine ACE-Hemmer-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten LCZ696-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Embryofetale Toxizität/Mortalität	Kommunikation des Risikos für Teratogenität, embryofetale Toxizität und embryofetale Mortalität, Schutz ungeborener Kinder vor Exposition gegenüber LCZ696	<p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6).</p> <p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Die Anwendung von LCZ696 während des ersten Schwangerschafts-Trimesters wird nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p><i>Valsartan</i></p> <p>Epidemiologische Daten bezüglich des Teratogenitätsrisikos resultierend aus der Exposition durch ACE-Hemmer während des ersten Schwangerschafts-Trimesters lassen keine eindeutigen Schlüsse zu; dennoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da keine verlässlichen epidemiologischen Daten zum Risiko von ARBs vorliegen, können auch für diese Klasse von Arzneimitteln ähnliche Risiken existieren. Solange nicht eine kontinuierliche ARB-Therapie als essentiell angesehen wird, sollten Patienten mit geplanter Schwangerschaft auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Schwangerschaft haben. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ARBs unverzüglich beendet und, falls angezeigt, eine alternative Therapie begonnen werden. Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber einer ARB-Therapie im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester humane Fetotoxizität (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) verursacht. Sollte eine Exposition gegenüber ARBs ab dem zweiten Schwangerschafts-Trimester stattgefunden haben, wird eine Untersuchung der Nierenfunktion und des Schädels durch Ultraschall empfohlen. Kinder, deren Mütter ARBs eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p><i>Sacubitril</i></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LCZ696 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p><i>LCZ696</i></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LCZ696 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob LCZ696 in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von LCZ696, Sacubitril und Valsartan, wurden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		(siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern wird es während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit LCZ696 während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von LCZ696 für die Mutter berücksichtigt werden.
Wichtige mögliche Risiken		
Neonatale/infantile Toxizität aufgrund von Exposition durch Brustmilch	Kommunikation des potenziellen Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für gestillte Neugeborene/Kinder	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob LCZ696 in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von LCZ696, Sacubitril und Valsartan, wurden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern wird es während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit LCZ696 während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von LCZ696 für die Mutter berücksichtigt werden.</p>
Lebertoxizität	Kommunikation des Lebertoxizitäts-Risikos bei Anwendung von LCZ696, insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Spezielle Patientengruppen</u></p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Wird LCZ696 bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh A) angewendet, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. LCZ696 sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und die empfohlene Anfangsdosis beträgt 24 mg/26 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) ist LCZ696 kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><i>Eingeschränkte Leberfunktion</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nahmen im Vergleich zu gesunden Probanden die Expositionen gegenüber Sacubitril um das 1,5- und 3,4-Fache, gegenüber LBQ657 um das 1,5- und 1,9-Fache und gegenüber Valsartan um das 1,2- und 2,1-Fache zu. Jedoch erhöhten sich bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung die Expositionen an freier Konzentration von LBQ657 jeweils um das 1,47- und 3,08-Fache sowie die Expositionen an freier Konzentration von Valsartan jeweils um das 1,09- und 2,2-Fache im</p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		Vergleich zu gesunden Probanden. LCZ696 wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase untersucht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Kognitive Beeinträchtigung	Übermittlung der relevanten Erkenntnisse aus klinischen und präklinischen Studien	<p>Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften <u>Pharmakodynamische Eigenschaften</u> Neprilysin ist eines von mehreren Enzymen, die an der Clearance von Amyloid-β (Aβ) aus dem Gehirn und Liquor beteiligt sind. Die Anwendung von LCZ696 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan einmal täglich über zwei Wochen bei gesunden Probanden ging im Vergleich zu Placebo mit einer Erhöhung von Aβ1-38 im Liquor einher; die Liquorkonzentrationen von Aβ1-40 und 1-42 blieben unverändert. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <u>Weitere präklinische Ergebnisse</u> <i>LCZ696</i> Die Auswirkungen von LCZ696 auf die Amyloid-β-Konzentrationen im Liquor und Hirngewebe wurden an jungen (2-4 Jahre alten) Cynomolgus-Affen untersucht, die zwei Wochen lang mit LCZ696 (24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan/kg/Tag) behandelt wurden. In dieser Studie bei Cynomolgus-Affen war die Clearance von Aβ aus dem Liquor reduziert, was zu einer Erhöhung der Liquorkonzentrationen von Aβ1-40, 1-42 und 1-38 führte; für die Aβ-Werte im Gehirn wurde kein entsprechender Anstieg festgestellt. In einer zweiwöchigen Studie an gesunden Probanden wurde keine Erhöhung der Liquorkonzentration von Aβ1-40 und 1-42 beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurde in einer toxikologischen Studie an Cynomolgus-Affen, die 39 Wochen lang mit LCZ696 in einer Dosierung von 146 mg Sacubitril/154 mg Valsartan/kg/Tag behandelt wurden, kein Nachweis für die Anwesenheit von Amyloid-Plaques im Gehirn festgestellt. Der Amyloidgehalt wurde allerdings in dieser Studie nicht quantitativ gemessen.</p>
Statin-Wechselwirkungen	Warnung vor den Risiken in Zusammenhang mit der gemeinsamen Anwendung von LCZ696 und Statinen	<p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen <u>Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern</u> <i>OATP1B1- und OATP1B3-Substrate, beispielsweise Statine</i> <i>In-vitro</i>-Daten deuten darauf hin, dass Sacubitril OATP1B1- und OATP1B3-Transporter hemmt. LCZ696 kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 wie beispielsweise Statinen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 führte zu einer Erhöhung der C_{max} von Atorvastatin und seinen Metaboliten um das bis zu 2-Fache und der AUC um das bis zu 1,3-Fache. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von LCZ696 und Statinen Vorsicht geboten.</p>
Thrombozytopenie	Die gegenwärtig verfügbaren Daten lassen keine Notwendigkeit für eine Minimierung dieses	-

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	Risikos bei Herzinsuffizienz-Patienten erkennen.	
Neutropenie	Die gegenwärtig verfügbaren Daten lassen keine Notwendigkeit für eine Minimierung dieses Risikos bei Herzinsuffizienz-Patienten erkennen.	-
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche	Information, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von LCZ696 bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen ist	<p>Das Risiko wird in den Abschnitten 4.2 und 5.1^a der Fachinformation kommuniziert.</p> <p><u>Spezielle Patientengruppen</u> <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von LCZ696 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Empfehlung einer vorsichtigen Anwendung mit einer niedrigeren Initialdosis von LCZ696 und einer periodischen Überwachung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Spezielle Patientengruppen</u> <i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>[...] Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte LCZ696 mit Vorsicht angewendet werden und es wird eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von LCZ696 wird nicht empfohlen.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>[...] Es liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte GFR <30 ml/min/1,73 m²) vor und diese Patienten können das größte Risiko einer Hypotonie aufweisen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von LCZ696 wird nicht empfohlen.</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Spezielle Patientengruppen</u></p>

Sicherheitsbedenken	Routine Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p><i>Eingeschränkte Nierenfunktion</i></p> <p>Für LBQ657 wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz eine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition beobachtet. Die Exposition von LBQ657 bei Patienten mit mittelschwerer ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und schwerer Niereninsuffizienz ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) war 1,4-fach und 2,2-fach höher als bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), der größten eingeschlossenen Patientengruppe in PARADIGM-HF. Die Valsartan-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz war mit der bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar. An dialysepflichtigen Patienten wurden keine Studien durchgeführt. LBQ657 und Valsartan sind jedoch stark an Plasmaproteine gebunden und eine wirksame Entfernung durch Dialyse ist daher unwahrscheinlich.</p>
Langzeitdaten zur Anwendung von LCZ696 bei Herzinsuffizienz-Patienten	Die gegenwärtig verfügbaren Daten lassen keine Notwendigkeit für eine Minimierung des Risikos einer Langzeitanwendung bei Herzinsuffizienz-Patienten erkennen.	-
Anwendung bei ACEI/ARB-naiven Patienten	Empfehlung einer vorsichtigen Anwendung mit einer niedrigeren Initialdosis von LCZ696 bei ACEI/ARB-naiven Herzinsuffizienz-Patienten aufgrund der begrenzten Erfahrung in klinischen Studien	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>In der PARADIGM-HF-Studie wurde LCZ696 in Verbindung mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien anstelle eines ACE-Hemmers oder eines anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Blockers (ARB) gegeben (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, sind die Erfahrungswerte gering. Daher wird bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich und eine langsame Dosistitration (Verdopplung alle 3-4 Wochen) empfohlen (siehe „Titration“ in Abschnitt 5.1).</p>
<p>a: Der RMP verweist hinsichtlich der Angabe zu fehlenden Informationen bei Kindern und Jugendlichen auf den Abschnitt 5.2 der Fachinformation. Richtig ist der Verweis auf den Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym); ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzym); ALT: Alanin-Aminotransferase; ARB: Angiotensin Receptor Blocker; AST: Aspartat-Aminotransferase; COX-2: Cyclooxygenase 2; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); NEP: Neprilysin; NSAR: Nicht-Steroidale Antirheumatika; OATP: Organisches Anionen-Transportierendes Polypeptid; PDE-5: Phosphodiesterase Typ 5; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RMP: Risiko Management Plan; SBP: Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)</p>		

Die Informationsbereitstellung über Sicherheitsbedenken und die Maßnahmen zur Reduktion stellen für Ärzte und/oder Patienten ein wichtiges Instrument der Risikominimierung dar. Für LCZ696 beinhaltet die Informationsbereitstellung Informationen, die in die Fachinformation aufgenommen (1) wurden und in der Packungsbeilage (5) enthalten sind (Routine Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Entresto[®] (1), die entsprechende Gebrauchsinformation (5), der EU Risk-Management-Plan (3) und der EPAR (4) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Entresto Filmtabletten. Stand November 2015. 2015a.
2. European Medicines Agency. Entresto: EPAR - Product Information. Annex II. B. Conditions or restrictions regarding supply and use. 2015a.
3. Novartis Europharm Limited. Drug Safety & Epidemiology. LCZ696 (Sacubitril/valsartan). LCZ696B. EU Safety Risk Management Plan. Version number 1.4. 2015.
4. European Medicines Agency. Assessment Report. Entresto. International non-proprietary name: SACUBITRIL/VALSARTAN. Procedure No. EMEA/H/C/004062/0000. 2015b.
5. Novartis Pharma GmbH. Gebrauchsinformation: Information für Patienten. Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten, Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten, Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten, Sacubitril/Valsartan. 2015b.