Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 28
Abkürzungsverzeichnis ... 32
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 35
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 36
4.2 Methodik ... 48
4.2.1 Fragestellung ... 48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 52
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 56
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 60
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 85
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 89
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 97
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 99
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 131
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 132
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 134
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT ... 134
4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität – RCT ... 140
4.3.1.3.1.3 Gesamthospitalisierung – RCT ... 147
4.3.1.3.1.4 Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – RCT ... 154

4.3.1.3.1.5 Nicht-tödlicher MI – RCT ... 165
4.3.1.3.1.6 Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT ... 172
4.3.1.3.1.7 Koronare Revaskularisierung – RCT ... 179
4.3.1.3.1.8 Nicht-tödlicher Herzstillstand – RCT ... 185
4.3.1.3.1.9 Neuauftreten von Vorhofflimmern – RCT ... 192
4.3.1.3.1.10 Terminale Niereninsuffizienz – RCT ... 198
4.3.1.3.1.11 Veränderung der NYHA-Klasse – RCT ... 204
4.3.1.3.1.12 EQ-5D – RCT ... 211
4.3.1.3.1.13 PGA – RCT ... 228
4.3.1.3.1.14 KCCQ – RCT ... 234
4.3.1.3.1.15 Verträglichkeit – RCT ... 247
4.3.1.3.1.16 Primärer Endpunkt – RCT ... 258
4.3.1.3.1.17 CCA – RCT ... 265
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 270
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT ... 273
4.3.1.3.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität – RCT ... 285
4.3.1.3.2.3 Gesamthospitalisierung – RCT ... 301
4.3.1.3.2.4 Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – RCT ... 320
4.3.1.3.2.5 Nicht-tödlicher MI – RCT ... 344
4.3.1.3.2.6 Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT ... 355
4.3.1.3.2.7 Koronare Revaskularisierung – RCT ... 363
4.3.1.3.2.8 Nicht-tödlicher Herzstillstand – RCT ... 390
4.3.1.3.2.9 Neuauftreten von Vorhofflimmern – RCT ... 392
4.3.1.3.2.10 Terminale Niereninsuffizienz – RCT ... 412
4.3.1.3.2.11 Veränderung der NYHA-Klasse – RCT ... 426
4.3.1.3.2.12 EQ-5D – RCT ... 456
4.3.1.3.2.13 PGA – RCT ... 597
4.3.1.3.2.14 KCCQ – RCT ... 617
4.3.1.3.2.15 Verträglichkeit – RCT ... 709
4.3.1.3.2.16 Primärer Endpunkt – RCT ... 779
4.3.1.3.2.17 CCA – RCT ... 798
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 827
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 859
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 859
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 859
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 859
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 860
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 860
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 862
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 863
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 863
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 863
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 864
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 864

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 865
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 866
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 866
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 866
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 866
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 866
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 867
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 867
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 868
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 868
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 869
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 877
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 877
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 877
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 878
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 878
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 879
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 881
4.7 Referenzliste ... 882
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 895
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 899
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 901
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 903
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 914
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 930

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Mortalität ... 38
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Morbidität ... 39
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 41
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Verträglichkeit ... 43
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 – kombinierte Endpunkte ... 45
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LCZ696 ... 54
Tabelle 4-7: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte ... 64
Tabelle 4-8: Übersicht der Verwendung von LOCF und Imputation für verstorbene Patienten ... 67
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – PARADIGM-HF ... 102
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – PARADIGM-HF ... 103
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: NYHA-Klasse bei Baseline (Visite 5) – PARADIGM-HF ... 104
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Renale und kardiovaskuläre Funktion bei Baseline – PARADIGM-HF ... 105
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Anamnese I – PARADIGM-HF ... 106
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Anamnese II – PARADIGM-HF ... 107
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation: Anamnese III - PARADIGM-HF ... 108
Tabelle 4-21: Beschreibung der Studientherapie: Begleittherapie bei Baseline – PARADIGM-HF ... 109
Tabelle 4-22: Beschreibung der Studientherapie: Herzinsuffizienz-Therapie während der doppelblinden Behandlungsphase – PARADIGM-HF ... 110

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Blutdruck bei Baseline (Visite 5) für Patienten mit Hypertonie – PARADIGM-HF 112
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation: Blutdruck nach 12 Monaten (Visite 11) für Patienten mit Hypertonie – PARADIGM-HF 112
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation: Blutdruck zum Studienende für Patienten mit Hypertonie – PARADIGM-HF 113
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation: Patienten mit Diabetes bei Baseline (Visite 5) – PARADIGM-HF 115
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation: Patienten mit Diabetes (Monat 12) – PARADIGM-HF 116
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation: Patienten mit Diabetes (Studienende) – PARADIGM-HF 117
Tabelle 4-29: Übersicht zur Enalapril-Dosis in verschiedenen randomisierten Endpunktstudien zur Herzinsuffizienz 124
Tabelle 4-30: Enalapril-Dosis pro Tag im Versorgungsalltag und in der PARADIGM-HF-Studie 127
Tabelle 4-31: Patientencharakteristika in der PARADIGM-HF-Studie im Vergleich zu Herzinsuffizienzregistern 130
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität 135
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 136
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Überlebenszeitanalyse 137
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität 141
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Häufigkeiten und Effektschätzer 143
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Überlebenszeitanalyse 144
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesamthospitalisierung 148
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 149

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 150
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - jährliche Hospitalisierungsrate 152
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 155
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 157
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 158
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate 160
Tabelle 4-52: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung in der PARADIGM-HF-Studie im Vergleich zu anderen Quellen in Deutschland bzw. Westeuropa 162
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts nicht-tödlicher MI 166
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher MI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 168
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 169
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts nicht-tödlicher Schlaganfall 173
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 175
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 176
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts koronare Revaskularisierung 180
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt koronare Revaskularisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-63:Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 181
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 182
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts nicht-tödlicher Herzstillstand 186
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 188
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 189
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Neuauftreten von Vorhofflimmern 193
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 194
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 195
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts terminale Niereninsuffizienz 199
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 200
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 201
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der NYHA-Klasse 205
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-79: Kreuztabelle – Veränderung der NYHA-Klasse zu Monat 8 und Studienende 207
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 209
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D 212
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den EQ-5D (EQ-VAS und EQ-5D Utility Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Beweglichkeit / Mobilität 215
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Selbstfürsorge 217
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension alltägliche Tätigkeiten 219
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden 221
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Angst / Niedergeschlagenheit 223

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – VAS ... 225
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Utility Index ... 226
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts PGA ... 229
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 229
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für den PGA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 230
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt PGA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 232
Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts KCCQ ... 235
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 236
Tabelle 4-97: Rücklaufquoten für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 237
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Einzelskalen Symptome (Frequenz und Last) und Symptomstabilität ... 238
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Einzelskalen körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung ... 240
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aggregierte Scores CSS und OSS ... 242
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - klinisch relevante Veränderungen (≥ 5 Punkte) in den aggregierten Scores CSS und OSS ... 244
Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit ... 248
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 249
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - UE, SUE und UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten ... 250
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - relevante UE nach RMP ... 253
Tabelle 4-106: Operationalisierung des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) ... 259
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 259

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer 261
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse 262
Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts CCA 266
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CCA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt CCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Häufigkeiten und Effektschätzer 268
Tabelle 4-113: Trennpunkte der Subgruppenanalysen 271
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität - Interaktionstests der Subgruppen 273
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Überlebenszeitanalyse 275
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 277
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Überlebenszeitanalyse 278
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 280
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Überlebenszeitanalyse 281
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Überlebenszeitanalyse 283
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität - Interaktionstests der Subgruppen 285
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer 287
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Überlebenszeitanalyse 288
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 290
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Überlebenszeitanalyse 291
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Überlebenszeitanalyse 293
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer 295

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Überlebenszeitanalyse 296
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer 298
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Überlebenszeitanalyse 299
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung - Interaktionstests der Subgruppen 301
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 304
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Ereigniszeitanalyse 305
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – jährliche Hospitalisierungsrate 307
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 308
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Ereigniszeitanalyse 309
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - jährliche Hospitalisierungsrate 311
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 312
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Ereigniszeitanalyse 313
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA Klasse bei Baseline – jährliche Hospitalisierungsrate 315
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – jährliche Hospitalisierungsrate 316
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – jährliche Hospitalisierungsrate 317
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – jährliche Hospitalisierungsrate 318
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 319
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Interaktionstests der Subgruppen 320
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 323

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 324
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate 326
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 327
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 328
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate 330
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer 331
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Ereigniszeitanalyse 332
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate 334
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 335
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Ereigniszeitanalyse 337
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate 339
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 340
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 341
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate 343
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI - Interaktionstests der Subgruppen 344
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 346
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 347

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer 349
Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Ereigniszeitanalyse 350
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 352
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 353
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall - Interaktionstests der Subgruppen 355
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 357
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 358
Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer 360
Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Ereigniszeitanalyse 361
Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung - Interaktionstests der Subgruppen 363
Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 365
Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 366
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 368
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 369
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht – Häufigkeiten und Effektschätzer 371
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Ereigniszeitanalyse 372
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe – Häufigkeiten und Effektschätzer 374

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe - Ereigniszeitanalyse 375
Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 378
Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 379
Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer 381
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Ereigniszeitanalyse 382
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer 384
Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Ereigniszeitanalyse 385
Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer 387
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Ereigniszeitanalyse 388
Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand - Interaktionstests der Subgruppen 390
Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern - Interaktionstests der Subgruppen 392
Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 394
Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 395
Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 397
Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 398
Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 400
Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 401
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 403

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 404
Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer 406
Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Ereigniszeitanalyse 407
Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 409
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 410
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz - Interaktionstests der Subgruppen 412
Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 414
Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse 415
Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer 417
Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Ereigniszeitanalyse 418
Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer 420
Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Ereigniszeitanalyse 421
Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese – Häufigkeiten und Effektschätzer 423
Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Ereigniszeitanalyse 424
Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse - Interaktionstests der Subgruppen 426
Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer 429
Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer 431

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer 433
Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 435
Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 437
Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 439
Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 441
Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese – Häufigkeiten und Effektschätzer 443
Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 445
Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 447
Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer 449
Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB– Häufigkeiten und Effektschätzer 452
Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 454
Tabelle 4-227: Ergebnisse für die Dimension Beweglichkeit / Mobilität - Interaktionstests der Subgruppen 456
Tabelle 4-228: Ergebnisse für die Dimension Selbstfürsorge - Interaktionstests der Subgruppen 459
Tabelle 4-229: Ergebnisse für die Dimension Alltägliche Tätigkeiten - Interaktionstests der Subgruppen 462
Tabelle 4-230: Ergebnisse für die Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden - Interaktionstests der Subgruppen 465
Tabelle 4-231: Ergebnisse für die Dimension Angst / Niedergeschlagenheit - Interaktionstests der Subgruppen 468
Tabelle 4-232: Ergebnisse für VAS - Interaktionstests der Subgruppen 471
Tabelle 4-233: Ergebnisse für EQ-5D Utility Index – Interaktionstest der Subgruppen 473
Tabelle 4-234: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer 475

Tabelle 4-235: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 477
Tabelle 4-236: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 479
Tabelle 4-237: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 481
Tabelle 4-238: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 483
Tabelle 4-239: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 485
Tabelle 4-240: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 487
Tabelle 4-241: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 489
Tabelle 4-242: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ... 491
Tabelle 4-243: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal ethnischer Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 492
Tabelle 4-244: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal ethnischer Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 494
Tabelle 4-245: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal ethnischer Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 496
Tabelle 4-246: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe ... 498
Tabelle 4-247: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 500
Tabelle 4-248: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 504
Tabelle 4-249: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 508
Tabelle 4-250: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 511
Tabelle 4-251: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 514
Tabelle 4-252: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 516
Tabelle 4-253: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 518

Tabelle 4-254: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 520
Tabelle 4-255: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 522
Tabelle 4-256: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 524
Tabelle 4-257: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 526
Tabelle 4-258: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 528
Tabelle 4-259: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 530
Tabelle 4-260: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 532
Tabelle 4-261: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 534
Tabelle 4-262: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 536
Tabelle 4-263: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 538
Tabelle 4-264: Ergebnisse zur VAS für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline 540
Tabelle 4-265: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline 541
Tabelle 4-266: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 542
Tabelle 4-267: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 544
Tabelle 4-268: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 546
Tabelle 4-269: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer 548
Tabelle 4-270: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 550
Tabelle 4-271: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 552

Tabelle 4-272: Ergebnisse zur VAS für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline 554
Tabelle 4-273: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese – Häufigkeiten und Effektschätzer 556
Tabelle 4-274: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 558
Tabelle 4-275: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 560
Tabelle 4-276: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 562
Tabelle 4-277: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 565
Tabelle 4-278: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 567
Tabelle 4-279: Ergebnisse zur VAS für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline 569
Tabelle 4-280: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 571
Tabelle 4-281: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 573
Tabelle 4-282: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 575
Tabelle 4-283: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 577
Tabelle 4-284: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline 579
Tabelle 4-285: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer 580
Tabelle 4-286: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer 582
Tabelle 4-287: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer 584
Tabelle 4-288: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer 586
Tabelle 4-289: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 588
Tabelle 4-290: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 590
Tabelle 4-291: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 592
Tabelle 4-292: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 594

Tabelle 4-293: Ergebnisse für den Endpunkt PGA - Interaktionstests der Subgruppen 597
Tabelle 4-294: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe 599
Tabelle 4-295: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline 602
Tabelle 4-296: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 604
Tabelle 4-297: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline 606
Tabelle 4-298: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline 608
Tabelle 4-299: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer 610
Tabelle 4-300: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB 612
Tabelle 4-301: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline 614
Tabelle 4-302: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ - Interaktionstests der Subgruppen 617
Tabelle 4-303: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)- Häufigkeiten und Effektschätzer 627
Tabelle 4-304: Ergebnisse des Einzelscores soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht 628
Tabelle 4-305: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer 629
Tabelle 4-306: Ergebnisse des Einzelscores Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe 633
Tabelle 4-307: Ergebnisse des Einzelscores Selbstwirksamkeit für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe 634
Tabelle 4-308: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score OSS für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer 636
Tabelle 4-309: Ergebnisse des Einzelscores Symptomfrequenz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) 638
Tabelle 4-310: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 639
Tabelle 4-311: Ergebnisse des Einzelscores Lebensqualität für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) 642

Tabelle 4-312: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 643

Tabelle 4-313: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 644

Tabelle 4-314: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz, Symptomlast und Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline 646

Tabelle 4-315: Ergebnisse des Einzelscores körperliche Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline 648

Tabelle 4-316: Ergebnisse des aggregierten Scores CSS für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline 649

Tabelle 4-317: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score OSS für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 650

Tabelle 4-318: Ergebnisse des Einzelscores soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 652

Tabelle 4-319: Ergebnisse des aggregierten Scores OSS für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 653

Tabelle 4-320: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer 654

Tabelle 4-321: Ergebnisse des Einzelscores soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose 656

Tabelle 4-322: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Häufigkeiten und Effektschätzer 657

Tabelle 4-323: Ergebnisse des Einzelscores Symptomfrequenz für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline 660

Tabelle 4-324: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung und Selbstwirksamkeit für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline 661

Tabelle 4-325: Ergebnisse des aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline 663

Tabelle 4-326: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz, Symptomlast und Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline 664

Tabelle 4-327: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline 666

Tabelle 4-328: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline 669

Tabelle 4-329: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 671
Tabelle 4-330: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz, Symptomlast und Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline 673
Tabelle 4-331: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline 676
Tabelle 4-332: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline 679
Tabelle 4-333: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 681
Tabelle 4-334: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer 684
Tabelle 4-335: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer 686
Tabelle 4-336: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer 689
Tabelle 4-337: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Häufigkeiten und Effektschätzer 692
Tabelle 4-338: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB 694
Tabelle 4-339: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB 695
Tabelle 4-340: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB 699
Tabelle 4-341: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Häufigkeiten und Effektschätzer 702
Tabelle 4-342: Ergebnisse des Einzelscores Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline 704
Tabelle 4-343: Ergebnisse des Einzelscores Selbstwirksamkeit für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline 705
Tabelle 4-344: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline 706
Tabelle 4-345: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Interaktionstests der Subgruppen 709

Tabelle 4-346: Ergebnisse für die Häufigkeiten relevanter UE gemäß RMP - Interaktionstests der Subgruppen 713
Tabelle 4-347: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer 721
Tabelle 4-348: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Veränderung der kognitiven Funktion und Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer 723
Tabelle 4-349: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer 725
Tabelle 4-350: Ergebnisse für den Endpunkt UE für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer 726
Tabelle 4-351: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer 728
Tabelle 4-352: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer 730
Tabelle 4-353: Ergebnisse für den Endpunkt UE für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer 731
Tabelle 4-354: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer 733
Tabelle 4-355: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer 734
Tabelle 4-356: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (embryo-fetale Toxizität/Letalität) für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer 736
Tabelle 4-357: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 738
Tabelle 4-358: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 739
Tabelle 4-359: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Angioödem / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 740
Tabelle 4-360: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 742
Tabelle 4-361: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Lebertoxizität und / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 743

Tabelle 4-362: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 745

Tabelle 4-363: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Veränderung der kognitiven Funktion / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer 746

Tabelle 4-364: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal systolischen Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 748

Tabelle 4-365: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hyperkaliämie / Angioödem) für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 749

Tabelle 4-366: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hypotonie / Hyperkaliämie / Angioödem / Lebertoxizität / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 751

Tabelle 4-367: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer 754

Tabelle 4-368: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hyperkaliämie) für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer 755

Tabelle 4-369: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Angioödem) für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Häufigkeiten und Effektschätzer 756

Tabelle 4-370: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 758

Tabelle 4-371: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (eingeschränkte Nierenfunktion / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 759

Tabelle 4-372: Ergebnisse für den Endpunkt UE für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer 761

Tabelle 4-373: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer 762

Tabelle 4-374: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer 763

Tabelle 4-375: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Angioödem / Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer 765

Tabelle 4-376: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 767

Tabelle 4-377: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hypotonie) für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 768

Tabelle 4-378: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 769
Tabelle 4-379: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (embryo-fetale Toxizität/Letalität) für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 771
Tabelle 4-380: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Häufigkeiten und Effektschätzer 772
Tabelle 4-381: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Häufigkeiten und Effektschätzer 774
Tabelle 4-382: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 776
Tabelle 4-383: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (embryo-fetale Toxizität/Letalität / Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer 777
Tabelle 4-384: Ergebnisse für den primären Endpunkt - Interaktionstests der Subgruppen . 779
Tabelle 4-385: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 781
Tabelle 4-386: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 782
Tabelle 4-387: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 784
Tabelle 4-388: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer 786
Tabelle 4-389: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Ereigniszeitanalyse 787
Tabelle 4-390: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer 789
Tabelle 4-391: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Ereigniszeitanalyse 790
Tabelle 4-392: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer 792
Tabelle 4-393: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Ereigniszeitanalyse 793
Tabelle 4-394: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer 795
Tabelle 4-395: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse 796
Tabelle 4-396: Ergebnisse für den Endpunkt CCA - Interaktionstests der Subgruppen 798

Tabelle 4-397: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 801
Tabelle 4-398: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 802
Tabelle 4-399: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 804
Tabelle 4-400: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 806
Tabelle 4-401: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal systolischen Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 808
Tabelle 4-402: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 810
Tabelle 4-403: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 812
Tabelle 4-404: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 815
Tabelle 4-405: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 817
Tabelle 4-406: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 819
Tabelle 4-407: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 821
Tabelle 4-408: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 823
Tabelle 4-409: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer ... 825
Tabelle 4-410: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Mortalität ... 827
Tabelle 4-411: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Morbidität ... 829
Tabelle 4-412: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 832
Tabelle 4-413: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Verträglichkeit ... 834
Tabelle 4-414: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 – kombinierte Endpunkte ... 837
Tabelle 4-415: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ... 839
Tabelle 4-416: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Altersklasse II ... 840

Tabelle 4-417: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ... 841
Tabelle 4-418: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe ... 842
Tabelle 4-419: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal geografische Region ... 843
Tabelle 4-420: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ... 844
Tabelle 4-421: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ... 845
Tabelle 4-422: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ... 846
Tabelle 4-423: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline ... 847
Tabelle 4-424: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal NT-proBNT bei Baseline ... 848
Tabelle 4-425: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ... 849
Tabelle 4-426: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose ... 850
Tabelle 4-427: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline ... 851
Tabelle 4-428: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese ... 852
Tabelle 4-429: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline ... 853
Tabelle 4-430: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline ... 854
Tabelle 4-431: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer ... 855
Tabelle 4-432: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB ... 856
Tabelle 4-433: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline ... 857
Tabelle 4-434: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 860
Tabelle 4-435: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 860
Tabelle 4-436: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 861
Tabelle 4-437: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 861

Tabelle 4-438: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 862
Tabelle 4-439: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 864
Tabelle 4-440: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 864
Tabelle 4-441: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 865
Tabelle 4-442: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 867
Tabelle 4-443: Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 auf Endpunktebene entsprechend der Ausmaßkategorien nach AM-NutzenV § 5 Absatz 7 871
Tabelle 4-444: Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 auf Ebene der Nutzenkategorien 876
Tabelle 4-445: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 877
Tabelle 4-446 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PARADIGM-HF 915
Tabelle 4-447 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PARADIGM-HF 931

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes .. 138

Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes..... 145

Abbildung 5: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung 151

Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 159

Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI..... 170

Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls 177

Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung..... 183

Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Herzstillstandes 190

Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern 196

Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz..... 202

Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung).. 263

Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline..... 276

Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose..... 279

Abbildung 16: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline..... 282

Abbildung 17: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline..... 284

Abbildung 18: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 289

Abbildung 19: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline 292

Abbildung 20: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline 294
Abbildung 21: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer 297
Abbildung 22: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB 300
Abbildung 23: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)..... 306
Abbildung 24: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) 310
Abbildung 25: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline..... 314
Abbildung 26: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline 325
Abbildung 27: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline . 329
Abbildung 28: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 333
Abbildung 29: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose 338
Abbildung 30: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline 342
Abbildung 31: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) 348
Abbildung 32: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) 351
Abbildung 33: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline..... 354
Abbildung 34: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) 359
Abbildung 35: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) 362
Abbildung 36: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) 367

Abbildung 37: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) ... 370
Abbildung 38: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ... 373
Abbildung 39: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe ... 377
Abbildung 40: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ... 380
Abbildung 41: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) ... 383
Abbildung 42: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer ... 386
Abbildung 43: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB ... 389
Abbildung 44: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ... 396
Abbildung 45: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) ... 399
Abbildung 46: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline ... 402
Abbildung 47: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ... 405
Abbildung 48: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB ... 408
Abbildung 49: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline ... 411
Abbildung 50: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) ... 416
Abbildung 51: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) ... 419
Abbildung 52: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ... 422
Abbildung 53: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese ... 425

Abbildung 54: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline 783
Abbildung 55: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline 785
Abbildung 56: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung 788
Abbildung 57: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer 791
Abbildung 58: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB 794
Abbildung 59: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline 797
Abbildung 60: Patientenfluss in der PARADIGM-HF-Studie 928
Abbildung 61: Todesfälle in der PARADIGM-HF-Studie 929

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARB	Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bid	bis in die (zweimal täglich)
BNP	Brain Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
CCA	Clinical Composite Assessment
CK	Creatine Kinase (Kreatinkinase)
CK-MB	Creatine Kinase-MB (Kreatinkinase-Myokardtyp)
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator (Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator)
CRT-P	Cardiac Resynchronization Therapy-Pacemaker (Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacherfunktion)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CSS	Clinical Summary Score (aggregierte Skala des KCCQ)
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5D-Fragebogen
ESC	European Society of Cardiology
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

hCG	humanes Choriongonadotropin
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit (Internationale Einheit)
IVRS	Interactive Voice Response System (zentralisiertes Randomisierungssystem)
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KEK	Klinisches Endpunktkomitee
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
LOCF	Last Observation Carried Forward (Wertfortschreibung)
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MI	Myokardinfarkt
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patienten in der Analyse
NEP	Neprilysin
NMQ	Novartis MedDRA Query (Novartis MedDRA – Abfrage)
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio

OSS	Overall Summary Score (aggregierte Skala des KCCQ)
PGA	Patient Global Assessment
PT	Preferred Term
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
RV	Ratenverhältnis
SAF	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (Standardisierte MedDRA – Abfrage)
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TTO	Time-Trade-Off
UE	Unerwünschtes Ereignis
URL	Upper Range Limit (oberer Normbereich)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Entresto®, Sacubitril/Valsartan und LCZ696 synonym verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von LCZ696 (Entresto®) bei erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bewertet.

Für die Nutzenbewertung wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) eine Behandlung mit ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bestimmt.

Die Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 erfolgt auf Basis von Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit. Für die Beantwortung der Fragestellung wird als ZVT der ACE-Hemmer Enalapril in Kombination mit einem Betablocker herangezogen. Grundlage der Evidenz ist eine verblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Studie (PARADIGM-HF).

Der medizinische Nutzen von LCZ696 zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz wurde bereits mit Erteilung der europäischen Zulassung bestätigt (1, 2).

Datenquellen

Als Datenquellen wurden interne Informationssysteme und Datenbanken herangezogen. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (via Ovid), EMBASE® und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)- Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) durchgeführt.

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Die Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien, die für die Nutzenbewertung relevant sind, erfolgte basierend auf der Zulassungsindikation gemäß den Angaben der deutschen Fachinformation von LCZ696. Demzufolge wurden nur Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchen. Dabei umfasst die symptomatische Herzinsuffizienz die New York Heart Association (NYHA)-Klassen II bis IV (3, 4). Die reduzierte Ejektionsfraktion bezeichnet eine linksventrikuläre Auswurffraktion $\leq 35 – 40$ % (3).

Ein weiteres Einschlusskriterium zur Selektion der Studien ist die Behandlung mit LCZ696 in mindestens einem Studienarm. Zudem wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die als Vergleichstherapie ACE-Hemmer untersuchen. Dabei sollen ACE-Hemmer in Kombination mit einem Betablocker verabreicht werden.

Im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA werden im vorliegenden Dossier ausschließlich Studien betrachtet, die patientenrelevante Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersuchen.

Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) herangezogen, da diese die höchste Evidenzstufe einer Einzelstudie darstellen und daher für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens einer medizinischen Intervention zuverlässige Ergebnisse liefern. Entsprechend der von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung der Herzinsuffizienz geforderten Mindeststudiendauer werden nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen (5).

Ferner werden im vorliegenden Dossier nur Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen, um die vollständige Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse zu gewährleisten (6).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise entspricht den in Abschnitt 4.2.4 beschriebenen Vorgaben der Dossiervorlage. Die Verzerrungsaspekte werden anhand des Bewertungsbogens in Anhang 4-F auf Basis der für die Studie jeweils verfügbaren Informationen bewertet, zunächst auf Studienebene sowie anschließend auf Endpunktebene.

In die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurde eine RCT, die PARADIGM-HF-Studie, eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Die PARADIGM-HF-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen Endpunkte, der hohen Anzahl an eingeschlossenen Patienten und beteiligter Zentren / Länder sowie der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von LCZ696. Die in der PARADIGM-HF-Studie erhobenen Endpunkte umfassen patientenrelevante Endpunkte, die sich den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zuordnen lassen. Die maximale Studiendauer nach Randomisierung beträgt 51, die mediane Beobachtungszeit 27 und die minimale Beobachtungszeit 14 Monate. Der Beobachtungszeitraum ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

Das Verzerrungspotential lässt sich sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig einstufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1) und belegt damit die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studie und der erhobenen Endpunkte.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studie sind demnach sehr hoch und eignen sich für die valide Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von LCZ696. Die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie sind aufgrund des Patientenkollektivs, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der leitliniengerechten Begleittherapie sowie der Wahl der Endpunkte repräsentativ für das zu bewertende Anwendungsgebiet und lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Gegenüber Enalapril zeigt LCZ696 deutliche klinisch relevante Vorteile in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Ergebnisse für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind nachfolgend dargestellt.

Nutzenkategorie Mortalität

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Mortalität

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

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

LCZ696 zeigt eine signifikante Reduktion der **Gesamtmortalität** gegenüber Enalapril. Ebenso reduziert LCZ696 gegenüber Enalapril signifikant die **kardiovaskuläre Mortalität**. Die in dieser Studie beobachtete Effektgröße der Mortalitätssenkung gegenüber Enalapril zusätzlich zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz ist vergleichbar zu der, die Enalapril selbst gegenüber Placebo gezeigt hat (7). Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 50 % (8) - ist diese Überlegenheit von hoher Patientenrelevanz.

Nutzenkategorie Morbidität

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Morbidität

PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid**	
	Effektschätzer [95 %-KI]	**p-Wert**
Gesamthospitalisierung	RR = 0,91 [0,87; 0,96]	< 0,001
	HR = 0,88 [0,82; 0,94]	< 0,001
	RV jährliche Rate = 0,84 [0,78; 0,91]	< 0,001
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	RR = 0,82 [0,74; 0,91]	< 0,001
	HR = 0,79 [0,71; 0,89]	< 0,001
	RV jährliche Rate = 0,77 [0,67; 0,89]	< 0,001
Nicht-tödlicher MI	RR = 1,03 [0,79; 1,34]	0,855
	HR = 1,01 [0,77; 1,32]	0,960
Nicht-tödlicher Schlaganfall	RR = 1,00 [0,76; 1,30]	0,980
	HR = 0,99 [0,75; 1,29]	0,918
Koronare Revaskularisierung	RR = 0,98 [0,72; 1,33]	0,903
	HR = 0,96 [0,71; 1,31]	0,816
Nicht-tödlicher Herzstillstand	RR = 0,57 [0,31; 1,06]	0,077
	HR = 0,56 [0,31; 1,04]	0,068
Neuauftreten von Vorhofflimmern	RR = 1,01 [0,75; 1,35]	0,969
	HR = 0,99 [0,73; 1,33]	0,944
Terminale Niereninsuffizienz	RR = 0,50 [0,22; 1,17]	0,112
	HR = 0,50 [0,21; 1,16]	0,106
Veränderung der NYHA-Klasse	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,77 [0,64; 0,92] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,12 [1,01; 1,24] Studienende Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,87 [0,81; 0,94] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,12 [1,02; 1,23]	 0,004 0,031 < 0,001 0,018

Verschlechterung der NYHA-Klasse: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
mg: Milligramm
MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Im Vergleich zu Enalapril senkt LCZ696 signifikant das Risiko für eine **Hospitalisierung beliebiger Ursache** sowie für eine **herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung**. Bezieht man nicht nur die erste Hospitalisierung pro Patient, sondern alle Hospitalisierungsereignisse (jährliche Hospitalisierungsraten) ein, so tritt die Überlegenheit von LCZ696 noch deutlicher zu Tage. Die im Verlauf einer Herzinsuffizienz wiederholt auftretenden Hospitalisierungsereignisse beeinträchtigen den Patienten sowohl aufgrund der Verschlechterung seiner krankheitsspezifischen Symptome als auch aufgrund des Krankenhausaufenthalts per se, da dadurch die Teilhabe am alltäglichen Leben sowie die Lebensqualität eingeschränkt sind. Zudem stellen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen als plötzliche Verschlechterung der Grunderkrankung mit der Notwendigkeit einer intensivierten Therapie eine Ausprägung des progressiven Charakters der Erkrankung dar und ziehen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten nach sich (9, 10). Vor diesem Hintergrund ist die deutliche Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich Hospitalisierungen von hoher klinischer Relevanz.

Des Weiteren beeinflusst LCZ696 im Vergleich zu Enalapril positiv die Krankheitssymptomatik und körperliche Belastbarkeit: Weniger Patienten zeigen eine Verschlechterung der **NYHA-Klasse** im Studienverlauf und gleichzeitig mehr Patienten eine Verbesserung. Eine Veränderung der Symptomatik um eine NYHA-Klasse stellt für einen Herzinsuffizienzpatienten einen unmittelbar spürbaren und relevanten Unterschied dar. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei Herzinsuffizienz um eine progrediente Erkrankung handelt, ist für einen Patienten nicht nur eine Verbesserung, sondern auch die Verhinderung einer Verschlechterung in der NYHA-Klasse ein relevantes und wünschenswertes Ergebnis (11). Die unter LCZ696 abgemilderte Symptomatik und verbesserte Belastbarkeit ist somit neben dem verringerten Sterbe- und Hospitalisierungsrisiko von hoher Patientenrelevanz.

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

Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Relevante Verschlechterung KCCQ Responderanalyse: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung KCCQ Responderanalyse: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
FAS: Full Analysis Set
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

KI: Konfidenzintervall
MD: Mittelwertdifferenz
mg: Milligramm
OSS: Overall Summary Score
PGA: Patient Global Assessment
VAS: Visuelle Analogskala

LCZ696-Patienten weisen eine bessere **gesundheitsbezogene Lebensqualität** im Vergleich zu Enalapril-Patienten auf. Dieser Effekt zeigt sich konsistent in allen drei in der PARADIGM-HF-Studie verwendeten Lebensqualitätsinstrumenten – dem EuroQol-5D-Fragebogen (EQ-5D), dem Patient Global Assessment (PGA) sowie insbesondere dem krankheitsspezifischen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Die Verbesserung der Lebensqualität unter LCZ696 wird durch den krankheitsspezifischen KCCQ, insbesondere dessen zwei aggregierte Scores Clinical Summary Score (CSS) und Overall Summary Score (OSS), gezeigt. In beiden Scores weisen die LCZ696-Patienten im Studienverlauf eine bessere Lebensqualität auf als die Enalapril-Patienten. Untersucht man den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (d.h. Abnahme um mindestens 5 Punkte) des CSS und OSS, so ist dieser Anteil unter LCZ696 signifikant geringer als unter der Therapie mit Enalapril. Demnach kann durch LCZ696 die krankheitsbedingt auftretende Verschlechterung der Lebensqualität in einem patientenrelevanten Ausmaß verringert werden.

Beim **EQ-5D** weisen Patienten im Studienverlauf unter LCZ696 konsistent bessere Werte auf der Visuellen Analogskala (VAS) und dem Utility Index auf. Somit zeigt sich die schon im KCCQ deutlich bessere Lebensqualität von LCZ696-Patientem auch in diesem nicht krankheitsspezifischen Instrument.

Als weiteres Lebensqualtitätsinstrument wurde der **PGA** in der Studie verwendet. Im Vergleich zum KCCQ und dem EQ-5D besteht der Vorteil des PGA darin, dass er sehr einfach und verständlich für den Patienten ist und nicht auf einen einzelnen Aspekt der Herzinsuffizienz fokussiert (12). Die globale Beurteilung der Lebensqualität durch den Patienten anhand des PGA zeigt, konsistent zum KCCQ und EQ-5D, ebenfalls eine Überlegenheit von LCZ696.

Zusammenfassend lässt sich folglich feststellen, dass LCZ696-Patienten im Studienverlauf eine bessere Lebensqualität als Patienten im Enalapril-Arm aufweisen. Das Ausmaß ist patientenrelevant, was sich insbesondere anhand der klinisch relevanten Verbesserung im KCCQ, unterstützt durch die Überlegenheit von LCZ696 im EQ-5D und PGA, zeigt.

Nutzenkategorie Verträglichkeit

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Verträglichkeit

PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid**	
	Effektschätzer [95 %-KI]	**p-Wert**
UE	RR = 0,98 [0,96; 1,00]	0,075
UE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,98 [0,95; 1,00]	0,058
SUE	RR = 0,91 [0,87; 0,95]	< 0,001
SUE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,86 [0,78; 0,96]	0,004
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	RR = 0,88 [0,78; 0,99]	0,031
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,90 [0,75; 1,08]	0,255
Hypotonie	RR = 1,31 [1,21; 1,43]	< 0,001
Eingeschränkte Nierenfunktion	RR = 0,92 [0,84; 1,01]	0,084
Hyperkaliämie	RR = 0,83 [0,74; 0,93]	0,001
Angioödem (nicht adjudiziert)	RR = 0,97 [0,83; 1,13]	0,671
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	RR = 0,58 [0,28; 1,22]	0,153
Lebertoxizität	RR = 0,75 [0,61; 0,94]	0,011
Veränderung der kognitiven Funktion	RR = 1,04 [0,77; 1,41]	0,784
Neutropenie	RR = 1,51 [0,25; 9,03]	0,652
Thrombozytopenie	RR = 0,92 [0,57; 1,48]	0,732

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

LCZ696 zeigt in der PARADIGM-HF-Studie eine überlegene **Verträglichkeit** gegenüber Enalapril. Im Rahmen dieses Endpunkts wurden neben unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, auch die relevanten UE gemäß des Risk Management Plans (RMP) betrachtet.

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

Relevante Risiken gemäß RMP: Unter LCZ696 zeigen sich signifikant weniger Hyperkaliämien und Lebertoxizitäten als unter Enalapril, ein über alle Schweregrade konsistenter Befund. Für die weiteren im RMP aufgeführten relevanten Risiken eingeschränkte Nierenfunktion, Angioödem, embryo-fetale Toxizität / Letalität, Veränderung der kognitiven Funktion, Neutropenie und Thrombozytopenie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril beobachtet. Unter Enalapril zeigen sich signifikant weniger Hypotonien als unter LCZ696, allerdings traten unter Enalapril schwerwiegende Hypotonien numerisch häufiger auf als unter LCZ696.

Somit steht einer statistisch signifikanten Überlegenheit von LCZ696 bei Hyperkaliämien und Lebertoxizitäten aller Schweregrade eine signifikante Überlegenheit von Enalapril bei Hypotonien gegenüber. Diese betrifft leichte bis moderate Hypotonien.

Fazit Verträglichkeit: Unter Abwägung aller Punkte zeigt sich in der PARADIGM-HF-Studie eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril im Endpunkt Verträglichkeit, insbesondere aufgrund des signifikant geringeren Risikos für SUE, selbst bei Nichtberücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesereignissen.

Kombinierte Endpunkte

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 – kombinierte Endpunkte

PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid**	
	Effektschätzer [95 %-KI]	**p-Wert**
Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung)	RR = 0,82 [0,76; 0,89]	< 0,001
	HR = 0,80 [0,73; 0,87]	< 0,001
CCA	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,83 [0,75; 0,91] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,06 [1,00; 1,12]	 < 0,001 0,043
	Studienende Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,88 [0,83; 0,94] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,11 [1,05; 1,18]	 < 0,001 < 0,001

Verschlechterung CCA: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung CCA: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

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

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

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

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten unter LCZ696 länger überleben, seltener hospitalisiert werden, weniger Krankheitssymptome verspüren, belastbarer sind und eine bessere Lebensqualität aufweisen als unter Enalapril bei einer gleichzeitig besseren Verträglichkeit von LCZ696. Für Enalapril zeigt sich dagegen – außer bei leichten und moderaten Hypotonien – in keinem patientenrelevanten Endpunkt ein Vorteil.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte **Subgruppenanalysen** gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen Interaktionstests der Identifikation systematischer Modifikationen zwischen den Gruppen, welche durch Einzelanalysen innerhalb einer jeden Subgruppe verifiziert werden sollen. Aus der Vielzahl statistischer Testsituationen resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Vielmehr bedarf es für einen gesicherten Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen und Hinweisen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Hinweise und Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von LCZ696 im Vergleich zu dem ACE-Hemmer Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker, bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bewertet.

Aus den Ergebnissen der PARADIGM-HF-Studie zu patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von LCZ696.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, „wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erheb-

liche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ (13).

Für LCZ696 liegt der **erhebliche Zusatznutzen** insbesondere aufgrund der „erhebliche(n) Verlängerung der Überlebensdauer“ vor, die anhand der statistisch signifikanten Überlegenheit hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität gezeigt wurde (13).

Des Weiteren spiegelt die statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich der Gesamthospitalisierung und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 wider (13), aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die beiden Hospitalisierungsendpunkte ableiten lässt. Zudem ergibt sich aus der Verringerung der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der NYHA-Klasse und der Erhöhung der Anzahl der Patienten mit Verbesserung der NYHA-Klasse ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für LCZ696.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich insbesondere aufgrund des statistisch signifikant geringeren Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung des krankheitsspezifischen KCCQ „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ (13) und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für LCZ696 feststellen.

Hinsichtlich der Verträglichkeit wird mit LCZ696 aufgrund der Verringerung von SUE (ohne und mit Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen), UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, sowie der Einzelereignisse Hyperkaliämie und Lebertoxizität eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ erreicht (13). Demgegenüber treten unter Enalapril lediglich weniger nicht schwerwiegende Hypotonien auf, so dass sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt Verträglichkeit ergibt.

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung mit ca. 2 Millionen Betroffenen allein in Deutschland (14). Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion weist etwa die Hälfte der Patienten auf (15). Weltweit scheint die Prävalenz der Herzinsuffizienz zu steigen (16, 17). Als Gründe hierfür kommen die gesteigerte Bekanntheit und Diagnose der Herzinsuffizienz, die älter werdende Bevölkerung, die verbesserte Behandlung des akuten Myokardinfarkts oder eine Kombination dieser Faktoren in Frage (16, 17). Auch in Deutschland wird eine Zunahme der relativen Prävalenz bis 2030 um bis zu 44,9 % angenommen (18). Bereits heute stellt die Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (ICD-10 GM I50, Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; German Modification) in Deutschland nach den Geburten den häufigsten Grund für eine Krankenhausaufnahme dar und ist für die meisten Sterbefälle in Krankenhäusern verantwortlich (19). Trotz deutlicher therapeutischer Fortschritte seit den frühen 90er Jahren und damit einhergehender Prognoseverbesserung versterben laut einer aktuellen Publikation der American Heart Association aus dem Jahr 2015 immer noch ca. 50 % der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung (20, 21). Die hohe Sterblichkeit bei steigender Prävalenz unterstreicht den großen therapeutischen Bedarf, der weiterhin in Deutschland für die Behandlung der Herzinsuffizienz besteht.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von LCZ696 (Entresto®) bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bewertet.

Der G-BA hat als ZVT eine Behandlung mit ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bestimmt.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die ZVT Enalapril, einen ACE-Hemmer, auf der Grundlage von Evidenz einer verblindeten randomisierten kontrollierten klinischen Studie.

Der medizinische Nutzen von LCZ696 zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz wurde bereits mit Erteilung der europäischen Zulassung bestätigt (1, 2).

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung betrachtete Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und stimmt somit mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet überein (22). Dabei schließt die symptomatische Herzinsuffizienz die NYHA-Klassen II bis IV ein (3, 4). Die reduzierte Ejektionsfraktion bezeichnet eine linksventrikuläre Auswurffraktion ≤ 35 – 40 % (3).

Das zugelassene Anwendungsgebiet von LCZ696 entspricht den im ärztlichen Sprachgebrauch synonym verwendeten Bezeichnungen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, chronische systolische Herzinsuffizienz oder symptomatische Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion.

Intervention

Als zu bewertende Intervention wird in dem vorliegenden Dossier der Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT1)-Antagonist-Neprilysin-Inhibitor LCZ696 (Entresto®) untersucht. Entsprechend der leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz wurde für die Beantwortung der Fragestellung die Kombination von LCZ696 mit Betablockern bei gegebener Indikation berücksichtigt.

Vergleichstherapie

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.1, beschrieben wurden vom G-BA „ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ als ZVT für das geplante Anwendungsgebiet bestimmt (23). Im Folgenden wird dafür der Einfachheit halber die Bezeichnung „ACE-Hemmer in Kombination mit einem Betablocker“ verwendet.

Aus der Gruppe der ACE-Hemmer wird im vorliegenden Dossier der Wirkstoff Enalapril zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LCZ696 herangezogen, da für Enalapril als einzigem ACE-Hemmer mortalitätsbezogene, kontrollierte Endpunktstudien für das gesamte Anwendungsgebiet von LCZ696 vorliegen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2.).

Gemäß der G-BA Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26.02.2015 ist ferner zu berücksichtigen, dass eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus als auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, erfolgt (G-BA Niederschrift (23); Kapitel 4.3.1.2.1).

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden, als patientenrelevant zu betrachtenden Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
    - Gesamtmortalität
    - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität
    - Gesamthospitalisierung
    - Herzinsuffizienz-Hospitalisierung
    - Nicht-tödlicher MI
    - Nicht-tödlicher Schlaganfall
    - Koronare Revaskularisierung
    - Nicht-tödlicher Herzstillstand
    - Neuauftreten von Vorhofflimmern
    - Terminale Niereninsuffizienz

- Veränderung der NYHA-Klasse

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EuroQol-5D (EQ-5D) Fragebogen
  - Patient Global Assessment (PGA) Fragebogen
  - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

- Verträglichkeit
  - UE
  - SUE
  - UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
  - Relevante UE gemäß RMP

- Kombinierte Endpunkte über mehrere Nutzenkategorien
  - Primärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung
  - CCA, bestehend aus den Komponenten PGA und Veränderung der NYHA-Klasse

Alle weiteren im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie vordefinierten Endpunkte werden nicht berichtet, da sie im Rahmen von bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Regel mit der Begründung fehlender Patientenrelevanz nicht anerkannt wurden oder durch die aufgeführten Endpunkte bereits mit abgedeckt sind. Eine Ausnahme hiervon stellt der primäre Endpunkt dar, der zwar über die Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung abgedeckt ist, aber dennoch separat berichtet wird, da es sich um den primären Endpunkt der PARADIGM-HF-Studie handelt.

Der vom G-BA als patientenrelevant eingestufte Endpunkt „körperliche Belastbarkeit“ wurde im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie nicht gesondert erfasst (23). Die körperliche Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit des Patienten werden jedoch als wesentlicher Bestandteil des Endpunkts „Veränderung der NYHA-Klasse“ abgedeckt, der damit als patientenrelevant einzustufen ist. Zudem ist die NYHA-Klassifizierung ein international anerkanntes Instrument zur Darstellung des Schweregrads der Herzinsuffizienz (4).

Weitere Details zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte sind in Kapitel 4.2.5.2 erläutert.

Studientypen

Die Fragestellung wird auf der Basis von RCT untersucht, da sie - sofern methodisch adäquat durchgeführt - mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die methodische Qualität der eingeschlossenen RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation

Die Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien, die für die Nutzenbewertung relevant sind, folgt der Zulassungsindikation gemäß den Angaben der deutschen Fachinformation von LCZ696. Demzufolge werden nur Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchen.

Intervention und Vergleichstherapie

Ein weiteres Einschlusskriterium zur Selektion der Studien stellt die Behandlung der Patienten mit LCZ696 dar. Zudem werden ausschließlich Studien eingeschlossen, die als Vergleichstherapie ACE-Hemmer in Kombination mit einem Betablocker untersuchen.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel VerfO, 1. Abschnitt, § 3, Abs. 1 und § 5, Abs. 5) soll der Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels im Vergleich zur ZVT anhand von patientenrelevanten Endpunkten zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erbracht werden (13). Dementsprechend werden in dem vorliegenden Dossier ausschließlich Studien eingeschlossen, die patientenrelevante Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen untersuchen.

Studientyp

RCT bilden mit die höchste Hierarchiestufe (1b) hinsichtlich der Evidenz klinischer Studien und liefern daher für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse. Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten und der jeweiligen Fragestellung angemessenen Durchführung gehen sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit einher (13, 24). Deshalb werden für die Nutzenbewertung nur RCT eingeschlossen.

Studiendauer

Des Weiteren werden nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Dies entspricht der Mindeststudiendauer, die von der EMA für die Behandlung der Herzinsuffizienz gefordert wird (5).

Anforderungen an die Publikation

Des Weiteren werden nur Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen, um die vollständige Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse gewährleisten zu können (6). Narrative Übersichtsarbeiten, nichtsystematische Übersichtsarbeiten, Briefe und Konferenz-Abstracts werden ausgeschlossen. Dies gilt auch für systematische Reviews und Meta-Analysen, die älter als fünf Jahre sind, da die entsprechenden Publikationen nur relevant sind, wenn sie den Wissensstand auf der Basis aktueller Studienergebnisse darstellen bzw. bewerten. Laufende Studien werden nicht berück-

sichtigt, sofern keine Ergebnisse aus geplanten Interimsanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

Nachfolgende Tabelle 4-6 fasst die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LCZ696 zusammen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LCZ696

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Studien an Patienten jünger als 18 Jahre und Studien in anderen Indikationen
Intervention	LCZ696-Gabe in einer Dosierung gemäß Fachinformation	Andere Intervention bzw. LCZ696-Gabe außerhalb der in der Fachinformation vorgegebenen Dosierung
Vergleichstherapie	ACE-Hemmer in einer Dosierung gemäß Fachinformation, in Kombination mit einem Betablocker	Andere Vergleichstherapien bzw. ACE-Hemmer-Gabe außerhalb der in der Fachinformation vorgegebenen Dosierung
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit	Keine Endpunkte zu den genannten Nutzendimensionen
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Studientyp	RCT; Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen
Anforderung an Publikation	Volltextpublikation; systematische Reviews und Meta-Analysen der letzten 5 Jahre	Andere Publikationstypen, laufende Studien (keine Ergebnisse verfügbar)
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE (via Ovid), EMBASE® und Cochrane Central Register of Controlled Trials gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien durchgeführt. Für jede Datenbank und Suchoberfläche wird eine eigene, an die Datenbank adaptierte, Suchstrategie verwendet. Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich des Veröffentlichungszeitraums und der Publikationssprache vorgenommen. Systematische Reviews und Meta-Analysen werden jedoch nur als relevant eingestuft, wenn sie nicht älter als fünf Jahre sind.

Die Suchstrategien sowie weitere Details der bibliografischen Literaturrecherche sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Studienregisterrecherche werden die öffentlichen Studienregister Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, https://www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (https://www.pharmnet-bund.de) und das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (http://www.who.int/ictrp/search/en/) herangezogen.

Die Suchstrategien sind analog zur bibliografischen Literaturrecherche im Hinblick auf Syntax und Optionen an die jeweiligen Suchoberflächen der Studienregister angepasst. Zur Verbesserung der Sensitivität wird nur nach der Intervention LCZ696 bzw. deren analogen Bezeichnungen ohne weitere Einschränkungen der Indikation, des Studientyps oder des Zeitfensters gesucht. Die Details zur Studienregisterrecherche sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion der bibliographischen Literaturrecherche

Die Treffer der gemäß Kapitel 4.2.3.2 systematisch durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche werden anhand der in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für den Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens von LCZ696 überprüft. Im Rahmen der Selektion werden die identifizierten Treffer zunächst um Duplikate bereinigt.

Anschließend werden die Treffer anhand von Titel und Abstract mithilfe der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen und vorab festgelegten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung beurteilt. Diese Beurteilung erfolgt von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Publikationen, die nicht den Einschlusskriterien entsprechen, werden in diesem

ersten Selektionsschritt unter Dokumentation der jeweiligen Begründung ausgeschlossen. Bei diskrepanter Beurteilung werden die betroffenen Publikationen von beiden Reviewern erneut gesichtet und durch Diskussion ein Konsens herbeigeführt. Sollten dennoch weiterhin Diskrepanzen bestehen, so wird die Einschätzung einer dritten Person eingeholt.

Die so als potenziell relevant identifizierten Publikationen werden im Volltext gesichtet und nach den vorab definierten Einschlusskriterien auf ihre Relevanz überprüft. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergibt, wird die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C). Diese Selektion wird ebenfalls von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wird ein Konsens durch Diskussion bzw. die Einschätzung einer dritten Person herbeigeführt.

Selektion der Studienregisterrecherche

Die Selektion der Studienregisterrecherche gemäß Kapitel 4.2.3.3 erfolgt ähnlich zur systematischen Literaturrecherche: Die Treffer werden exportiert und anschließend anhand ihres Titels und aller verfügbaren Angaben zum Studiendesign von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepante Einschätzungen der Reviewer zur Relevanz von Registereinträgen werden im Rahmen einer Diskussion bzw. unter Einbeziehung einer weiteren Person geklärt. Exkludierte Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe der jeweiligen Ausschlussgründe dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise folgt den oben beschriebenen Vorgaben der Dossiervorlage. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand des Bewertungsbogens in Anhang 4-F auf Basis der für die Studie jeweils verfügbaren Informationen, sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien folgt den Anforderungen des CONSORT-Statements und ist in Kapitel 4.3.1.2.1 bzw. Anhang 4-E dargestellt. Die dafür erforderlichen Informationen werden aus den identifizierten Publikationen bzw. Studienberichten der eingeschlossenen Studien extrahiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenre-

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

levant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie, die als einziges RCT die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, herangezogen. Die PARADIGM-HF-Studie ist eine pivotale Zulassungsstudie (25). Datenbasis zur Beantwortung der Fragestellung sind für das vorliegende Dossier durchgeführte Analysen sowie der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) (26).

Patientencharakteristika

In die PARADIGM-HF-Studie wurden erwachsene Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV und reduzierter Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF von ≤ 40 %, nach Protokolländerung auf ≤ 35% angepasst) eingeschlossen. Dieses Studienkollektiv ist für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LCZ696 als geeignet anzusehen, da es der Patientenpopulation, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit LCZ696 in Frage kommt, entspricht.

Im vorliegenden Dossier wird die Studienpopulation der PARADIGM-HF-Studie anhand folgender demografischer Daten sowie krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben:

Demografie:

- Alter bei Studienbeginn
- Geschlecht
- Ethnische Gruppe
- Geografische Region

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Zeit seit Erstdiagnose der Herzinsuffizienz (Status bei Studienbeginn)
- NYHA-Klasse bei Baseline (Status bei Randomisierung)
- Ejektionsfraktion bei Baseline (Status bei Studienbeginn)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei Baseline (Status bei Randomisierung)

- Systolischer Blutdruck bei Baseline (Status bei Randomisierung)
- Zahl der Patienten mit Hypertonie in der Vorgeschichte (Status bei Studienbeginn)
- Zahl der Patienten mit Diabetes in der Vorgeschichte (Status bei Randomisierung)
- Vorausgegangener MI (Status bei Studienbeginn)
- Vorausgegangener Schlaganfall (Status bei Studienbeginn)
- Vorausgegangenes Vorhofflimmern (Status bei Studienbeginn)
- Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (Status bei Studienbeginn)
- Vortherapie mit ACE-Hemmer (Status bei Studienbeginn)
- Vortherapie mit AT1-Rezeptorantagonist (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) (Status bei Studienbeginn)

Zudem werden zur Beschreibung des Studienverlaufs folgende Merkmale dargestellt:

- Dauer der doppelblinden Behandlungsphase
- Erreichte mittlere Dosis der Studienmedikation
- Betablocker-Therapie bei Baseline (Status bei Randomisierung) und während der doppelblinden Behandlungsphase
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA)-Therapie bei Baseline (Status bei Randomisierung) und während der doppelblinden Behandlungsphase
- Diuretika-Therapie bei Baseline (Status bei Randomisierung) und während der doppelblinden Behandlungsphase

Weitere Informationen zur Studienpopulation sind in Modul 5 (26) zu finden.

Alle zuvor aufgezählten Patientencharakteristika werden sowohl für das Full Analysis-Set (FAS) - die Analyse-Population gemäß dem Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip zur Beurteilung der Wirksamkeit - als auch für das Safety Analysis Set (SAF) - die Analyse-Population zur Beurteilung der Verträglichkeit - aufgeführt.

Zur Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte

Entsprechend den Vorgaben nach § 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zählen zu den patientenrelevanten Endpunkten eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesse-

rung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verringerung von Nebenwirkungen (13).

Die nachfolgende Tabelle 4-7 gibt einen Überblick über alle im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte. Diese Endpunkte entsprechen den in den Leitlinien für die Herzinsuffizienz definierten Therapiezielen: Senkung der Sterblichkeit, Senkung der Hospitalisierungsrate, Hemmung der Krankheitsprogression, Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Belastungstoleranz sowie günstige Beeinflussung / Verminderung nachteiliger Effekte von ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen (3, 20, 27).

Alle hier aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf (siehe 4.3.1.3). Zusätzlich wurden alle ereignisgetriebenen Endpunkte, für die eine standardisierte klinische Bewertung notwendig war, zentral und unabhängig beurteilt. Die Ergebnisdarstellung sowie die Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der hier aufgeführten Endpunkte im Anwendungsgebiet werden nachfolgend dargelegt und begründet.

Tabelle 4-7: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte

Endpunkt	**Darstellung**
Mortalität	
Gesamtmortalität	Häufigkeit, Überlebenszeit
Kardiovaskuläre Mortalität	Häufigkeit, Überlebenszeit
Morbidität	
Gesamthospitalisierung	Häufigkeit, Ereigniszeit, jährliche Hospitalisierungsrate
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeit, Ereigniszeit, jährliche Hospitalisierungsrate
Nicht-tödlicher MI	Häufigkeit, Ereigniszeit
Nicht-tödlicher Schlaganfall	Häufigkeit, Ereigniszeit
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeit, Ereigniszeit
Nicht-tödlicher Herzstillstand	Häufigkeit, Ereigniszeit
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeit, Ereigniszeit
Terminale Niereninsuffizienz	Häufigkeit, Ereigniszeit
Veränderung der NYHA-Klasse	Häufigkeit einer Verbesserung, Häufigkeit einer Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EQ-5D	für Einzelskalen: Häufigkeit einer Verbesserung, Häufigkeit einer Verschlechterung für Utility Index und VAS: Veränderung im Studienverlauf
PGA	Veränderung im Studienverlauf
KCCQ	für alle Skalen: Veränderung im Studienverlauf zusätzlich für OSS und CSS: Häufigkeit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte, Häufigkeit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte
Verträglichkeit	
UE	Häufigkeit
SUE	Häufigkeit
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	Häufigkeit
Relevante UE gemäß RMP*	Häufigkeit
Kombinierte Endpunkte über mehrere Nutzenkategorien	
Primärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeit, Ereigniszeit
CCA, bestehend aus den Komponenten PGA und Veränderung der NYHA-Klasse	Häufigkeit einer Verbesserung, Häufigkeit einer Verschlechterung

Endpunkt	Darstellung
CCA: Composite Clinical Assessment CSS: Clinical Summary Score EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire MI: Myokardinfarkt NYHA: New York Heart Association OSS: Overall Summary Score PGA: Patient Global Assessment RMP: Risk Management Plan SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis UE: Unerwünschtes Ereignis VAS: Visuelle Analogskala *UE gemäß RMP: Hypotonie, eingeschränkte Nierenfunktion, Hyperkaliämie, Angioödem, embryo-fetale Toxizität / Letalität, neonatale / infantile Toxizität durch Aufnahme von Muttermilch, Lebertoxizität, Veränderung der kognitiven Funktion, Neutropenie, Thromozytopenie	

Darstellung der Ergebnisse:

Im Dossier werden die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase der PARADIGM-HF-Studie dargestellt. Diese werden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Demnach gelten Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant. Für die Analyse der Verträglichkeit werden alle Patienten des SAF verwendet. Alle anderen im Dossier dargestellten Analysen werden auf der Basis der Patienten des FAS - der Analyse-Population gemäß dem ITT-Prinzip zur Beurteilung der Wirksamkeit - durchgeführt.

Für den Vergleich von Häufigkeiten zwischen LCZ696 und der ZVT werden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Das OR bestimmt sich dabei aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und geografische Region. Ausnahme bilden Modelle für die Verträglichkeitsendpunkte, welche den Faktor geografische Region nicht enthalten. Für den CCA und seine zwei Einzelkomponenten wird zur Adjustierung außerdem die NYHA-Klasse bei Baseline als Faktor mit in das Modell aufgenommen, da der CCA u.a. auf der NYHA-Klassifizierung beruht. Diese geht als aggregierte Größe (NYHA-Klasse I/II vs. NYHA-Klasse III/IV) zur Verbesserung der Modellkonvergenz und in Analogie zur entsprechenden Subgruppendarstellung nach NYHA-Klassen mit ins Modell ein.

Für die Zeit bis zum Ersteintritt von Ereignissen werden Kaplan-Meier Schätzer sowie Hazard Ratios (HR) basierend auf Cox-Regressionen mit den Faktoren Behandlung und geografische Region präsentiert.

Der Vergleich von jährlichen Ereignisraten zwischen LCZ696 und der ZVT erfolgt anhand der Berechnung von negativen Binomial-Modellen und daraus errechneten Ratenverhältnissen (RV). Auch diese Modelle sind nach geografischer Region adjustiert.

Lebensqualitätsendpunkte

Für kontinuierliche Lebensqualitätsendpunkte werden adjustierte Mittelwertdifferenzen und Konfidenzintervalle aus einem Kovarianzmodell (ANCOVA for repeated measures) mit den Faktoren Behandlung, geografische Region und Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts dargestellt. Die Auswertung der verschiedenen Beobachtungszeitpunkte erfolgt unabhängig voneinander. Da der PGA die Veränderung des Allgemeinbefindens im Vergleich zum Zustand des Patienten bei Randomisierung bewertet, wird für diesen zusätzlich die aggregierte NYHA-Klasse bei Baseline als Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit zu diesem Zeitpunkt zur Adjustierung mit ins Modell genommen.

Im vorliegenden Dossier werden für die Ergebnisse zum EQ-5D, KCCQ, PGA, Veränderung der NYHA-Klasse und CCA die Zeitpunkte Monat 8 nach Randomisierung und Studienende dargestellt. Der Zeitpunkt 8 Monate entspricht dem in der PARADIGM-HF-Studie vordefinierten Zeitpunkt, der gleichzeitig die Mindestbeobachtungsdauer für chronische Erkrankungen erfüllt und einen größtmöglichen Patientenpool gewährleistet. Um auch Effekte über den längsten Behandlungs- und Beobachtungszeitraum abzubilden, wird im vorliegenden Dossier zusätzlich zum klinischen Studienbericht der Zeitpunkt Studienende analysiert. Dieser ist definiert als die patientenindividuelle maximale Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Analysen zu anderen Visiten (inklusive Monat 12, 24 und 36) sind in Modul 5 enthalten (28-30).

Umgang mit Verstorbenen und Wertfortschreibung (LOCF)

Für den Auswertezeitpunkt 8 Monate werden für den EQ-5D, den PGA, die Veränderung der NYHA-Klasse und den CCA keine Imputation für verstorbene Patienten und keine Wertfortschreibung (Last Observation Carried Forward, LOCF) durchgeführt. Da zum Zeitpunkt 8 Monate die größtmögliche auswertbare Patientenpopulation vorliegt, wird im Sinne einer größeren Präzision in der Schätzung der Therapieeffekte auf sämtliche Techniken der Datenergänzung verzichtet.

Für die Auswertung bei Studienende wird eine Analyse mit Imputation für verstorbene Patienten vorgenommen. Dabei gehen diese stets mit dem schlechtesten möglichen Wert in die Analyse ein, um einer konservativen Berücksichtigung der Verstorbenen zu folgen. Aufgrund der unterschiedlichen Mortalitätsraten in beiden Behandlungsarmen liegt die Vermutung nahe, dass diese Vorgehensweise eine mögliche Überschätzung der Therapieeffekte zugunsten von LCZ696 zur Folge haben könnte. Infolgedessen wird ferner zur Prüfung der Belastbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte EQ-5D, PGA, Veränderung der NYHA-Klasse und CCA eine zusätzliche Auswertung ohne Imputation für die verstorbenen Patienten durchgeführt und in Modul 5 dargestellt (28-30). Weiterhin wird der jeweils zuletzt erhobene Messwert bei lebenden Patienten in beiden Studienarmen für die Auswertung bei Studienende fortgeschrieben (LOCF), sofern keine entsprechenden Daten vorliegen. Aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens zu beiden Zeitpunkten ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten Monat 8 und Studienende nicht sinnvoll.

Für den KCCQ wird bereits für den Auswertezeitpunkt Monat 8 eine Imputation für verstorbene Patienten durch den schlechtesten möglichen Wert vorgenommen. Analog zu den o.g. Endpunkten erfolgt keine Wertfortschreibung (LOCF). Für die Auswertung bei Studienende wird sowohl eine Imputation für verstorbene Patienten als auch eine Wertfortschreibung (LOCF) durchgeführt. Die Ergebnisse zu beiden Analysezeitpunkten (Monat 8 und Studienende), deren Berechnung unter Verwendung der Imputation für verstorbene Patienten erfolgt, werden ebenfalls anhand einer Analyse ohne Imputation für die verstorbenen Patienten auf Robustheit hin überprüft und in Modul 5 dargestellt (28).

Tabelle 4-8: Übersicht der Verwendung von LOCF und Imputation für verstorbene Patienten

	Monat 8		**Studienende**	
	LOCF	Imputation für Verstorbene	LOCF	Imputation für Verstorbene
EQ-5D	ohne	ohne	mit	mit und ohne
PGA	ohne	ohne	mit	mit und ohne
NYHA	ohne	ohne	mit	mit und ohne
CCA	ohne	ohne	mit	mit und ohne
KCCQ	ohne	mit	mit	mit und ohne

CCA: Clinical Composite Assessment
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LOCF: Last Observation Carried Forward (Wertfortschreibung)
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment

Die Validität und Patientenrelevanz der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte werden im Folgenden genauer erläutert.

Endpunkte zur Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierten Endpunkt (13).

Gesamtmortalität:

Die Gesamtmortalität ist für jeden Patienten von unmittelbarer Relevanz und stellt einen im Sozialgesetzbuch (SGB) V § 35 a genannten und als valide und patientenrelevant anerkannten Endpunkt im Rahmen von Arzneimittel-Nutzenbewertungen dar (23). Im Dossier wird die Gesamtmortalität wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit der Todesfälle: Anzahl der verstorbenen Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase.
- Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes: Zeit zwischen Randomisierung und Versterben.

Kardiovaskuläre Mortalität:

Die kardiovaskuläre Mortalität repräsentiert 50-90 % der Todesfälle bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion (31-33) und ist ein anerkannter, valider und patientenrelevanter Endpunkt (23, 34-36).

Die kardiovaskuläre Mortalität ist einer der wichtigsten Wirksamkeitsparameter für kardiovaskuläre Wirkstoffe und Bestandteil des primären Endpunkts der PARADIGM-HF-Studie.

Im Dossier wird die kardiovaskuläre Mortalität wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle: Anzahl der Patienten mit kardiovaskulärem Tod während der doppelblinden Behandlungsphase.
- Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod.

Endpunkte zur Morbidität

Gesamthospitalisierung:

Die Gesamthospitalisierung ist per se patientenrelevant, da jede Krankenhauseinweisung den Patienten in der Ausführung der alltäglichen Funktionen und Aktivitäten erheblich beeinträchtigt und somit in der Regel das Wohlbefinden deutlich verschlechtert. Einer Hospitalisierung liegt zudem meist eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten zugrunde.

Die Gesamthospitalisierung zählt zu den gebräuchlichsten validen Endpunkten insbesondere bei Herzinsuffizienz-Studien (5) und ist vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (23).

Beim Endpunkt Gesamthospitalisierung – wie auch bei Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – wird zusätzlich zu den üblichen Darstellungen der Häufigkeit und Ereigniszeit auch die jährliche Hospitalisierungsrate präsentiert. Grund hierfür ist, dass das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz durch ein erhöhtes Risiko wiederkehrender Hospitalisierungen gekennzeichnet ist. Somit ist für den Patienten auch der Einfluss eines Arzneimittels auf die Anzahl der Hospitalisierungen pro Jahr, ausgedrückt als jährliche Hospitalisierungsrate, relevant. Um der Abhängigkeit des Endpunkts Hospitalisierung vom Versorgungskontext Rechnung zu tragen, wird eine a priori definierte Subgruppenanalyse nach geografischen Regionen durchgeführt. Der deutsche Versorgungskontext wird dabei im Rahmen der geografischen Region Westeuropa berücksichtigt.

Im Dossier wird die Gesamthospitalisierung wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit der Hospitalisierungen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung während der doppelblinden Behandlungsphase.
- Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung: Dauer zwischen Randomisierung und erster Hospitalisierung.
- Jährliche Hospitalisierungsrate: Durchschnittliche Anzahl der Hospitalisierungen aller Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase bezogen auf ein Jahr.

Herzinsuffizienz-Hospitalisierung:

Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen machen etwa 40 % der Hospitalisierungslast bei Herzinsuffizienz-Patienten aus (9, 37). Als plötzliche Verschlechterung der Grunderkrankung mit der Notwendigkeit einer intensivierten Therapie stellen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen eine Ausprägung des progressiven Charakters der Erkrankung dar und ziehen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten nach sich (9, 10). Sie beeinträchtigen den Patienten sowohl aufgrund der Verschlechterung seiner krankheitsspezifischen Symptome als auch aufgrund des Krankenhausaufenthalts per se, da die Teilhabe am alltäglichen Leben sowie die Lebensqualität eingeschränkt sind. Auf Basis dieser Erwägungen empfehlen sowohl die EMA als auch die Heart Failure Association der European Society of Cardiology (ESC) die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Endpunkt in klinischen Studien zu berücksichtigen, wobei zusätzlich die Hospitalisierung aus anderen Ursachen und / oder die Hospitalisierung aus beliebigem Grund erfasst werden sollten (5, 36). Der Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist deshalb als patientenrelevant und valide anzusehen.

Im Dossier wird die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung während der doppelblinden Behandlungsphase.

- Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung: Dauer zwischen Randomisierung und erster Herzinsuffizienz-Hospitalisierung.

- Jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate: Durchschnittliche Anzahl der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen aller Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase bezogen auf ein Jahr.

Nicht-tödlicher MI:

Ein nicht-tödlicher MI stellt ein patientenrelevantes und belastendes Krankheitsereignis dar, welches mit Symptomen wie Brustschmerzen, Übelkeit und Todesangst verbunden ist (38). Auch wenn ein Patient einen MI überlebt, können die irreparablen ischämischen Schäden am Herzmuskel zu schweren Folgeerkrankungen wie einer Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens oder zu Herzrhythmusstörungen führen. Die Mortalität in den Jahren nach dem Infarktereignis ist trotz der verfügbaren Therapien beträchtlich (39), so dass ein nicht-tödlicher MI ein erhöhtes Sterberisiko mit sich bringt.

Im Dossier wird der nicht-tödliche MI wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit des nicht-tödlichen MI: Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-tödlichen MI während der doppelblinden Behandlungsphase.

- Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI: Zeit zwischen Randomisierung und erstem nicht-tödlichen MI.

Nicht-tödlicher Schlaganfall:

Auch ein nicht-tödlicher Schlaganfall ist ein patientenrelevantes Ereignis. Jeder Schlaganfall erhöht das Risiko für weitere Schlaganfälle (40). Die Patienten leiden nach einem nicht-tödlichen Schlaganfall häufig an dauerhaften, teilweise massiven Beeinträchtigungen, wie beispielsweise Lähmungen, Parästhesien, Sprach-, Sprech- oder Schluckstörungen, die häufig ein selbstbestimmtes Leben erschweren oder gar unmöglich machen.

Im Dossier wird der nicht-tödliche Schlaganfall wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit des nicht-tödlichen Schlaganfalls: Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-tödlichen Schlaganfall während der doppelblinden Behandlungsphase.

- Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls: Zeit zwischen Randomisierung und erstem nicht-tödlichen Schlaganfall.

Koronare Revaskularisierung:

Die Notwendigkeit für eine koronare Revaskularisierung (Bypass, Ballonkatheter, Thrombolyse) ergibt sich aus einer erheblichen, therapiebedürftigen Einschränkung der Durchblutung des Herzens, die ohne eine koronare Revaskularisierung zu schweren, potentiell tödlichen Komplikationen wie MI oder ischämischer Kardiomyopathie führen kann. Somit ist die Indikation für eine koronare Revaskularisierung Ausdruck eines schwerwiegenden patientenrelevanten Zustandes.

Die Ätiologie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion beruht bei einer Mehrzahl der Patienten auf Erkrankungen der Koronararterien. Laut der aktuell gültigen Leitlinien der ESC kann in zwei Drittel aller Fälle von einer Koronararterienerkrankung als Ursache ausgegangen werden (20). Im deutschlandweiten Register Evita-HF bestand bei 55,6 % aller Patienten eine ischämische Kardiomyopathie (41).

Daher stellt der Endpunkt koronare Revaskularisierung für Herzinsuffizienz-Patienten einen patientenrelevanten Endpunkt dar. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass für alle Patienten der PARADIGM-HF-Studie mit einer koronaren Revaskularisierung eine Hospitalisierung während der doppelblinden Phase vorlag. In den Fällen, in denen die Hospitalisierung durch die Revaskularisierung bedingt war, ist die Revaskularisierung demzufolge auch bereits im Endpunkt Gesamthospitalisierung erfasst.

Im Dossier wird die koronare Revaskularisierung wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit einer koronaren Revaskularisierung: Anzahl der Patienten mit mindestens einer durchgeführten koronaren Revaskularisierung während der doppelblinden Behandlungsphase.

- Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung: Zeit zwischen Randomisierung und erster koronarer Revaskularisierung.

Nicht-tödlicher Herzstillstand:

Der plötzliche Herztod stellt für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die häufigste kardiovaskuläre Todesursache dar (42). In der PARADIGM-HF-Studie fielen 45 % der kardiovaskulären Todesfälle in diese Kategorie (26, 43). Vereinzelt ist es durch günstige Umstände möglich, einen Patienten mit Herzstillstand / Kammerflimmern erfolgreich wiederzubeleben, etwa durch eine sofort durchgeführte Kardioversion oder durch den Schock eines implantierten Kardioverter-Defibrillators. Auch bei erfolgreicher Wiederbelebung stellt ein Herzstillstand für den Patienten ein gravierendes Ereignis dar, welches mit Ängsten und möglichen klinischen Folgen verbunden ist. Ein Jahr nach dem Ereignis lassen sich bei etwa der Hälfte der Betroffenen neuropsychologische Einschränkungen nachweisen (44).

Gemäß der G-BA Beratung ist die Patientenrelevanz einer erfolgreichen Wiederbelebung insbesondere bei Angabe der zugrunde liegenden Ursachen des Herzstillstandes gegeben (23). Diese Informationen wurden in der PARADIGM-HF-Studie nicht erhoben. Da eine Wiederbelebung nach Herzstillstand für den Patienten ein außerordentlich einschneidendes Ereignis darstellt und es für den Patienten durchaus relevant ist, ob ein neues Medikament die Wahrscheinlichkeit eines lebensbedrohlichen Herzstillstandes beeinflusst, wird dieser Endpunkt weiterhin als patientenrelevant angesehen und deshalb im Rahmen des vorliegenden Dossiers als Endpunkt "nicht-tödlicher Herzstillstand" abgebildet.

Im Dossier wird der nicht-tödliche Herzstillstand wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit eines nicht-tödlichen Herzstillstandes: Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-tödlichen Herzstillstand während der doppelblinden Behandlungsphase.
- Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Herzstillstandes: Zeit zwischen Randomisierung und erstem nicht-tödlichen Herzstillstand.

Neuauftreten von Vorhofflimmern:

Mit einem Vorhofflimmern sind zahlreiche, teils schwerwiegende klinische Auswirkungen verbunden, wie eine Verschlechterung der kardiovaskulären Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit, ein erhöhtes Risiko für die Progredienz der Grunderkrankung und thromboembolische Ereignisse (45-47).

Das Neuauftreten von Vorhofflimmern bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz führt daher häufig zu einer Verschlechterung der Symptome, steigert das Risiko für thromboembolische Ereignisse und verschlechtert langfristig die Prognose (48). So ist das Auftreten von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz-Patienten mit einem ca. zweifachen Mortalitätsrisiko assoziiert (49). Der Endpunkt “Neuauftreten von Vorhofflimmern“ ist deshalb als patientenrelevant und valide anzusehen und wird vom G-BA anerkannt (23).

Im Dossier wird das Neuauftreten von Vorhofflimmern wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern: Anzahl der Patienten mit einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern während der doppelblinden Behandlungsphase.
- Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern: Zeit zwischen Randomisierung und neu aufgetretenem Vorhofflimmern während der doppelblinden Phase.

Terminale Niereninsuffizienz:

Der Zustand der terminalen Niereninsuffizienz ist von erheblicher Bedeutung für den Patienten, da er mit Dialysepflicht oder Notwendigkeit einer Nierentransplantation einhergeht. Damit stellt dieses Ereignis für Patienten mit Herzinsuffizienz eine Diagnose mit einschneidenden Konsequenzen für die Gesundheit und Lebensqualität dar. So ist die Erfordernis einer Dialyse mit physischen und psychischen Belastungen sowie kosmetischen Folgen (z. B. Anlage eines Shunts) verbunden und führt zu gravierenden Einschränkungen im Alltag des Patienten (50, 51).

Eine Nierentransplantation stellt nicht nur einen schweren medizinischen Eingriff mit großem Komplikationspotenzial dar, sondern zieht zudem häufig die Notwendigkeit einer lebenslangen Immunsuppression mit weiteren Risiken und Beeinträchtigungen des Gesundheitsstatus nach sich. Aufgrund der hohen Patientenrelevanz wird der Endpunkt terminale Niereninsuffizienz im vorliegenden Dossier dargestellt.

Zudem wird eine gemäß G-BA Niederschrift gewünschte Operationalisierung der „längerfristigen Dialyse“ im Dossier vorgenommen (23).

Im Dossier wird die terminale Niereninsuffizienz wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz: Anzahl der Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz während der doppelblinden Behandlungsphase.

- Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz: Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz während der doppelblinden Phase.

Veränderung der NYHA-Klasse:

Die Veränderung der NYHA-Klasse ist relevant für den Patienten, da sie die Veränderung der Herzinsuffizienz-bedingten Symptome wie Atemnot, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen repräsentiert. Die Symptome werden mithilfe der NYHA-Klassifikation in Abhängigkeit von der körperlichen Belastungssituation, in der die Symptome auftreten, erfasst (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Dadurch spiegelt die NYHA-Klasse die Symptome und die körperliche Belastbarkeit des Patienten wider.

Während ein Patient in der NYHA-Klasse I keine Einschränkungen seiner physischen Aktivität durch Atemnot aufweist und gemäß der Klassifikation asymptomatisch ist, leiden Patienten in der NYHA-Klasse II unter geringfügigen körperlichen Einschränkungen wie beispielsweise schnellerer Erschöpfung bei Anstrengung. In der NYHA-Klasse III bestehen deutliche Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit bereits bei leichter Anstrengung, gekennzeichnet durch Atemnot, Erschöpfung und / oder Herzrasen. Es treten folglich spürbare und belastende Konsequenzen für den Patienten im Alltag auf. Patienten, die die Kriterien der

NYHA-Klasse IV erfüllen, leiden bereits bei geringster körperlicher Belastung unter quälender Atemnot, welche im Extremfall bereits in Ruhe auftritt. Eine Veränderung der NYHA-Klasse bedeutet für den Patienten demzufolge eine deutlich wahrnehmbare Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit (4).

Zudem ist belegt, dass der Schweregrad der Herzinsuffizienz, der durch die NYHA-Klasse widergespiegelt wird, eindeutig mit Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Progression der Erkrankung und Lebensqualität assoziiert ist (9, 20, 52, 53). Auch aufgrund dieser prognostischen Relevanz ist die, auf Symptomen und Ausmaß der körperlichen Einschränkung beruhende, NYHA-Klassifizierung ein international anerkanntes Instrument zur Verlaufsdokumentation und Kontrolle des Therapieerfolges in der klinischen Praxis. Die Relevanz der NYHA-Klassifikation äußert sich nicht zuletzt auch darin, dass sich die Therapieempfehlungen der einschlägigen Leitlinien, z. B. der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) / ESC, an dieser orientieren (3, 20, 27). Auch der G-BA hat in der Vergangenheit die NYHA-Klasse als Komponente der klinischen Verschlechterung von kardiovaskulären Erkrankungen für vertretbar gehalten (54).

Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Herzinsuffizienz um eine progrediente Erkrankung handelt, stellt sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der NYHA-Klasse einen patientenrelevanten und validen Endpunkt dar (11). Dieser Endpunkt ist im vorliegenden Dossier sowohl einzeln als auch als Komponente des kombinierten Endpunkts CCA (siehe Abschnitt „kombinierte Endpunkte über mehrere Nutzenkategorien“ in diesem Kapitel) dargestellt.

Im Dossier wird die Veränderung der NYHA-Klasse wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit einer Verbesserung der NYHA-Klasse bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse an Monat 8.

- Häufigkeit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine NYHA-Klasse an Monat 8.

- Häufigkeit einer Verbesserung der NYHA-Klasse bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse bei Studienende.

- Häufigkeit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine NYHA-Klasse bei Studienende.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PARADIGM-HF-Studie auf drei unterschiedlichen Ebenen durch den Patienten bewertet. Im EQ-5D erfolgt die Bewertung der allgemeinen Lebensqualität, der PGA erfasst Veränderungen des Allgemeinbefindens des Patienten und der KCCQ erhebt die krankheitsspezifische Lebensqualität.

EQ-5D:

Der EQ-5D ist ein nicht krankheitsbezogenes, validiertes und weit verbreitetes Erhebungsinstrument zur Erfassung der selbstberichteten Lebensqualität von Patienten (55-57). Er ist zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz validiert (58, 59) und liegt in mehreren offiziellen Sprachversionen vor (60). In dieser Studie wurde der EQ-5D-3L verwendet, der aus zwei Teilen besteht:

Im ersten Teil des EQ-5D-Fragebogens wird der Gesundheitszustand des Patienten jeweils in drei Abstufungen (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) für die folgenden fünf Dimensionen abgefragt: Beweglichkeit / Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Haushalt, Familie, Freizeit), Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit (57). Im vorliegenden Dossier werden sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung des Gesundheitszustandes in jeder Dimension dargestellt.

Die Ergebnisse aus den einzelnen Dimensionen werden üblicherweise mithilfe länderspezifischer Normwerte zu einem Gesamtscore, dem sogenannten Utility Index, der die erfassten Dimensionen der Lebensqualität im regionalen Kontext gewichtet, zusammengefügt. Aus den vorhandenen länderspezifischen Normwertesets ist hierfür grundsätzlich dasjenige auszuwählen, welches konsistent ist zum regionalen Bezug, für den die Auswertung durchgeführt wird (61).

Für den hier relevanten deutschen Kontext existieren dabei zwei unterschiedliche Normwertesets, eines basierend auf dem VAS- und eines basierend auf dem Time-Trade-Off (TTO)-Verfahren. Dabei scheint sich die Verwendung der TTO-basierten Werte im Bereich der Gesundheitsökonomie durchzusetzen (61). Ein Vorteil des TTO-Verfahrens ist hierbei, dass diese Methode im Vergleich zum VAS nicht zu einer Unterschätzung des Nutzenwerts bei Patienten mit gleichen Gesundheitszuständen führt (62).

Für das vorliegende Dossier wird dementsprechend der Utility-Index basierend auf dem TTO-basierten, deutschen Normwerteset dargestellt, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland zu gewährleisten (63). Die Bezugnahme auf einen Normwertesatz und nicht auf eine krankheitsspezifische Patientenpopulation wird von der EuroQol empfohlen (64). Dies erscheint zudem vor dem Hintergrund relevant, dass Entscheidungen, die aus dem AMNOG-Verfahren resultieren, für die Versichertengemeinschaft und nicht nur für den einzelnen Patienten getroffen werden.

Im zweiten Teil des EQ-5D-Fragebogens schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer VAS zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (optimaler Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustandes unabhängig von den Antworten zu den fünf Dimensionen des Fragebogens im ersten Teil (57, 65). Entsprechend den Empfehlungen von EuroQol muss eine gemeinsame Interpretation beider Teile des Fragebogens erfolgen (57).

Zusammenfassend ist der EQ-5D ein verlässliches Messinstrument mit guter Evidenz, der für Patienten mit Herzinsuffizienz validiert ist und dementsprechend als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft wird.

Im Dossier werden die Ergebnisse des EQ-5D wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit einer Verschlechterung jeder Dimension bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine Stufe an Monat 8.

- Häufigkeit einer Verbesserung jeder Dimension bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine Stufe an Monat 8.

- Häufigkeit einer Verschlechterung jeder Dimension bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine Stufe bei Studienende.

- Häufigkeit einer Verbesserung jeder Dimension bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine Stufe bei Studienende.

- Absolute Veränderung des EQ-5D Utility Index und der VAS im Studienverlauf im Vergleich zur Baseline.

PGA:

Der PGA-Fragebogen erfasst die Veränderung des Allgemeinbefindens des Patienten auf einer 7-Punkte-Skala von *deutlich besser* bis *deutlich schlechter*. Dabei wird über den Studienverlauf hinweg die Veränderung des Allgemeinbefindens des Patienten im Vergleich zu dessen Befinden bei Randomisierung erfragt. Der Vorteil des PGA besteht darin, dass er sehr einfach und verständlich für den Patienten ist und nicht auf einen einzelnen Aspekt der Herzinsuffizienz fokussiert (12).

In einer Studie von Tate et al. wurde die Validität dieses Fragebogens im Vergleich zu drei anderen Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität untersucht (66). Die Untersuchung basiert auf der BEST-Studie, einer Placebo-kontrollierten Studie mit Betablockern bei Herz-

insuffizienz-Patienten. Es zeigte sich eine gute Korrelation der vier Instrumente untereinander sowie eine starke Korrelation des PGA mit klinischen Endpunkten wie Gesamtmortalität und dem kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Hospitalisierung.

Folglich handelt es sich bei der Erfassung der Lebensqualität anhand des PGA um einen patientenrelevanten und für die Indikation Herzinsuffizienz validierten Endpunkt.

Im Dossier werden die Ergebnisse des PGA wie folgt dargestellt:

- Adjustierte Mittelwertdifferenz zu den Zeitpunkten Monat 8 und Studienende im Vergleich zur Baseline.

KCCQ:

Beim KCCQ handelt es sich um einen in Herzinsuffizienz-Studien bereits vielfach genutzten, krankheitsspezifischen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität, der aus 23 Fragen besteht, die sechs Domänen zugeordnet werden (67, 68):

1. Körperliche Beeinträchtigung: Grad der Einschränkung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten.

2. Symptome: Frequenz und Last bzw. Schwere folgender Symptome: Schwellungen der Knöchel, Ermüdung, Atemnot sowie die Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen. Dabei bildet der arithmetische Mittelwert aus Symptomfrequenz und –last den sog. Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).

3. Stabilität der Symptome: Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von zwei Wochen. Im Gegensatz zu den anderen Domänen wird hier nicht der Zustand, sondern die Veränderung der Symptome quantifiziert. Diese Domäne kann am besten im Sinne einer Bewertung der Stabilität der Symptome der Patienten zu Beginn einer Studie und kurz danach interpretiert werden und ist damit Ausdruck der akuten Antwort eines Patienten auf eine begonnene Behandlung.

4. Soziale Beeinträchtigung: Herzinsuffizienz-bedingte Einschränkung in verschiedenen sozialen Rollen: Freizeit, Arbeit / Haushalt, intime Beziehungen, Besuche von Familie / Freunden.

5. Selbstwirksamkeit: vom Patienten wahrgenommene eigene Kenntnis darüber, wie einer Verschlechterung begegnet werden kann und Verständnis des Patienten über vorbeugende Handlungsmöglichkeiten.

6. Lebensqualität: Lebensfreude, Zufriedenheit, Deprimiertheit

Der resultierende Wertebereich umfasst eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Bewertung des Patienten indizieren. Für die Einzelskalen der sechs Do-

männen werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zu den Zeitpunkten Monat 8 und Studienende dargestellt.

Zur Erleichterung der Interpretation quantifiziert der KCCQ die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich zu den Skalen der Einzeldomänen durch folgende aggregierte Skalen:

- Der sogenannte *CSS* wird durch die Berechnung des arithmetischen Mittels des Gesamtsymptomscores (Mittelwert aus Symptomfrequenz und –last) und dem Einzelscore der Domäne körperliche Beeinträchtigung bestimmt. In der Originalpublikation zur Entwicklung des KCCQ wurde dieser Score noch als *Functional Status Score* bezeichnet (68). Im vorliegenden Dossier wird die aktuelle Terminologie *CSS* verwendet.

- Der *OSS* errechnet sich aus dem arithmetischen Mittel der Einzelskalen Symptome (Frequenz und Last), körperliche Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität und gibt damit ein umfassendes Bild der Lebensqualität der Herzinsuffizienz-Patienten wider. Die Domänen „Stabilität der Symptome“ und „Selbstwirksamkeit“ werden in diesem Score nicht berücksichtigt, da die Stabilität der Symptome nur über einen Zeitraum von zwei Wochen erfasst wird, die Selbstwirksamkeit schwer interpretierbar ist und nicht zu den klassischen Dimensionen der Lebensqualität gehört (69). In der Originalpublikation zur Entwicklung des KCCQ wurde dieser Score noch als *Clinical Summary Score* bezeichnet (68). Im vorliegenden Dossier wird die aktuelle Terminologie *OSS* verwendet (70, 71).

Der KCCQ wurde nach gründlicher Sichtung der Literatur, Prüfung der verfügbaren Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität und unter Einbeziehung von Fokusgruppen mit Herzinsuffizienz-Patienten und –Spezialisten entwickelt (68). Die Fragen wurden hinsichtlich Geschlechtsneutralität, Verständlichkeit, Interpretierbarkeit und Übersetzbarkeit in andere Sprachen sorgfältig formuliert (72). Der Fragebogen ist in zahlreiche Sprachen übersetzt worden und auch für die deutsche Sprache validiert (67, 73). In der PARADIGM-HF-Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, für die ein entsprechender Fragebogen in der jeweiligen Landessprache vorlag. Das Instrument ist als patientenrelevant anzusehen, da es als mehrdimensionales Konstrukt die wesentlichen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildet (69). Sowohl die Einzeldomänen als auch die zwei aggregierten Scores sind validiert (68). Im Vergleich zum in früheren Studien vielfach eingesetzten *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHF) weist der KCCQ im direkten Vergleich eine deutlich bessere Änderungssensitivität auf (68). Ein kürzlich publizierter systematischer Vergleich verschiedener Lebensqualitätsfragebögen für die Herzinsuffizienz mit der EMPRO-Methode bescheinigt dem KCCQ eine sehr gute Validität, Sensitivität und Interpretierbarkeit (74).

Als minimale klinisch relevante Veränderung wird beim KCCQ ein Gruppenunterschied bzw. intraindividueller Unterschied in den Summenscores von mindestens fünf Punkten angegeben (75-77). Ein Fünf-Punkte-Unterschied korrelierte in verschiedenen Studien mit klinisch relevanten Veränderungen der NYHA-Klasse, des klinischen Zustandes der Patienten, der körper-

lichen Belastbarkeit gemessen im 6-Minuten-Gehtest, der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität sowie Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten (71, 76-78).

Im Dossier werden die Ergebnisse des KCCQ wie folgt dargestellt:

- Absolute Veränderung der KCCQ-Skalen für die einzelnen Domänen zu Monat 8 und zum Studienende im Vergleich zur Baseline.
- Absolute Veränderung der aggregierten Skalen CSS und OSS zu Monat 8 und zum Studienende im Vergleich zur Baseline.
- Häufigkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung der aggregierten Skalen CSS und OSS bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens fünf Punkte bei Studienende (Responderanalyse).
- Häufigkeit einer klinisch relevanten Verbesserung der aggregierten Skalen CSS und OSS bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens fünf Punkte bei Studienende (Responderanalyse).

Verträglichkeit

Die Erfassung und Bewertung der Verträglichkeit ist gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (beispielhaft in § 2 und § 5 AM-NutzenV (79)) Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V.

Im vorliegenden Dossier wird die Verträglichkeit anhand der Häufigkeit von UE und SUE sowie der Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, beurteilt. Um zu untersuchen, wie die durch die entsprechenden Studienendpunkte bereits erfassten Hospitalisierungs- und Todesfallereignisse die Ergebnisse zur Verträglichkeit beeinflussen, wird die Verträglichkeit zusätzlich ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungen und Todesfällen analysiert.

Ergänzend werden relevante UE, die im RMP von LCZ696 als potentielle Risiken identifiziert sind, dargestellt. Relevante UE sind dabei Hyperkaliämie, Hypotonie, Angioödeme, eingeschränkte Nierenfunktion, Lebertoxizität, Veränderungen der kognitiven Funktion, embryofetale Toxizität / Letalität, Neutropenie und Thrombozytopenie. Die weiteren, im RMP identifizierten UE beziehen sich auf Patientenpopulationen, die im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie nicht eingeschlossen wurden und zu denen daher auf Basis dieser Studie keine Aussage getroffen werden kann.

Im Dossier wird die Verträglichkeit wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit von UE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem UE während der doppelblinden Behandlungsphase (Methode I).

- Häufigkeit von UE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem UE während der doppelblinden Behandlungsphase, das nicht zu einer Hospitalisierung oder Tod führt (Methode II).

- Häufigkeit von SUE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem SUE während der doppelblinden Behandlungsphase (Methode I).

- Häufigkeit von SUE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem SUE während der doppelblinden Behandlungsphase, das nicht zu einer Hospitalisierung oder Tod führt (Methode II).

- Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten: Anzahl aller Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund eines UE die Studienmedikation absetzen (Methode I).

- Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten: Anzahl aller Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund eines UE, welches nicht zu einer Hospitalisierung oder Tod führt, die Studienmedikation absetzen (Methode II).

- Häufigkeit relevanter UE gemäß RMP: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem relevanten UE gemäß RMP während der doppelblinden Behandlungsphase. Die Analyse der UE gemäß RMP erfolgte mittels standardisierter Abfragen (Standardised MedDRA Queries (SMQs) bzw. Novartis MedDRA Queries (NMQs), wenn SMQs nicht vorhanden oder nicht adäquat waren) (80). Dieser Ansatz wird konsistent zu den anderen UE aber im Gegensatz zur Darstellung im RMP auch für das UE „Embryofetale Toxizität/Letalität“ verfolgt (SMQ Pregnancy and neonatal topics (broad) im Dossier; im RMP werden nur SUE dargestellt).

Kombinierte Endpunkte über mehrere Nutzenkategorien

Primärer Endpunkt (bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung):

Das primäre Ziel der Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ist neben der Verbesserung der Symptome die Verminderung von kardiovaskulären Todesfällen und prognostisch relevanten nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen. Der primäre Endpunkt der PARADIGM-HF-Studie, bestehend aus mindestens einem Ereignis der Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, fasst diese beiden Behandlungsziele zusammen.

Die beiden Einzelkomponenten sind zum einen der Nutzenkategorie Mortalität und zum anderen der Nutzenkategorie Morbidität zuzuordnen. Die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich als patientenrelevanter Endpunkt einstufen, da eine Vermeidung dieser Ereignisse zu einer Verlängerung des Überlebens bzw. zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes führt (24). Zudem stellen beide Komponenten a priori definierte patientenrelevante Endpunkte dar, deren Ergebnisse im vorliegenden Dossier ebenfalls isoliert berichtet werden.

Als Kombination der beiden patientenrelevanten Ereignisse kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist die Patientenrelevanz des primären Endpunkts ebenfalls gegeben.

Darüber hinaus müssen für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts in der Nutzenbewertung gemäß dem Methodenpapier des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Einzelkomponenten von ähnlicher „Schwere“ sein, aber nicht „von identischer Bedeutung“ (24). Dies trifft für die kardiovaskuläre Mortalität und die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung insofern zu, als die Hospitalisierung aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz erfolgt: Gemäß der in PARADIGM-HF-Studie festgelegten Operationalisierung des Endpunkts Herzinsuffizienz-Hospitalisierung muss eine behandlungsbedürftige Verschlechterung der Zeichen oder Symptome der Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme vorliegen, um die Kriterien dieses Endpunkts zu erfüllen (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.4).

Demzufolge sind die Anforderungen zur Berücksichtigung von kombinierten Endpunkten gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG für den primären Endpunkt erfüllt.

Im Dossier wird der primäre Endpunkt wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit des primären Endpunkts: Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärem Tod während der doppelblinden Behandlungsphase.

- Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod oder erster Herzinsuffizienz-Hospitalisierung.

Clinical Composite Assessment (bestehend aus den Komponenten PGA und Veränderung der NYHA-Klasse)

Der Endpunkt CCA kombiniert die Komponenten PGA und Veränderung der NYHA-Klasse (12). Beide Endpunkte sind einfach zu erheben, sind umfassend und fokussieren nicht auf einen isolierten Aspekt der Erkrankung. Darüber hinaus steuern sie komplementäre Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten bei: Während die NYHA-Klasse den momentanen klinischen Zustand des Patienten beschreibt und die externe Sicht des Arztes als Experten auf Basis der Schilderungen des Patienten widerspiegelt, beschreibt der PGA eine Veränderung im Vergleich zu einem definierten Zeitpunkt in der Vergangenheit (d. h. zur Baseline in der vorliegenden Studie) und spiegelt das eigene Empfinden des betroffenen Patienten wider.

Als Kombination mehrerer patientenrelevanter Ereignisse ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unmittelbar gegeben.

Die Einzelkomponenten sind den Nutzenkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen. Die Kombination der zwei Komponenten lässt sich als patientenrelevanter Endpunkt einstufen, da eine Vermeidung eines dieser Ereignisse zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (24). Zudem stellen die einzelnen Komponenten patientenrelevante Endpunkte dar, deren Ergebnisse im vorliegenden Dossier ebenfalls isoliert berichtet werden.

Darüber hinaus müssen für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts in der Nutzenbewertung gemäß dem Methodenpapier des IQWiG die Einzelkomponenten von ähnlicher „Schwere“, aber nicht „von identischer Bedeutung“ sein (24). Dies trifft für die zwei Einzelkomponenten zu, da beide eine Verbesserung oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, einmal aus Patientensicht (PGA) und einmal aus Sicht der Arztes basierend auf den Schilderungen des Patienten (NYHA-Klasse) beschreiben. Dabei kann keine Komponente für sich alleine den CCA beeinflussen, vielmehr ergibt sich der CCA immer aus einer Kombination der Veränderung in beiden Komponenten (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.17). Für Patienten, die bis zum Erhebungszeitpunkt des CCA aufgrund von kardiovaskulären Gründen verstorben sind oder wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, liegt definitionsgemäß immer eine Verschlechterung des CCA vor.

Demzufolge sind die Anforderungen zur Berücksichtigung von kombinierten Endpunkten gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG für den Endpunkt CCA erfüllt.

Im Dossier wird der Endpunkt CCA wie folgt dargestellt:

- Häufigkeit einer Verschlechterung des CCA zu Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung an Monat 8.
- Häufigkeit einer Verbesserung des CCA zu Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung an Monat 8.
- Häufigkeit einer Verschlechterung des CCA bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung bei Studienende.
- Häufigkeit einer Verbesserung des CCA bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung bei Studienende.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Nicht zutreffend, da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um dem Problem von Doppelerfassungen von Ereignissen Rechnung zu tragen, wurden die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Häufigkeit von UE, SUE und von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten) zusätzlich ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesfallereignissen berechnet, da diese Ereignisse bereits durch die Wirksamkeitsendpunkte abgedeckt sind.

Es werden auf Grund des geringen Verzerrungspotentials der Endpunkte keine weiteren Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren als erforderlich erachtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der PARADIGM-HF-Studie waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und – teilweise in reduzierter Form – für weitere Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte vordefiniert (81).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen die Interaktionstests allein der Identifikation systematischer Modifikationen zwischen den Gruppen. Sofern ein Hinweis oder ein Beleg auf eine Interaktion festgestellt

werden kann, erfolgt eine Verifizierung einer potentiellen Effektmodifikation anhand der resultierenden Effektschätzer aus den Einzelanalysen innerhalb einer jeden Subgruppe. Die entsprechenden Effektschätzer werden nur bei Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion im Dossier dargestellt und sind andernfalls in Modul 5 nachzulesen (28-30, 82, 83). Dieses Vorgehen entspricht den Allgemeinen Methoden des IQWiG.

Aus der Vielzahl statistischer Testsituationen resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Vielmehr bedarf es für einen gesicherten Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen und Hinweisen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Hinweise und Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

Dies entspricht den methodischen Ausführungen des IQWiG, wonach Subgruppen einen eingeschränkten Beweischarakter besitzen und daher mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten demzufolge „nicht das Ergebnis einer primären Analyse dominieren“ (24, 84).

Die im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppenanalysen werden für alle betrachteten Endpunkte dargestellt, um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren (81):

- Altersgruppe I: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
- Altersgruppe II: < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Ethnische Gruppe: kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere
- Geografische Region: Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien / Pazifik / Andere (für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E)
- NYHA Klasse bei Baseline: NYHA I/II, NYHA III/IV
- Ejektionsfraktion I bei Baseline: ≤ Median (=30 %), > Median
- Ejektionsfraktion II bei Baseline: ≤ 35 %, > 35 %
- Systolischer Blutdruck bei Baseline: ≤ Median (=120 mmHg), > Median
- N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) bei Baseline: ≤ Median (=199,4 pmol/l), > Median
- Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung: ja / nein
- Zeit seit Erstdiagnose: ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre

- eGFR bei Baseline: < 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²
  (weitere Cut-Off Werte wurden post-hoc definiert und sind im CSR (26) dargestellt)
- Vorhofflimmern in der Anamnese: ja / nein
- Diabetes bei Baseline: ja / nein
- Hypertonie bei Baseline: ja / nein
- Vortherapie mit ACE-Hemmer: ja / nein
- Vortherapie mit ARB: ja / nein
- MRA-Therapie bei Baseline: ja / nein

Weitere Subgruppendefinitionen (Gewicht, US-Patienten, Nierenfunktion basierend auf anderen Cut-Offs, Beta-Blocker- / Diuretika- / Digoxin-Gabe vor der Randomisierung) wurden post-hoc definiert und sind im CSR dargestellt (26).

Weiterhin sollen gemäß Dossiervorlage auch Zentrums- und Ländereffekte als mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigt werden, sofern sinnvoll. Diese Subgruppen waren jedoch nicht a priori definiert und werden daher hier auch nicht dargestellt. Weiterhin sind solche Auswertungen aufgrund der Vielzahl entsprechender potenzieller Subgruppen (Zentren: n = 984; Länder: n = 47) als nicht aussagekräftig anzusehen. Zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Versorgungskontexte hinweg werden die Subgruppenauswertungen zur geografischen Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien / Pazifik / Andere) herangezogen.

Die Zuordnung der Patienten in die Subgruppen erfolgt für die Parameter NYHA-Klasse, eGFR, systolischer Blutdruck, Diabetes sowie MRA-Therapie anhand der Erhebung an Visite 5, dem Beginn der doppelblinden Behandlungsphase. Für die Parameter Alter, Zeit seit Erstdiagnose, Ejektionsfraktion, NT-proBNP, Hypertonie, Vorhofflimmern, frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Vortherapie mit ACE-Hemmer und Vortherapie mit ARB werden die Patienten gemäß der Ausprägungen an Visite 1 vor Beginn der Run-in Phase den Subgruppen zugeordnet.

Für Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels KCCQ und EQ-5D wurde im statistischen Analyseplan der PARADIGM-HF-Studie zusätzlich die Subgruppe Großbritannien vordefiniert (81). Da eine entsprechende Analyse für das vorliegende Dossier jedoch ohne Relevanz ist, wird auf eine Darstellung im Rahmen von Modul 4 verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Großbritannien finden sich ausschließlich in Modul 5 (28, 29).

Mögliche Effektmodifikationen werden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu werden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die jeweils entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm, d. h. dem Produkt

der Faktoren Behandlung und Subgruppenvariable erweitert. Ein p-Wert des Interaktionstests von unter 0,05 wird als Beleg für eine Interaktion gewertet, p-Werte des Interaktionstests größer gleich 0,05 und kleiner 0,2 werden als Hinweis auf eine Interaktion interpretiert (24).

Für kategoriale Variablen werden Effektschätzer (OR, RR, RD) und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall sowie der jeweilige p-Wert dargestellt. Für den Vergleich jährlicher Ereignisraten erfolgt eine entsprechende Darstellung des RV. Bei Überlebens- und Ereigniszeitanalysen erfolgt die Prüfung anhand des HR mit zugehörigem 95 %- Konfidenzintervall und dem p-Wert.

Für kontinuierliche Variablen werden die adjustierte Mittelwertdifferenz und der Standardfehler sowie der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz präsentiert.

Die Spezifikation der den Schätzern zugrundeliegenden Modelle ist in Kapitel 4.2.5.2 beschrieben. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Modul 5 enthalten (28-30, 82, 83).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison()-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*

[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*

[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CLCZ696B1301 (NCT02468232)	Ja	Ja	Laufend	voraussichtlich max. 40 Monate (ereignisgetrieben)	- 50 mg LCZ696 bid für 2 Wochen, dann 100 mg LCZ696 bid für 4 Wochen, dann 200 mg LCZ696 bid - 50 mg LCZ696 für 2 Wochen, dann 5 mg Enalapril bid für 4 Wochen, dann 10 mg Enalapril bid
CLCZ696B2214 (NCT00887588)	Ja	Ja	Abgeschlossen	36 Wochen	- 2 bis 4 Wochen Titration LCZ696 von 50 mg auf 100 mg auf 200 mg bid, dann 200 mg bis Woche 36 - 2 bis 4 Wochen Titration Valsartan von 40 mg auf 80 mg auf 160 mg bid, dann 160 mg bis Woche 36
CLCZ696B2223 (NCT01353508)	Nein	Ja	Abgeschlossen	4 Wochen (+4 Wochen Screening)	- Valsartan 160 mg bid für 1 Woche; LCZ696 200 mg bid für 1 Woche; Valsartan 160 mg bid für 2 Wochen - Valsartan 160 mg bid für 3 Wochen; LCZ696 200 mg bid für 1 Woche (Cross-Over-Design)
CLCZ696B2228 (NCT01922089)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	- Titration auf LCZ696 200 mg bid in 3 Wochen - Titration auf LCZ696 200 mg bid in 6 Wochen
CLCZ696B2314 (NCT01035255, PARADIGM-HF)	Ja	Ja	Abgeschlossen	maximal 51 Monate ab Randomisierung	- LCZ696 200 mg bid - Enalapril 10 mg bid

CLCZ696BUS01 (NCT02554890)	Nein	Ja	Laufend	12 Wochen, davon 8 doppelblind	- LCZ696, beginnend mit 50 mg oder 100 mg bid (blutdruckabhängig), Zieldosis 200 mg bid, Titration abhängig vom Blutdruck - Enalapril beginnend mit 2,5 mg oder 5 mg bid (blutdruckabhängig), Zieldosis 10 mg bid, Titration abhängig vom Blutdruck
bid: bis in die (zweimal täglich)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-9 ist der 19.10.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLCZ696B1301 (NCT02468232)	Laufende Studie (Keine Ergebnisse verfügbar)
CLCZ696B2214 (NCT00887588)	Andere Population (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion), andere Vergleichstherapien als ACE-Hemmer und Betablocker (Valsartan)
CLCZ696B2223 (NCT01353508)	Andere Vergleichstherapien als ACE-Hemmer und Betablocker (Valsartan), zu kurze Studiendauer (8 Wochen)
CLCZ696B2228 (NCT01922089)	Andere Vergleichstherapie als ACE-Hemmer und Betablocker (LCZ696), zu kurze Studiendauer (12 Wochen);
CLCZ696BUS01 (NCT02554890)	Laufende Studie (Keine Ergebnisse verfügbar)
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

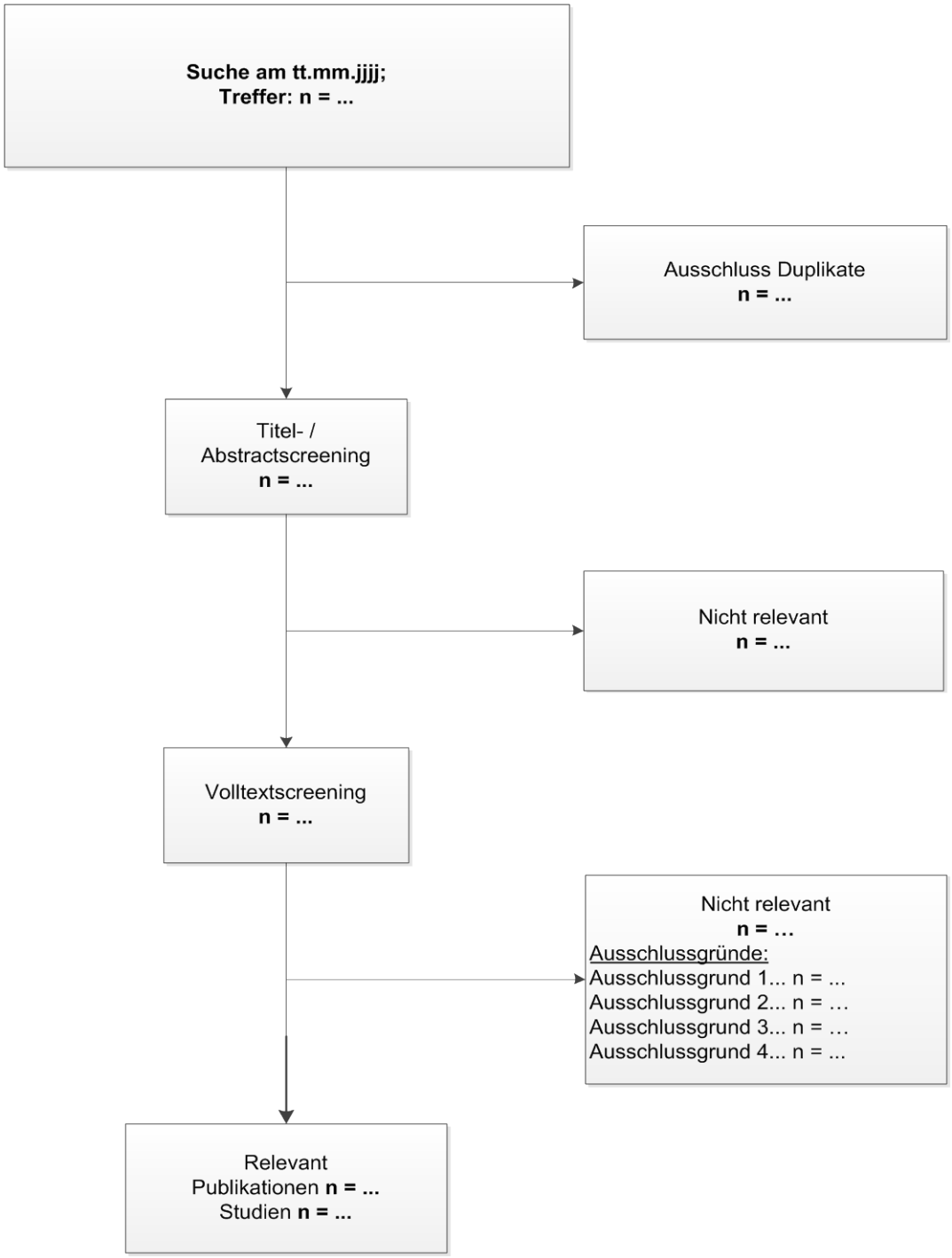


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche am 20. Oktober 2015 wurden insgesamt 791 Studien identifiziert. 233 davon in der Datenbank MEDLINE (via Ovid), 356 über EMBASE® und 202 über das Cochrane Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für die Erstselektion 494 Treffer. Nach einer Durchsicht von Titel und Abstract konnten in Übereinstimmung beider Reviewer 483 Titel

ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden elf Literaturstellen (25, 43, 85-93) wurden nach Sichtung der Volltexte sechs Literaturstellen ausgeschlossen (85-90). Fünf Publikationen wurden von beiden Reviewern für die Beantwortung der Fragestellung als relevant bewertet (25, 43, 91-93). Die fünf eingeschlossenen Publikationen beziehen sich jeweils auf die PARADIGM-HF-Studie.

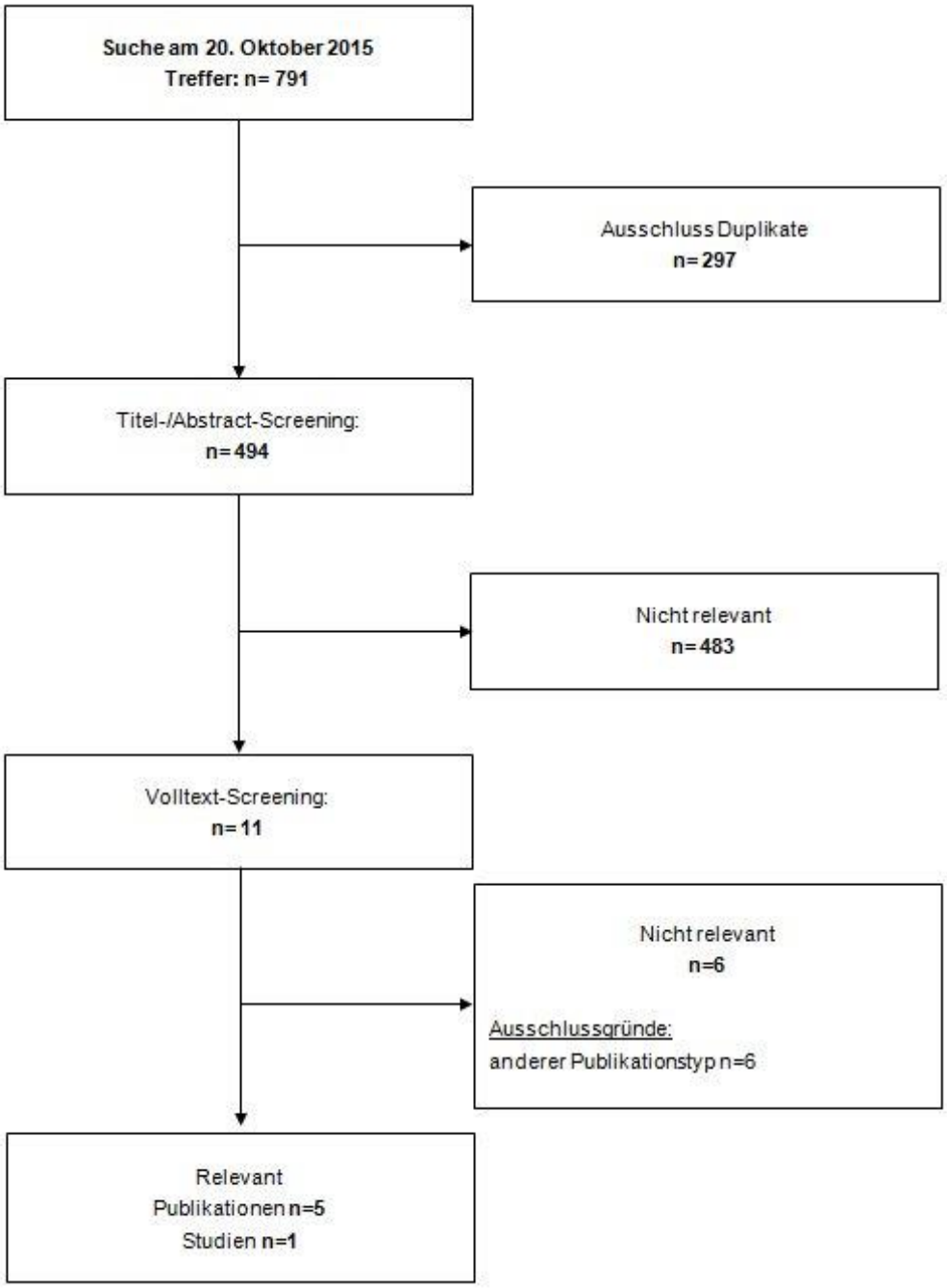


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
CLCZ696B2314 (NCT01035255, PARADIGM-HF)	clinicaltrials.gov NCT01035255 (94) ICTRP EUCTR2009-015834-31-PT (95) EU Clinical Trials Register 2009-015834-31 (96)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die obige Tabelle 4-11 bildet den Studienstatus zum 09.10.2015 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PARADIGM-HF	ja	ja	nein	ja (26)	ja (94-96)	ja (25, 43, 91-93)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie PARADIGM-HF sowie der Interventionen wird in Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt. In den darauffolgenden Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulation versteht man unter dem Baseline-Wert den bei Randomisierung erhobenen Wert oder für den Fall, dass dieser nicht vorhanden ist, den letzten erhobenen Wert im LCZ696-Abschnitt der Run-in Phase. Eine Ausnahme bilden Merkmale, welche ausschließlich zum Studienbeginn im Rahmen des Screenings erhoben wurden, wie beispielsweise demografische und anamnestische Angaben.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PARADIGM-HF	Randomisiert, aktiv kontrolliert, multizentrisch, doppelblind mit 2 parallelen Behandlungsgruppen	Erwachsene Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II-IV und reduzierter Ejektionsfraktion, d. h. LVEF von ≤ 40 % und entweder BNP ≥ 150 pg/ml bzw. NT-proBNP ≥ 600 pg/ml oder BNP ≥ 100 pg/ml bzw. NT-proBNP ≥ 400 pg/ml und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss Mindestens 4 Wochen stabil unter leitlinienkonformer Herzinsuffizienz-Behandlung (Einschlusskriterium ARB oder ACE-Hemmer plus Betablocker, ggf. MRA)	Randomisierte Patienten: LCZ696 200 mg bid: N = 4.209 Enalapril 10 mg bid: N = 4.233 jeweils in Kombination mit einem Betablocker	Dauer der <u>Run-in Phase:</u> 5-10 Wochen <u>Doppelblinden Behandlungsphase:</u> ereignisbasiert bis zu 51 Monate (Median: 27 Monate)	984 Zentren aus 47 Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Ecuador, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Guatemala, Hong Kong, Indien, Island, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Panama, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Slowakische Republik, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Venezuela Zeitraum der Durchführung: August 2009 - Mai 2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, definiert als Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskuläre Mortalität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Mortalität: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Morbidität: Gesamthospitalisierung, Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz, kardiale Revaskularisierung, NYHA-Klasse, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt Herzstillstand gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D, PGA, KCCQ Unerwünschte Ereignis-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						se kombinierter Endpunkt CCA

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
BNP: Brain Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
CCA: Clinical Composite Assessment
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Score
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment

Bei der PARADIGM-HF-Studie handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Die Studie wurde an 984 Zentren in 47 Ländern (Asien, Europa, Süd- und Nordamerika, Südafrika) durchgeführt.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion (≤ 40 %). Die Patienten mussten vor Einschluss für mindestens vier Wochen eine stabile, leitlinienkonforme Herzinsuffizienz-Therapie erhalten haben. Für eine ausführlichere Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten in der PARADIGM-HF-Studie wird auf Anhang 4-E verwiesen.

Die folgende Tabelle 4-14 stellt die Charakteristika der Studieninterventionen dar.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – PARADIGM-HF

<table>
<tr><th>Studie</th><th colspan="2">Studienmedikation</th><th>Begleittherapie</th></tr>
<tr><td rowspan="4">PARADIGM-HF</td><td colspan="2">Zweiphasige Studie: erste Phase: einfach verblindete Run-in Phase mit zwei sequentiellen Abschnitten; zweite Phase: doppelblinder Vergleich

Run-in Phase, 1. Abschnitt: Enalapril
Enalapril zweimal täglich 10 mg, oral über zwei Wochen;
ggf. vorherige Aufdosierung beginnend mit Enalapril zweimal täglich 5 mg, oral über ein bis zwei Wochen

Run-in Phase, 2. Abschnitt: LCZ696:
LCZ696 zweimal täglich 100 mg, oral für ein bis zwei Wochen,
dann LCZ696 zweimal täglich 200 mg, oral für zwei bis vier Wochen</td><td rowspan="4">Leitlinienkonforme Herzinsuffizienz-Behandlung mit Ausnahme von ACE-Hemmern und ARB.
Dies beinhaltet regelhaft die Gabe von Betablockern (falls nicht kontraindiziert oder nicht vertragen)</td></tr>
<tr><td>LCZ696</td><td>Enalapril</td></tr>
<tr><td>Doppelblinde Behandlungsphase:
LCZ696 zweimal täglich 200 mg, oral

Temporäre Dosisreduktion auf zweimal täglich 100 mg oder zweimal täglich 50 mg oder temporäre Unterbrechung der Behandlung bei Unverträglichkeit möglich</td><td>Doppelblinde Behandlungsphase:
Enalapril zweimal täglich 10 mg, oral

Temporäre Dosisreduktion auf zweimal täglich 5 mg oder zweimal täglich 2,5 mg oder temporäre Unterbrechung der Behandlung bei Unverträglichkeit möglich</td></tr>
<tr><td colspan="4">ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)</td></tr>
</table>

In der folgenden Tabelle 4-15 erfolgt eine Darstellung der demografischen Charakteristika der Studienpopulation.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Alter (Jahre) (MW ± SD)**	**Geschlecht Weiblich / Männlich (%)**	**Ethnische Gruppe Kaukasisch / Andere (%)**	**Geografische Region Nordamerika / Lateinamerika / Westeuropa / Zentraleuropa / Asien/Pazifik/Andere (%)**
FAS	8399	63,8 ± 11,39	21,8 / 78,2	66,0 / 34,0	7,2 / 17,1 / 24,4 / 33,7 / 17,7
LCZ696 200 mg bid	4187	63,8 ± 11,52	21,0 / 79,0	66,0 / 34,0	7,4 / 17,0 / 24,5 / 33,3 / 17,8
Enalapril 10 mg bid	4212	63,8 ± 11,26	22,6 / 77,4	66,0 / 34,0	6,9 / 17,1 / 24,3 / 34,0 / 17,6
SAF	8432	63,8 ± 11,39	21,9 / 78,1	66,1 / 33,9	7,1 / 17,3 / 24,3 / 33,6 / 17,6
LCZ696 200 mg bid	4203	63,8 ± 11,53	21,1 / 78,9	66,1 / 33,9	7,4 / 17,3 / 24,4 / 33,2 / 17,7
Enalapril 10 mg bid	4229	63,8 ± 11,25	22,7 / 77,3	66,1 / 33,9	6,9 / 17,3 / 24,2 / 34,0 / 17,5

bid: zweimal täglich (bis in die)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-1

Das Alter der Patienten in der PARADIGM-HF-Studie liegt im Mittel bei 64 Jahren. Es wurden sowohl Männer als auch Frauen in die Studie eingeschlossen, wobei der Frauenanteil bei 21-23 % liegt. Zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten sind Kaukasier. Mehr als die Hälfte der Patienten wurden in Europa rekrutiert, ein Viertel der Patienten in Westeuropa. Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich für keines der demografischen Merkmale ein relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der nachfolgenden Tabelle ist die Verteilung der NYHA-Klassen bei Baseline dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass das NYHA-Einschlusskriterium (NYHA II-IV) bei Visite 1 (Screening) erfüllt sein musste, als Baselinezeitpunkt in Tabelle 4-16 aber die Randomisierungsvisite (Visite 5) dargestellt ist.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: NYHA-Klasse bei Baseline (Visite 5) – PARADIGM-HF

		NYHA-Klasse bei Baseline*			
PARADIGM-HF	**N**	**Klasse I n (%)**	**Klasse II n (%)**	**Klasse III n (%)**	**Klasse IV n (%)**
FAS	8399	389 (4,6)	5919 (70,5)	2018 (24,0)	60 (0,7)
LCZ696 200 mg bid	4187	180 (4,3)	2998 (71,6)	969 (23,1)	33 (0,8)
Enalapril 10 mg bid	4212	209 (5,0)	2921 (69,3)	1049 (24,9)	27 (0,6)
SAF	8432	395 (4,7)	5931 (70,3)	2033 (24,1)	60 (0,7)
LCZ696 200 mg bid	4203	183 (4,4)	3002 (71,4)	978 (23,3)	33(0,8)
Enalapril 10 mg bid	4229	212 (5,0)	2929 (69,3)	1055 (24,9)	27 (0,6)

* Anzahl Patienten mit fehlender NYHA-Klassifizierung im FAS bzw. SAF: 13 (LCZ696: 7 Patienten, Enalapril: 6 Patienten)
bid: zweimal täglich (bis in die)
FAS: Full Analysis Set
N: Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
SAF: Safety Analysis Set
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-3

Bei der Randomisierungsvisite (Visite 5) waren 69-72 % der Patienten der NYHA-Klasse II zuzuordnen, d.h. die Patienten zeigten unter alltäglicher körperlicher Belastung Symptome. Insgesamt wiesen 24-26 % der Patienten eine schwere Symptomatik (NYHA-Klasse III oder IV) auf. Der NYHA-Klasse I wurden bei der Randomisierungsvisite (Visite 5) 4-5 % der Patienten zugeordnet. Insgesamt gab es 30 Patienten (0,36 %), die bei Visite 1 der NYHA-Klasse I zuzuordnen waren bzw. keine Herzinsuffizienz aufwiesen (CSR (26), Tabelle 11-1). Da der Anteil dieser Patienten an der Studienpopulation damit äußerst gering war, wurde keine gesonderte Auswertung unter Ausschluss dieser asymptomatischen Patienten durchgeführt. Bei allen anderen Patienten mit NYHA-Klasse I bei Visite 5 kam es während der Run-in Phase zu einer Verbesserung der Symptomatik mit einem damit einhergehenden Wechsel aus höhergradigen NYHA-Klassen in die NYHA-Klasse I. Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich für die Verteilung der NYHA-Klasse bei Baseline kein relevanter Unterschied zwischen dem LCZ696- und Enalapril-Arm.

Im Anschluss an die Charakterisierung nach NYHA-Klasse finden sich in Tabelle 4-17 Angaben zur renalen und kardiovaskulären Funktion der Patienten.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Renale und kardiovaskuläre Funktion bei Baseline – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Ejektions-fraktion (%) (MW ± SD)**	**eGFR < 60 ml/min/1,73 m² / ≥ 60 ml/min/1,73 m² (%)**	**Systolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**
FAS	8399	29,5 ± 6,22	36,4 / 63,6	121,4 ± 15,32
LCZ696 200 mg bid	4187	29,6 ± 6,15	36,8 / 63,2	121,6 ± 15,20
Enalapril 10 mg bid	4212	29,4 ± 6,29	36,1 / 63,9	121,2 ± 15,43
SAF	8432	29,5 ± 6,22	36,5 / 63,5	121,4 ± 15,32
LCZ696 200 mg bid	4203	29,5 ± 6,15	36,8 / 63,2	121,5 ± 15,21
Enalapril 10 mg bid	4229	29,4 ± 6,29	36,2 / 63,8	121,2 ± 15,44

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-4

Die Ejektionsfraktion der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist mit 29-30 % deutlich reduziert. Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion bzw. chronischem Nierenversagen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) waren in der Studie ausgeschlossen. Es wurden sowohl Patienten mit einer moderaten Funktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) als auch mit milder Funktionseinschränkung oder normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) eingeschlossen. Der Anteil an Patienten mit einer moderat eingeschränkten Nierenfunktion bei Baseline war in beiden Behandlungsarmen mit 36-37 % vergleichbar. 71 % der Patienten wiesen anamnestisch einen Hypertonus auf (Tabelle 4-20). Der systolische Blutdruck aller randomisierten Patienten lag bei Baseline jedoch im normotonen Bereich (systolisch 121-122 mmHg). Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich für die renale und kardiovaskuläre Funktion bei Baseline kein relevanter Unterschied zwischen dem LCZ696- und Enalapril-Arm.

In den nachfolgenden Tabellen ist eine Übersicht der Anamnese der Patienten dargestellt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Anamnese I – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF		**Vorausgegangener/s**		
	N	**MI Ja / Nein (%)**	**Schlaganfall Ja / Nein (%)**	**Vorhofflimmern Nein / Paroxysmal / Permanent (%)**
FAS	8399	43,2 / 56,8	8,6 / 91,4	63,6 / 11,3 / 25,1
LCZ696 200 mg bid	4187	43,4 / 56,6	8,5 / 91,5	64,2 / 10,6 / 25,2
Enalapril 10 mg bid	4212	43,1 / 56,9	8,8 / 91,2	63,0 / 11,9 / 25,1
SAF	8432	43,2 / 56,8	8,6 / 91,4	63,5 / 11,2 / 25,2
LCZ696 200 mg bid	4203	43,4 / 56,6	8,5 / 91,5	64,1 / 10,6 / 25,2
Enalapril 10 mg bid	4229	43,1 / 56,9	8,8 / 91,2	62,9 / 11,8 / 25,2

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MI: Myokardinfarkt
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-5

Bei einem erheblichen Teil der Patienten sind in der Anamnese kardiovaskuläre Akutereignisse dokumentiert. 43 % der Patienten haben einen vorausgegangenen MI erlitten, 9 % einen Schlaganfall. Bei 25 % der Patienten besteht ein permanentes Vorhofflimmern, bei weiteren 11-12 % ein paroxysmales. Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich in der allgemeinen kardiovaskulären Anamnese kein relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Anamnese II – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	N	Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung Ja / Nein (%)	Vortherapie mit ACE-Hemmern Ja / Nein (%)	Vortherapie mit ARB Ja / Nein (%)	Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre (%)
FAS	8399	62,8 / 37,2	77,8 / 22,2	22,5 / 77,5	30,0 / 38,5 / 31,5
LCZ696 200 mg bid	4187	62,3 / 37,7	78,0 / 22,0	22,2 / 77,8	30,5 / 38,7 / 30,8
Enalapril 10 mg bid	4212	63,3 / 36,7	77,5 / 22,5	22,9 / 77,1	29,6 / 38,2 / 32,1
SAF	8432	62,8 / 37,2	77,7 / 22,3	22,6 / 77,4	30,0 / 38,5 / 31,5
LCZ696 200 mg bid	4203	62,3 / 37,7	77,9 / 22,1	22,3 / 77,7	30,5 / 38,8 / 30,7
Enalapril 10 mg bid	4229	63,3 / 36,7	77,5 / 22,5	22,9 / 77,1	29,6 / 38,2 / 32,2

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-2, Tabelle A-1-7

Für 62-63 % der Patienten ist eine vorausgegangene Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz dokumentiert. Protokollgemäß sind die Patienten durchgehend mit einem Blocker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) vorbehandelt (78 % mit einem ACE-Hemmer und 22-23 % mit einem ARB – eine doppelte RAAS-Blockade war vor Studienbeginn nicht grundsätzlich ausgeschlossen). Bei 30-31 % der Patienten liegt die Diagnose der Herzinsuffizienz maximal 1 Jahr, bei 38-39 % 1 bis 5 Jahre und bei 31-32 % mehr als 5 Jahre zurück. Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich in der Herzinsuffizienz-Anamnese kein relevanter Unterschied zwischen dem LCZ696- und dem Enalapril-Arm.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation: Anamnese III - PARADIGM-HF

PARADIGM-HF		**Patienten mit**	
	N	**Diabetes bei Baseline Ja / Nein (%)**	**Hypertonie bei Baseline Ja / Nein (%)**
FAS	8399	34,6 / 65,4	70,7 / 29,3
LCZ696 200 mg bid	4187	34,7 / 65,3	70,9 / 29,1
Enalapril 10 mg bid	4212	34,6 / 65,4	70,5 / 29,5
SAF	8432	34,6 / 65,4	70,7 / 29,3
LCZ696 200 mg bid	4203	34,7 / 65,3	70,8 / 29,2
Enalapril 10 mg bid	4229	34,6 / 65,4	70,6 / 29,4

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-6

Bei knapp 35 % der Patienten ist ein bestehender Diabetes mellitus dokumentiert, wobei 98 % dem Typ II Diabetes zuzuordnen sind (CSR (26), Tabelle 14.1-3.3). Obwohl der durchschnittliche systolische Blutdruck zur Baseline im normotonen Bereich liegt (121-122 mmHg, Tabelle 4-17), weisen knapp 71 % der Patienten eine Hypertonie in der Vorgeschichte auf. Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich in den Komorbiditäten Hypertonie und Diabetes kein relevanter Unterschied zwischen dem LCZ696- und dem Enalapril-Arm.

Eine Übersicht über die Begleittherapie bei Baseline findet sich in der anschließenden Tabelle 4-21.

Tabelle 4-21: Beschreibung der Studientherapie: Begleittherapie bei Baseline – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	N	Betablocker bei Baseline Ja / Nein (%)	MRA bei Baseline Ja / Nein (%)	Diuretika bei Baseline Ja / Nein (%)
FAS	8399	93,4 / 6,6	55,8 / 44,2	80,8 / 19,2
LCZ696 200 mg bid	4187	93,5 / 6,5	54,4 / 45,6	80,7 / 19,3
Enalapril 10 mg bid	4212	93,3 / 6,7	57,1 / 42,9	80,8 / 19,2
SAF	8432	93,4 / 6,6	55,8 / 44,2	80,8 / 19,2
LCZ696 200 mg bid	4203	93,5 / 6,5	54,5 / 45,5	80,8 / 19,2
Enalapril 10 mg bid	4229	93,3 / 6,7	57,2 / 42,8	80,8 / 19,2

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-8

Die Daten zur Begleittherapie der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn zeigen, dass eine leitliniengerechte Begleittherapie der Herzinsuffizienz durchgeführt wurde: 93-94 % der Patienten wurden mit einem Betablocker behandelt. Der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf mit einem der in Deutschland zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Betablocker Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol (ohne Tartratpräparate) oder Nebivolol behandelt wurden, lag bei 90 % (97). 3-4 % der Patienten wurden mit einem Betablocker ohne Herzinsuffizienz-Zulassung in Deutschland behandelt (97). Bei den verbleibenden Patienten (7 %) wurde eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation dokumentiert. 54-57 % der Patienten erhielten einen MRA und 81 % ein Diuretikum. Mit Implementierung von Prüfplan-Amendment 1 wurden die Kriterien für eine Vortherapie mit MRA erweitert: MRA sollten nun für alle Herzinsuffizienz-Patienten in Betracht gezogen werden unter Berücksichtigung von Nierenfunktion, Serumkalium und Verträglichkeit; vorher galt dies nur für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Damit wurde aktuell gewonnene Evidenz aus der EMPHASIS-HF-Studie zu Eplerenon in das Studienprotokoll implementiert (98). Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich in der Begleitbehandlung mit Betablockern, MRA und Diuretikum kein relevanter Unterschied zwischen dem LCZ696- und Enalapril-Arm.

Die Herzinsuffizienz-Therapie während der doppelblinden Behandlungsphase ist in der nachfolgenden Tabelle 4-22 beschrieben.

Tabelle 4-22: Beschreibung der Studientherapie: Herzinsuffizienz-Therapie während der doppelblinden Behandlungsphase – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Mittlere Dosis der Studienmedikation (mg) (MW ± SD)**	**N**	**Dauer der doppelblinden Behandlungsphase (Monate) (MW ± SD)**	**Gabe von Betablockern Ja/Nein (%)**	**Gabe von MRA Ja/Nein (%)**	**Gabe von Diuretika Ja/Nein (%)**
FAS	8394		8399	24,3 ± 11,58	94,9 / 5,1	64,9 / 35,1	87,3 / 12,7
LCZ696 200 mg bid	4184	374,7 ± 62,68	4187	24,7 ± 11,39	95,0 / 5,0	62,9 / 37,1	86,8 / 13,2
Enalapril 10 mg bid	4210	18,9 ± 2,89	4212	23,9 ± 11,75	94,9 / 5,1	66,9 / 33,1	87,8 / 12,2
SAF	8429		8432	24,3 ± 11,59	95,0 / 5,0	65,0 / 35,0	87,3 / 12,7
LCZ696 200 mg bid	4201	374,9 ± 62,43	4203	24,7 ± 11,40	95,0 / 5,0	63,0 / 37,0	86,8 / 13,2
Enalapril 10 mg bid	4228	18,9 ± 2,88	4229	23,9 ± 11,76	94,9 / 5,1	66,9 / 33,1	87,8 / 12,2

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-1-9

Die eingeschlossenen Patienten erhielten auch im Studienverlauf eine leitliniengerechte Begleittherapie der Herzinsuffizienz. In der Studie war eine Betablockertherapie obligat. 95 % der Patienten wurden mit einem Betablocker behandelt. Der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf mit einem der in Deutschland zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Betablocker Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol (ohne Tartratpräparate) oder Nebivolol behandelt wurden, lag bei 92 % (97). 3 % der Patienten wurden mit einem Betablocker ohne Herzinsuffizienz-Zulassung in Deutschland behandelt (97). Bei den verbleibenden Patienten (5 %) lag eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vor. 63-67 % der Patienten erhielten während der doppelblinden Behandlungsphase einen MRA, 87-88 % ein Diuretikum. Sowohl für die FAS- als auch für die SAF-Population zeigt sich in der Begleitbehandlung mit Betablockern, MRA und Diuretika kein relevanter Unterschied zwischen dem LCZ696- und Enalapril-Arm. Insgesamt zeigt sich somit eine sehr gute leitliniengerechte Behandlung der Herzinsuffizienz, die das im deutschen Versorgungsalltag erreichte Maß übertrifft (99). Durchschnittlich wurde im LCZ696-Arm eine mittlere Dosis von 375 mg (94 % der LCZ696-Zieldosis von 400 mg) erreicht, im Enalapril-Arm von 18,9 mg (95 % der Enalapril-Zieldosis von 20 mg).

Zusammenfassend sind keine nennenswerten Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen für das FAS oder für das SAF erkennbar. Weitere Informationen zur Studienpopulation sind in Modul 5 zu finden (26, 82).

Leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen

Im Folgenden wird auf die vom G-BA vorausgesetzte leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen anhand der Beispiele Hypertonie und Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome am Beispiel der kardialen Ödeme eingegangen (23). Die vom G-BA zusätzlich beispielhaft benannten Herzrhythmusstörungen umfassen eine komplexe Gruppe von diversen Krankheitsbildern. Patienten mit Arrhythmien, die die Symptomatik der Herzinsuffizienz dominieren würden, wurden gemäß Studienprotokoll von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, sofern sie nicht vor Eintritt in die Studie adäquat behandelt waren. Von einer weiteren Darstellung der rhythmologischen Krankheitsbilder wird abgesehen.

Grundsätzlich gilt, dass Prüfärzte Komorbiditäten im Rahmen einer klinischen Studie gemäß ihrer ärztlichen Sorgfaltspflicht zu behandeln haben, das schließt die Behandlung nach Leitlinien ein.

Behandlung der Hypertonie in der PARADIGM-HF-Studie

Wie in Tabelle 4-20 dargestellt, weisen ca. 71 % der PARADIGM-HF-Patienten zu Studienbeginn eine Hypertonie in der Vorgeschichte auf. Hypertoniker mit Herzinsuffizienz weisen im Vergleich zu Hypertonikern ohne Herzinsuffizienz medizinische Besonderheiten auf. So kann sich ein zunächst erhöhter systolischer Blutdruck im Laufe der Entwicklung einer systolischen Dysfunktion normalisieren (100). Gemäß Leitlinien sollen bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz solche Antihypertensiva bevorzugt werden, die einen prognostischen Vorteil bei Herzinsuffizienz gezeigt haben, insbesondere RAAS-Blocker, Betablocker und MRA (100). In der PARADIGM-HF-Studie mussten alle Patienten laut Prüfplan mindestens mit einem RAAS-Blocker (ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorblocker) und zusätzlich mit einem Betablocker vorbehandelt sein, sofern keine dokumentierte Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorlag.

Angesichts der erreichten Blutdruckwerte war eine weitere antihypertensive Therapie nicht erforderlich, wie im Folgenden für die Zeitpunkte Baseline, Monat 12 und patientenindividuelles Studienende dargestellt wird.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Blutdruck bei Baseline (Visite 5) für Patienten mit Hypertonie – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Systolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**	**Systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg / > 140 mmHg (%)**	**Diastolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**	**Diastolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg / > 90 mmHg (%)**
FAS	5940	124,2 ± 15,28	88,1 / 11,9	74,9 ± 10,08	95,3 / 4,7
LCZ696 200 mg bid	2969	124,2 ± 15,08	88,2 / 11,8	74,8 ± 10,09	95,4 / 4,6
Enalapril 10 mg bid	2971	124,2 ± 15,49	87,9 / 12,1	75,0 ± 10,08	95,2 / 4,8
SAF	5963	124,2 ± 15,29	88,0 / 12,0	74,9 ± 10,09	95,3 / 4,7
LCZ696 200 mg bid	2976	124,2 ± 15,09	88,2 / 11,8	74,8 ± 10,10	95,3 / 4,7
Enalapril 10 mg bid	2987	124,2 ± 15,49	87,8 / 12,2	75,0 ± 10,07	95,2 / 4,8

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
Quelle: Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-01

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation: Blutdruck nach 12 Monaten (Visite 11) für Patienten mit Hypertonie – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Systolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**	**Systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg / > 140 mmHg (%)**	**Diastolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**	**Diastolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg / > 90 mmHg (%)**
FAS	5438	127,0 ± 17,11	85,1 / 14,9	76,3 ± 10,43	94,5 / 5,5
LCZ696 200 mg bid	2736	125,7 ± 16,69	86,9 / 13,1	75,7 ± 10,41	95,0 / 5,0
Enalapril 10 mg bid	2702	128,3 ± 17,43	83,3 / 16,7	76,9 ± 10,43	94,0 / 6,0
SAF	5451	127,0 ± 17,12	85,1 / 14,9	76,3 ± 10,43	94,5 / 5,5
LCZ696 200 mg bid	2739	125,7 ± 16,68	86,9 / 13,1	75,7 ± 10,41	95,1 / 4,9
Enalapril 10 mg bid	2712	128,3 ± 17,45	83,3 / 16,7	76,9 ± 10,43	94,0 / 6,0

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
Quelle: Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-02

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation: Blutdruck zum Studienende für Patienten mit Hypertonie – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Systolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**	**Systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg / > 140 mmHg (%)**	**Diastolischer Blutdruck (mmHg) (MW ± SD)**	**Diastolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg / > 90 mmHg (%)**
FAS	5940	126,6 ± 16,65	87,9 / 12,1	75,9 ± 10,53	95,6 / 4,4
LCZ696 200 mg bid	2969	125,3 ± 16,48	89,3 / 10,7	75,2 ± 10,57	96,0 / 4,0
Enalapril 10 mg bid	2971	128,0 ± 16,71	86,6 / 13,4	76,6 ± 10,44	95,3 / 4,7
SAF	5963	126,6 ± 16,64	88,0 / 12,0	75,9 ± 10,52	95,6 / 4,4
LCZ696 200 mg bid	2976	125,2 ± 16,46	89,3 / 10,7	75,3 ± 10,56	96,0 / 4,0
Enalapril 10 mg bid	2987	128,0 ± 16,71	86,6 / 13,4	76,7 ± 10,44	95,3 / 4,7

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
Quelle: Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-03

Im Mittel befand sich der systolische Blutdruck der Hypertoniker bei Randomisierung (Visite 5) mit 124 mmHg im normotonen Bereich. Die Mehrzahl der Patienten (88 %) wies systolische Blutdruckwerte im Zielbereich (≤ 140 mmHg) auf. Auch für den diastolischen Blutdruck wurde mit einem Mittelwert von 75 mmHg und 95 % der Patienten im Zielbereich (≤ 90 mmHg) eine gute Blutdruckeinstellung erzielt. Im Studienverlauf kam es unter LCZ696 nicht zu einem wesentlichen Anstieg des systolischen oder diastolischen Blutdrucks (125/75 mmHg am Studienende), wohingegen der Blutdruck unter Enalapril bis zum Studienende leicht auf 128/77 mmHg anstieg. Der Anteil der Enalapril-Patienten im Zielbereich blieb mit 87 % systolisch und 95 % diastolisch zu Studienende aber nahezu unverändert auf hohem Niveau.

Zusammenfassend wurden in der PARADIGM-HF-Studie Hypertoniker mit den Antihypertensiva behandelt, die in Leitlinien empfohlen werden, und sie erreichten überwiegend einen Blutdruck im Normbereich. Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankung Hypertonie kann somit angenommen werden.

Um den Einfluss des Blutdruckunterschieds zwischen LCZ696 und Enalapril im Studienverlauf auf das Auftreten klinischer Ereignisse in der PARADIGM-HF-Studie zu bewerten, wird im Folgenden kurz auf die „paradoxe“ Rolle des Risikofaktors Blutdruck in der Herzinsuffizienz eingegangen.

Zusammenhang zwischen Blutdruck und klinischen Ereignissen in der Herzinsuffizienz

Auch wenn die Hypertonie einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellt, werden viele Herzinsuffizienz-Patienten im Laufe der Zeit mit nachlassender Ventrikelfunktion normo- oder sogar hypoton (100). Zum prognostischen Nutzen einer Blutdrucksenkung bei Herzinsuffizienz liegen keine Daten aus Endpunktstudien vor, da Herzinsuffizienz in Hypertoniestudien häufig ein Ausschlusskriterium darstellt (100). Mit sinkendem Blutdruck besteht das Risiko einer Minderperfusion wichtiger Organe und damit einhergehend die Verschlechterung der Prognose von Herzinsuffizienzpatienten. Im Einklang damit war in einer Metaanalyse von knapp 40.000 Herzinsuffizienzpatienten aus 30 individuellen Studien ein um 10 mmHg **höherer systolischer Blutdruck** in einem Bereich von 110 bis 150 mmHg mit einem um 12 % **reduzierten Mortalitätsrisiko** assoziiert (101). Eine Analyse von 6.792 Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter Ejektionsfraktion aus der DIG-Studie (mehrheitlich NYHA I und II, mittlerer Blutdruck 126/75 mmHg) zeigte eine negative Korrelation sowohl von systolischem als auch diastolischem Blutdruck mit klinischen Ereignissen: je niedriger der Blutdruck, desto höher das Risiko, in der Folge zu versterben oder herzinsuffizienzbedingt hospitalisiert zu werden (102). Zudem treten bei niedrigerem Bludruck häufiger Verträglichkeitsprobleme auf. So wiesen in der OVERTURE-Studie Patienten mit einem systolischen Eingangsblutdruck von < 110 mmHg ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Hypotonie und eingeschränkte Nierenfunktion auf wie Patienten mit einem systolischen Eingangsblutdruck ≥ 140 mmHg (103). Alles in allem deutet die verfügbare Evidenz also darauf hin, dass eine weitere Blutdrucksenkung für Patienten mit Herzinsuffizenz und anamnestischer Hypertonie mit Blutdruck im Normbereich von Nachteil ist. Die später beschriebene klinische Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) ist somit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf die stärkere Blutdrucksenkung durch LCZ696 zurückzuführen.

Behandlung des Diabetes mellitus in der PARADIGM-HF-Studie

34-35 % der Patienten in PARADIGM-HF wiesen zu Studienbeginn einen Diabetes mellitus auf (82), darunter etwa 98 % einen Typ II-Diabetes (CSR (26), Tabelle 14.1-3.3). Gemäß der Leitlinien und Empfehlung der Fachgesellschaften sollten für Diabetespatienten individuelle Therapieziele vereinbart werden, unter anderem in Abhängigkeit von Patientenpräferenz, Komorbidität, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, sozialen und kulturellen Faktoren und der Abwägung zwischen erwartetem Nutzen und Schaden einzelner Interventionen (104, 105). Im Allgemeinen wird ein Zielkorridor des glykämischen Markers HbA1c von 6,5 – 7,5 % angestrebt. Bei älteren Patienten sollte eher ein Zielkorridor von 7 – 8 % angestrebt werden, jeweils unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren (104). Therapeutische Optionen umfassen stufenweise Lebensstilmodifikationen wie körperliche Bewegung oder Ernährungsumstellung, orale Antidiabetika, parenterale Inkretinmimetika und Insulin (104).

Etwa 75 % der Diabetiker in der PARADIGM-HF-Studie gaben an, eine Diät einzuhalten (CSR (26), Tabelle 14.1-3.3). Die antidiabetische Medikation und die erreichten HbA1c-Werte der Diabetespatienten in PARADIGM-HF sind in den folgenden drei Tabellen 4-26, 4-27 und 4-28 dargestellt.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation: Patienten mit Diabetes bei Baseline (Visite 5) – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Antidiabetische Medikation[1] Ja / Nein (%)**	**Insulintherapie Ja / Nein (%)**	**Nicht-Insulintherapie[2] Ja / Nein (%)**	**HbA1c (MW ± SD)**	**HbA1c < 6,5 % / 6,5 % bis 7,5 % / > 7,5 % (%)**
FAS	2907	74,5 / 25,5	24,7 / 75,3	60,9 / 39,1	7,7 ± 1,73	24,8 / 34,6 / 40,6
LCZ696 200 mg bid	1451	73,9 / 26,1	23,6 / 76,4	60,8 / 39,2	7,7 ± 1,75	25,1 / 35,1 / 39,9
Enalapril 10 mg bid	1456	75,0 / 25,0	25,8 / 74,2	61,0 / 39,0	7,7 ± 1,72	24,5 / 34,2 / 41,4
SAF	2921	74,6 / 25,4	24,7 / 75,3	61,0 / 39,0	7,7 ± 1,73	24,7 / 34,7 / 40,5
LCZ696 200 mg bid	1458	74,0 / 26,0	23,7 / 76,3	60,9 / 39,1	7,6 ± 1,75	25,1 / 35,2 / 39,7
Enalapril 10 mg bid	1463	75,1 / 24,9	25,7 / 74,3	61,1 / 38,9	7,7 ± 1,72	24,4 / 34,3 / 41,3

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

1:Antidiabetische Medikation: alle antidiabetischen Medikamente (oral und parenteral)

2:Nicht-Insulintherapie: orale Antidiabetika + parenterale Präparate außer Insulin

Quelle: Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-04

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation: Patienten mit Diabetes (Monat 12) – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	**N**	**Antidiabetische Medikation[1] Ja / Nein (%)**	**Insulintherapie Ja / Nein (%)**	**Nicht-Insulintherapie[2] Ja / Nein (%)**	**HbA1c (MW ± SD)**	**HbA1c < 6,5 % / 6,5 % bis 7,5 % / > 7,5 % (%)**
FAS	2642	75,9 / 24,1	26,3 / 73,7	61,8 / 38,2	7,4 ± 1,73	32,4 / 33,7 / 33,9
LCZ696 200 mg bid	1328	74,9 / 25,1	24,9 / 75,1	61,4 / 38,6	7,3 ± 1,71	35,2 / 35,2 / 29,6
Enalapril 10 mg bid	1314	76,8 / 23,2	27,8 / 72,2	62,2 / 37,8	7,5 ± 1,74	29,5 / 32,3 / 38,2
SAF	2649	75,9 / 24,1	26,3 / 73,7	61,8 / 38,2	7,4 ± 1,73	32,4 / 33,7 / 33,9
LCZ696 200 mg bid	1331	75,0 / 25,0	24,9 / 75,1	61,5 / 38,5	7,3 ± 1,71	35,3 / 35,2 / 29,5
Enalapril 10 mg bid	1318	76,9 / 23,1	27,8 / 72,2	62,2 / 37,8	7,5 ± 1,74	29,5 / 32,2 / 38,3

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

1:Antidiabetische Medikation: alle antidiabetischen Medikamente (oral und parenteral)

2:Nicht-Insulintherapie: orale Antidiabetika + parenterale Präparate außer Insulin

Quelle: Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-05

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation: Patienten mit Diabetes (Studienende) – PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	N	Antidiabetische Medikation[1] Ja / Nein (%)	Insulintherapie Ja / Nein (%)	Nicht-Insulintherapie[2] Ja / Nein (%)	HbA1c (MW ± SD)	HbA1c < 6,5 % / 6,5 % bis 7,5 % / > 7,5 % (%)
FAS	2907	72,5 / 27,5	28,1 / 71,9	57,1 / 42,9	7,3 ± 1,74	37,7 / 28,6 / 33,8
LCZ696 200 mg bid	1451	71,8 / 28,2	26,2 / 73,8	57,7 / 42,3	7,2 ± 1,72	40,5 / 29,0 / 30,5
Enalapril 10 mg bid	1456	73,3 / 26,7	29,9 / 70,1	56,6 / 43,4	7,4 ± 1,75	34,8 / 28,1 / 37,0
SAF	2921	72,6 / 27,4	28,0 / 72,0	57,3 / 42,7	7,3 ± 1,73	37,7 / 28,6 / 33,6
LCZ696 200 mg bid	1458	71,8 / 28,2	26,1 / 73,9	57,8 / 42,2	7,2 ± 1,72	40,6 / 29,0 / 30,4
Enalapril 10 mg bid	1463	73,5 / 26,5	29,9 / 70,1	56,9 / 43,1	7,4 ± 1,74	34,8 / 28,3 / 36,9

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
MW: Mittelwert
N: Anzahl Patienten in der Analyse
SAF: Safety Analysis Set
SD: Standard Deviation (Standardabweichung)
1:Antidiabetische Medikation: alle antidiabetischen Medikamente (oral und parenteral)
2:Nicht-Insulintherapie: orale Antidiabetika + parenterale Präparate außer Insulin
Quelle: Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-06

Bei Randomisierung erhielten 74-75 % der Diabetiker eine antihyperglykämische Medikation. 61 % der Patienten bekamen eine Nicht-Insulin-Therapie, d.h. orale Antidiabetika oder parenterale Inkretinmimetika, und 24-26 % eine Insulintherapie. Dabei wurde im Mittel ein HbA1c-Wert von 7,6-7,7 % erreicht. 40-41 % der Patienten wiesen einen HbA1c-Wert über 7,5 % auf, bei 24-25 % der Patienten lag der Wert unter 6,5 %. Auch wenn die Streuung um den Mittelwert weit ist und noch ein relevanter Anteil der Patienten außerhalb des von der NVL geforderten Zielkorridors liegt, so entspricht diese in der PARADIGM-HF-Studie erreichte Diabetes-Einstellung der im Versorgungsalltag beobachteten (106, 107). Der glykämische Status verbesserte sich im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen moderat, wobei die Senkung des HbA1c-Werts in der LCZ696-Gruppe deutlicher ausfiel. Nach 12 Monaten lag der HbA1c im Enalapril-Arm im Mittel bei 7,5 %, im LCZ696-Arm bei 7,3 %. Bei Studienende war eine weitere Abnahme auf 7,4 % (Enalapril) bzw. 7,2 % (LCZ696) festzustellen. Parallel dazu nahm der Anteil von Patienten mit HbA1c über 7,5 % ab, der von Patienten mit HbA1c unter 6,5 % zu. Der Anteil an Patienten mit antidiabetischer Therapie war im Studienverlauf in etwa konstant (75-77 % zu Monat 12 und 72-74 % zu Stundienende). Während der Anteil an Insulinpatienten im Studienverlauf etwas zunahm (auf 26-30 % zu Studienende), sank der Anteil der mit oralen Antidiabetika oder parenteralen Inkretinmimetika behandelten Patienten leicht auf 57-58 % zu Studienende. Um zu überprüfen, inwieweit dieser Abfall zum patientenindividuellen Studienende darauf zurückzuführen ist, dass verstorbene Patienten am Todestag keine Medikation mehr einnahmen, wurde die Analyse zusätzlich nur für

alle überlebenden Patienten durchgeführt. Hier wird für orale Antidiabetika und parenterale Inkretinmimetika dieselbe Einnahmehäufigkeit wie zu Monat 12 beobachtet (61-62 %) (97). Somit scheint der beobachtete leichte Rückgang der Nicht-Insulintherapie zu Studienende durch die verstorbenen Patienten bedingt zu sein.

Insgesamt erreichten die Diabetiker in der PARADIGM-HF-Studie im Studienverlauf durch Lebensstilanpassung und pharmakologische Therapie im Mittel einen HbA1c-Wert im Zielbereich. Entsprechend patientenindividueller Gegebenheiten sowie der Tatsache, dass es sich nicht um eine auf das Erreichen bestimmter HbA1c-Werte fokussierte Diabetesstudie handelte, war die Streuung hierbei breit. Zusammenfassend kann von einer leitliniengerechten Behandlung der Grunderkrankung Diabetes ausgegangen werden.

Behandlung kardialer Ödeme

Kardiale Ödeme werden gemäß Leitlinien mit Diuretika behandelt (20). Gemäß Prüfplan, Abschnitt 6.5.7, war die Gabe und individuelle Titrierung von Diuretika dem Prüfarzt während der ganzen Studie nach eigenem Ermessen möglich. Entsprechend dieser Vorgabe und der symptomatischen Population erhielten 87-88 % der Patienten im Studienverlauf ein Diuretikum (siehe Tabelle 4-22). Von einer leitliniengerechten Behandlung kardialer Ödeme kann somit ausgegangen werden.

Wie beispielhaft für Hypertonie, Diabetes mellitus und kardiale Ödeme gezeigt, war in der PARADIGM-HF-Studie eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome gegeben.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Im Rahmen der systematischen Studienrecherche wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert, die sich gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung eignet. Es handelt sich dabei um die pivotale Zulassungsstudie PARADIGM-HF (CLCZ696B2314), eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril, jeweils in Kombination mit einem Betablocker.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion (≤ 40 %). Die Patienten sollten über mindestens 4 Wochen eine stabile, leitlinienkonforme Herzinsuffizienz-Therapie

erhalten haben. Für eine ausführlichere Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten in der PARADIGM-HF-Studie wird auf Anhang 4-E verwiesen.

Der Studienablauf der PARADIGM-HF-Studie gliederte sich in zwei Phasen. Nach dem Screening begann die Studie mit der Run-in Phase, gefolgt von der doppelblinden Behandlungsphase:

Run-in Phase (5-10 Wochen):

Alle nach dem Screening eingeschlossen 10.521 Patienten durchliefen zunächst eine Run-in Phase, bestehend aus einem mindestens zweiwöchigen Enalapril-Run-in Abschnitt, gefolgt von einem drei- bis sechswöchigen LCZ696-Run-in Abschnitt. Die Patienten mussten währenddessen ihre Behandlung mit einem Betablocker in stabiler Dosis fortsetzen, sofern keine Kontraindikation vorlag.

Ziel des Enalapril-Run-in Abschnitts war die Evaluierung der Verträglichkeit der Zieldosis von Enalapril (zweimal täglich 10 mg). Es sollte dadurch sichergestellt werden, dass die Patienten die Zieldosis von Enalapril vertrugen und einnehmen konnten. Weiterhin sollte gewährleistet werden, dass LCZ696 in der PARADIGM-HF-Studie mit einer evidenzbasierten mortalitätssenkenden Enalapril-Dosis verglichen wird (7, 108). Hierzu sollte entsprechend einer Empfehlung der FDA im Enalapril-Arm eine mittlere Tagesdosis von mindestens 16,6 mg erreicht werden, was der mittleren Dosis in der pivotalen Enalaprilstudie SOLVD-T entspricht (CSR (26), Kapitel 9.2.2).Während des Enalapril-Run-in Abschnitts erhielt jeder Patient über zwei Wochen zweimal täglich 10 mg Enalapril. Patienten, die zuvor mit niedrigerer ACE-Hemmer-Dosis bzw. mit ARB behandelt wurden, durften zunächst mit einer Dosis von zweimal täglich 5 mg über ein bis zwei Wochen behandelt werden, wenn zu befürchten war, dass ansonsten eine Unverträglichkeit (Hypotension, renale Dysfunktion, Hyperkaliämie) auftreten könnte. Erst im Anschluss daran wurde die Zieldosis von zweimal täglich 10 mg Enalapril verabreicht.

Patienten, die in der Run-in Phase die Zieldosis von zweimal täglich 10 mg Enalapril nicht tolerierten, schieden aus der Studie aus und wurden nicht randomisiert.

Ziel des darauffolgenden LCZ696-Run-in Abschnitts war es, analog zum Enalapril-Run-in, im LCZ696-Arm eine ausreichende Zahl an Patienten auf Zieldosis zu gewährleisten. Während des LCZ696-Run-in Abschnitts erhielt jeder Patient für ein bis zwei Wochen LCZ696 in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg, gefolgt von einer Gabe von zweimal täglich 200 mg für weitere zwei bis vier Wochen. Im Median erhielten Patienten im Run-in Abschnitt die Startdosis von 100 mg LCZ696 für 13 Tage und lagen somit im in der Fachinformation genannten Zeitfenster. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosierung nach Maßgabe des Prüfarztes vorübergehend reduziert werden. Um einen Patienten randomisieren zu können, musste LCZ696 in der Zieldosierung von zweimal täglich 200 mg über mindestens zwei Wochen toleriert werden. Der Patientenfluss in der Run-in Phase einschließlich der Zahl der aus-

geschiedenen Patienten und der Gründe für ihr Ausscheiden ist in Anhang 4-E dargestellt (Abbildung 60).

Parallel zur Einnahme der Studienmedikation wurde in der Run-in Phase die jeweilige leitlinienkonforme, für den Patienten individuell optimierte Herzinsuffizienz-Therapie fortgesetzt. ACE-Hemmer und ARB wurden dabei entsprechend durch Enalapril bzw. LCZ696 ersetzt. Die Run-in Phase erfolgte einfach-verblindet, d. h. der Patient hatte keine Kenntnis über den aktuell gegebenen Wirkstoff.

Zur Reduktion des Risikos von Angioödemen durch eine simultane ACE- und Neprilysin (NEP)-Hemmung (siehe auch Modul 2, Kapitel 2.1.2) folgte jeweils nach dem Enalapril- und nach dem LCZ696-Run-in Abschnitt eine 36-stündige Auswaschphase.

Von den 10.521 erfolgreich gescreenten Patienten erfüllten 2.084 (19,8 %) die Kriterien für ein Ausscheiden in der Run-in Phase. Sechs von diesen Patienten wurden irrtümlicherweise dennoch randomisiert (erhielten aber nie Studienmedikation), wohingegen ein Patient trotz erfolgreichem Run-in aus unbekannten Gründen nicht randomisiert wurde. Insgesamt wurden somit 8.442 Patienten randomisiert. Ein Ausschluss aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Run-in Phase erfolgte bei 1.142 Patienten (10,9 %). Obwohl die Gesamtheit ausgeschlossener Patienten im Enalapril- und im LCZ696-Abschnitt der Run-in Phase ein ähnliches Ausmaß aufweist (10,5 % der exponierten Patienten unter Enalapril und 10,4 % der exponierten Patienten unter LCZ696), sollte beachtet werden, dass die Run-in Phase nicht auf einen direkten Vergleich des Verträglichkeitsprofils beider Substanzen ausgelegt war (sequentielles Durchlaufen beider Abschnitte, unterschiedliche Expositionszeit pro Abschnitt) (CSR (26)). Eine weitergehende Betrachtung dieses Aspekts findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.15.

Doppelblinde Behandlungsphase:

Alle Patienten, die erfolgreich die Run-in Phase durchlaufen hatten, wurden vor Beginn der doppelblinden Behandlungsphase in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme LCZ696 zweimal täglich 200 mg oder zweimal täglich Enalapril 10 mg randomisiert. Die Behandlung mit Betablockern in stabiler Dosis wurde fortgesetzt.

Das Studienende war ereignisabhängig: Die Studie endete spätestens nach der positiven Adjudizierung von 2.410 Ereignissen des primären Zielparameters (kardiovaskulärer Tod oder erste Herzinsuffizienz-Hospitalisierung). Des Weiteren waren drei Zwischenanalysen mit der Möglichkeit der vorzeitigen Beendigung aufgrund eines frühzeitigen Überlegenheitsnachweises oder fehlender Überlegenheit (Futility) a priori geplant. Diese Zwischenanalysen fanden statt, nachdem jeweils etwa ein Drittel, die Hälfte und zwei Drittel des geplanten Beobachtungszeitraums vergangen waren (am 11. März 2013, 31. August 2013 und 28. März 2014). Der mittlere Beobachtungszeitraum ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (CSR (26), Tabelle 14.1-2.1). Die Beobachtungsdauer beträgt maximal 51 Monate, im Median 27 Monate und mindestens 14 Monate.

Bei Unverträglichkeit konnte die Dosierung der Studienmedikation nach Maßgabe des Prüfarztes reduziert bzw. temporär unterbrochen werden. Als niedrigere Dosierungsstufen standen zweimal täglich 100 mg bzw. 50 mg LCZ696 sowie zweimal täglich 5 mg bzw. 2,5 mg Enalapril zur Verfügung (CSR (26), Appendix 16.1.1, Tabelle 6-2). In beiden Studienarmen erreichte der Anteil an Patienten in den drei jeweils möglichen Dosisstufen vergleichbare Größenordnungen (CSR (26), Tabelle 12-4).

Die Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft abgebrochen hatten, wurden weiterbeobachtet und im Ermessen des Prüfarztes und gemäß der gültigen nationalen Leitlinien weiterbehandelt (CSR (26), Appendix 16.1.1, 1. Protokoll und Protokoll Amendments, Tabelle 1-1, klinisches Studienprotokoll v01, Abschnitte 6.5.5 und 6.5.8).

Es erfolgte zudem eine leitliniengerechte Begleittherapie der Herzinsuffizienz und deren Symptomatik (z. B. kardiale Ödeme), die eine Therapie mit MRA und Diuretika beinhaltete (CSR (26), Appendix 16.1.1, 1. Protokoll und Protokoll Amendments, Tabelle 1-1, klinisches Studienprotokoll v01, Abschnitt 6.5.7). Die bisherige individuelle Medikation des Patienten mit einem RAAS-Hemmer (ACE-Hemmer oder ARB) wurde durch die Studienmedikation ersetzt. Eine adäquate Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen und deren Begleitsymptomen erfolgte standardmäßig (siehe oben „Leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen“).

Die Studienmedikation in der PARADIGM-HF-Studie wurde im Einklang mit der jeweiligen deutschen Fachinformation angewendet:

- Gemäß der Fachinformation von LCZ696 besteht die Erhaltungsdosis aus einer zweimal täglichen, oralen Gabe von 200 mg LCZ696 (22). Als initiale Dosis wird für Patienten, die mit RAAS-Blocker vorbehandelt wurden, zunächst eine zweimal tägliche Gabe von 100 mg LCZ696 empfohlen. Dieses Vorgehen entspricht den Verabreichungsmodalitäten von LCZ696 in der PARADIGM-HF-Studie. Dabei ist zu beachten, dass die in der Fachinformation angegebenen Wirkstärken von 24/26 mg, 49/51 mg und 97/103 mg den Dosierungen von 50 mg, 100 mg und 200 mg im klinischen Studienprogramm entsprechen.

  Die Fachinformation von LCZ696 sieht zudem die Möglichkeit einer niedrigeren Einstiegsdosis von 50 mg LCZ696 zweimal täglich für mit RAAS-Blockern vorbehandelte Patienten vor, die

  - einen Blutdruck zwischen 100 und 110 mmHg

    oder

  - eine eGFR zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m^2

aufweisen (22). Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Prüfärzte nach Kenntnis der heute gültigen Fachinformation im Einzelfall Patienten mit erniedrigtem Blutdruck und/ oder erniedrigter eGFR mit der Einstiegsdosis von 50 mg LCZ696 zweimal täglich behandelt hätten. Daher findet sich in Modul 5 eine Ergebnisdarstellung für das maximal konservativ definierte Patientenkollektiv, das nur die Patienten mit eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 und SBP ≥ 110 mmHg umfasst (109-113).

- Gemäß der Fachinformation von Enalapril beträgt die übliche Erhaltungsdosis für Herzinsuffizienz-Patienten 20 mg täglich. Diese Dosis kann als Einzeldosis gegeben oder auf zwei Tagesdosen verteilt werden. Als Anfangsdosis für nicht vorbehandelte Patienten wird gemäß der Fachinformation eine tägliche Gabe von 2,5 mg empfohlen, welche über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen schrittweise auf die Erhaltungsdosis von 20 mg titriert werden soll. Gemäß der Fachinformation wird die mögliche Maximaldosis von 40 mg pro Tag auf zwei Gaben verteilt (114). Die Wahl der in der PARADIGM-HF-Studie gewählten Maximaldosis wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert. In der PARADIGM-HF-Studie handelt es sich um eine Patientenpopulation, die bereits mit einem ACE-Hemmer oder ARB vorbehandelt sein musste und zwar in einer Tagesdosis von mindestens 10 mg Enalapril oder einer Äquivalenzdosis eines anderen ACE-Hemmers bzw. eines ARB. Aufbauend auf dieser Vorbehandlung wurden die Patienten in der Run-in Phase der PARADIGM-HF-Studie auf zweimal täglich 10 mg Enalapril hochtitriert. Dies bildet das Vorgehen im klinischen Alltag bei Dosissteigerung der bestehenden Therapie bzw. bei Therapiewechsel ab. Für Patienten, die mit einer niedrigeren ACE-Hemmer-Dosis oder mit einem ARB vorbehandelt wurden, konnte der Prüfarzt die niedrigere Dosis von zweimal täglich 5 mg Enalapril wählen. Die Fachinformation führt ferner aus, dass insbesondere zum Beginn der Therapie Blutdruck und Nierenfunktion überwacht werden sollten. Dieses war durch das Studienprotokoll gewährleistet, da sowohl die Erhebung der Vitalzeichen als auch eine entsprechende Labordiagnostik bei den Visiten durchgeführt wurde (CSR (26), Appendix 16.1.1, Abschnitt 7). Dadurch wurde für die Patienten der Enalapril-Behandlungsgruppe die Konformität der Enalapril-Verabreichung mit der Fachinformation sichergestellt.

Begründung der Enalapril-Zieldosis

Entsprechend der Fachinformation für Enalapril beträgt die übliche Erhaltungsdosis 20 mg pro Tag (114). Die in der Studie eingesetzte Dosierung entspricht damit der regelhaft empfohlenen Dosierung entsprechend der Fachinformation.

Die Wahl von Enalapril und dessen Dosierung wurden von der EMA bestätigt (1).

Grundlage der Fachinformation ist die vorliegende Evidenz aus den entsprechenden Studien, die im Folgenden im Detail betrachtet werden soll. Diese Studien wurden ebenfalls bei der

Entscheidung zur Auswahl der Enalapril-Dosis im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie herangezogen.

Die Enalapril-Zieldosis von zweimal täglich 10 mg wurde ausgewählt, da mit dieser Vorgabe in der pivotalen SOLVD-Treatment Studie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV eine mittlere Dosierung von 16,6 mg pro Tag erreicht und damit eine Mortalitätssenkung gegenüber Placebo nachgewiesen wurde (7). Zusätzlich wurde diese Zieldosis in weiteren Herzinsuffizienz-Studien als wirksam hinsichtlich harter Endpunkte bestätigt, wie z. B. SOLVD-Prevention (108) oder V-HeFT II (115).

Lediglich eine frühe kleine Studie mit n = 253 Patienten im NYHA-Stadium IV wählte 2x20 mg Enalapril täglich als Zieldosis (116). Da diese hohe Dosis in der Studie auf Grund von Unverträglichkeiten nur von 28 der 127 (22,0 %) Patienten erreicht wurde - die mittlere erreichte Dosis lag bei 18,4 mg pro Tag - wurde im weiteren Verlauf des Enalapril-Studienprogramms nur noch eine Zieldosis von 2x10 mg pro Tag eingesetzt.

Somit wurden von den insgesamt 3.523 Patienten, die im Rahmen des CONSENSUS- und SOLVD-Studienprogramms Enalapril erhielten, nur 28 Patienten mit 2x20 mg behandelt. Auch in anderen Studien wurde eine Zieldosis von 20 mg Enalapril pro Tag angestrebt (103, 117, 118). Die mittlere erreichte Dosis für Enalapril war dabei in allen Studien geringer als in der PARADIGM-HF-Studie (siehe Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Übersicht zur Enalapril-Dosis in verschiedenen randomisierten Endpunktstudien zur Herzinsuffizienz

Studie (Jahr)	**Patientenzahl im Enalapril-Arm**	**Zieldosis in mg**	**Mittlere erreichte Dosis in mg bei Patienten, die Studienmedikation einnahmen**
CONSENSUS (1987) (116)	127	20 bid	18,4*
SOLVD-T (1991) (7)	1.285	10 bid	16,6
SOLVD-P (1992) (108)	2.111	10 bid	16,7
V-HeFT II (1991) (115)	403	10 bid	15,0
OVERTURE (2002) (103)	2.884	10 bid	17,7
CARMEN (2004) (117)	190 E 191 E+C	10 bid 10 bid	16,8 14,9
CIBIS-III (2005) (118)	505 E-B 505 B-E	10 bid	18,6 17,1
PARADIGM-HF (2014) (25, 92)	4.212	10 bid	18,9

bid: zweimal täglich (bis in die)
B-E: Behandlungssequenz Bisoprolol → Enalapril
E: Enalapril-Arm
E-B: Behandlungssequenz Enalapril → Bisoprolol
E+C: Enalapril plus Carvedilol
mg: Milligramm

* 28 Patienten wurden mit einer Dosis von 40 mg Enalapril pro Tag behandelt

Von allen hier dargestellen Studien wurde in der PARDIGM-HF mit 18,9 mg die höchste mittlere Enalapril-Dosierung erreicht, wodurch die angestrebte, evidenzgesicherte Dosis sogar übertroffen wurde. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für Enalapril eine Dosis-Nebenwirkungsbeziehung besteht: mit steigender Dosierung steigt die Zahl der Nebenwirkungen an (119). Einer theoretisch denkbaren, aber nicht evidenzbasierten Steigerung der Wirkung durch den Einsatz einer höheren Dosierung steht also eine zu erwartende Steigerung der Nebenwirkungen entgegen (119). Eine weitere Steigerung der Enalapril-Zieldosis über die in dieser Studie und allen Zulassungsstudien verwendete Dosis von 10 mg zweimal täglich hinaus hätte das Nebenwirkungsprofil von Enapril also voraussichtlich verschlechtert und zu mehr Studienabbrüchen in der Enalaprilgruppe geführt.

Auch bei einer täglichen Zieldosis von 10 mg zweimal täglich gelingt es bei einem Teil der Patienten nicht, diese erfolgreich aufzutitrieren: So wurde in der SOLVD-T Studie die Zieldosis von zweimal täglich 10 mg Enalapril nur von 49 % der Patienten erreicht. Daten des ESC Heart Failure Long-Term Registers zeigen, dass 46 % der ambulanten Patienten mit chroni-

scher Herzinsuffizienz eine mittlere Tagesdosis von nur 10 mg Enalapril einnehmen, obwohl die Prüfärzte eine Tagesdosis von 20 mg als Zieldosierung ansahen (120).

Um die Behandlung bzw. Dosierung mit Enalapril im deutschen Versorgungskontext bewerten zu können, wurden zwei weitere Ansätze gewählt. Zum einen wurde die im Folgenden beschriebene Analyse basierend auf drei deutschen Registern durchgeführt (99). Diese Analyse bietet den Vorteil, dass eine spezifische Dokumentation der Enalapril-Dosis vorliegt. Auch wenn die Zahl der Patienten in diesem Fall bereits umfangreich ist, wurde im zweiten Ansatz eine Analyse mit der Forschungsdatenbank des Health Risk Instituts durchgeführt und im Folgenden beschrieben. Diese beinhaltet eine deutlich größere Zahl von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und liefert damit eine gute Abschätzung für die Gesamtheit der GKV-Versicherten in Deutschland (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Allerdings konnte die tägliche Dosierung hier nur aufgrund der Verordnungen geschätzt werden und unterliegt damit einer größeren Unsicherheit.

Analyse von Registerdaten aus Deutschland

Das Institut für Herzinfarktforschung hat die ihm vorliegenden Registerdaten des EVITA-HF Registers aus den Jahren 2009-2013, des HeLuMa Registers aus den Jahren 1994-2000 und 2001-2008 und einer Studie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz aus den Jahren 2004-2006 ausgewertet. Details zu den Registern und Patienten sind im Analysereport dargestellt (99).

Bei der INH-Studie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer Dekompensation einer Linksherzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion hospitalisiert wurden. Zu 315 Patienten lagen hier entsprechende Daten für die Analyse vor (99).

Beim HeLuMa Register wurden Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion beobachtet, die in der Universitätsklinik Heidelberg oder dem Klinikum Ludwigshafen ambulant weiterbehandelt wurden, nachdem sie dort wegen ihrer Herzinsuffizienz initial hospitalisiert worden waren. Hier lagen zu 1.849 Patienten entsprechende Daten vor (99).

Auch im EVITA-HF Register wurden Patienten, die eine Linksherzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion aufwiesen, bei einer Hospitalisierung eingeschlossen. Aus diesem Register lagen entsprechende Medikationsdaten zur Analyse von 2.493 Patienten vor (99).

In der Studie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz betrug der Anteil der Patienten mit einer täglichen Enalapril-Dosis > 20 mg 5,1 %. Im HeLuMa Register waren es 3,3 % und im EVITA-HF Register 8,2 % (99). Damit zeigt die Analyse, dass nur eine kleine Minderheit der Patienten im deutschen Versorgungskontext mit einer Enalapril-Dosis behandelt wird, die über 20 mg pro Tag liegt. Zu beachten ist ferner, dass es sich bei allen drei Quellen um Patienten handelt, bei denen als Einschlusskriterium eine Hospitalisierung aufgrund der Herzin-

suffizienz vorliegen musste. Es kann daher angenommen werden, dass deren Optimierung der medikamentösen Einstellung aufgrund der Hospitalisierungen im besonderen Fokus stand und damit tendenziell höher sein könnte als in der Gesamtpopulation der Herzinsuffizienz-Patienten in Deutschland. Basierend auf diesen Daten läßt sich schlussfolgern, dass die Therapie der überwiegenden Mehrheit der Patienten im deutschen Versorgungsalltag mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 20 mg Enalapril pro Tag oder weniger erfolgt.

Analyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Health Risk Instituts

Um abzuschätzen, wie hoch die durchschnittliche Tagesdosis für Enalapril bei Patienten mit Herzinsuffizienz im deutschen Versorgungskontext ist, wurde die bereits in Modul 3 beschriebene Forschungsdatenbank des Health Risk Instituts herangezogen. Mithilfe der Datenbank wurde die verordnete Tagesdosis von Enalapril bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland ermittelt. Als Analysepopulation diente die Patientenpopulation, die für die Analysen der Prävalenz aufgegriffen worden war (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Die Kriterien wurden entsprechend beibehalten.

Da bei Beginn der Enalapril-Therapie eine Titration erfolgt und im mittelfristigen Verlauf noch Dosisanpassungen erfolgen können, wurden nur prävalente Patienten betrachtet. Bei diesen ist davon auszugehen, dass sich ihre Enalapril-Dosierung auf einem stabilen Niveau befindet. Die inzidenten Patienten wurden entsprechend nicht berücksichtigt. Alle Verordnungen von Enalapril (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC) Code: C09AA02) bei diesen Patienten im Jahr 2013 wurden herangezogen. Kombinationsprodukte z. B. mit Hydrochlorothiazid wurden im Rahmen dieser Analyse nicht berücksichtigt, da diese nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind (121).

Die verordnete Tagesdosis wurde mithilfe der Pharmazentralnummern abgeschätzt. Diese erlauben eine Information über die Packungsgröße, die abgegeben wurde (Defined Daily Dose (DDD) pro Packung). Basierend auf diesen Informationen wurde berechnet, wieviel Wirkstoff den Patienten im Jahr 2013 verordnet wurde. Zur Berechnung der verordneten Tagesdosis diente die Summe der Wirkstoffmenge von der ersten bis zur vorletzten Verordnung als Zähler, die Zahl der Tage zwischen der ersten und der letzten Verordnung als Nenner.

In der Stichprobe lagen Daten zu 2.645 Patienten mit den ICD-10 GM Kodierungen I50.12, I50.13 und I50.14, die entsprechend mit Enalapril behandelt wurden, vor (122). Es ist davon auszugehen, dass der jeweilige Verordnungszeitpunkt für Enalapril nicht idealtypisch war, d. h. die Folgeverordnung nicht unbedingt jeweils an dem Tag, an dem die letzte Dosis der Packung eingenommen wurde, ausgestellt wurde. Dies ergibt sich durch die Spanne der verordneten Tagesdosierungen von 0,7 – 181,8 mg pro Tag. Faktoren, die zu einer möglichen Überschätzung führen, sind z. B. Verordnungen auf Reserve, beispielsweise vor dem Urlaub, Tablettenverlust und mögliche Doppelverordnungen durch unterschiedliche Facharztgruppen. Ein wichtiger Faktor, der zu einer Unterschätzung der täglichen Dosis beiträgt, ist die Thera-

pietreue der Patienten. Ausgelassene Einnahmen der Tabletten führen dazu, dass die Folgeverordnung erst später erfolgt.

Für die Betrachtungen wird daher der Median herangezogen werden, bei dem Ausreißer bei den Werten kaum ins Gewicht fallen. Berücksichtigt man die 8.992 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (ICD-10 GM Kodierungen: I50.1, I50.11, I50.12, I50.13, I50.14, I50.19, I50.9, I50.0, I50.00, I50.01, I11.0, I13.0, I13.2), so ist der Median vergleichbar mit dem der kleineren Stichprobe (122). Dies unterstreicht die Robustheit der Analyse. In Tabelle 4-30 wird die Enalapril-Dosis pro Tag in der Studienpopulation der PARADIGM-HF-Studie (CSR (26), Tabelle 12-5) im Vergleich zu den Ergebnissen aus dem Versorgungsalltag dargestellt.

Tabelle 4-30: Enalapril-Dosis pro Tag im Versorgungsalltag und in der PARADIGM-HF-Studie

	N	Enalapril-Dosis in mg (Median)
Forschungsdatenbank Health Risk Institut		
Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV*	2.645	12,2
Patienten mit einer Herzinsuffizienz**	8.992	11,6
PARADIGM-HF		
alle überlebenden Patienten, die Studienmedikation einnahmen; Enalapril-Dosis pro Tag in der Studienpopulation bei der letzten Visite während der doppelblinden Behandlungsphase	2.803	20,0

* ICD-10 GM Kodierungen I50.12, I50.13 und I50.14

** ICD-10 GM Kodierungen: I50.1, I50.11, I50.12, I50.13, I50.14, I50.19, I50.9, I50.0, I50.00, I50.01, I11.0, I13.0, I13.2

N: Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
SAF: Safety Analysis Set

Quellen: (26, 122)

Mit der in der PARADIGM-HF-Studie erreichten medianen Tagesdosis von 20 mg wurde nicht nur die angestrebte evidenzgesicherte Tagesdosis von Enalapril erreicht, sondern diese liegt auch über der medianen Enalapril-Tagesdosis im deutschen Versorgungsalltag.

Gesamtfazit zur Enalapril-Dosis

Die übliche Erhaltungsdosis entsprechend der Fachinformation beträgt 20 mg Enalapril täglich. Die Evidenz aus Mortalitätsstudien für die in der Fachinformation genannte maximale Tagesdosis von 40 mg Enalapril beruht auf nur sehr kleinen Patientenzahlen. Für die Zieldosierung von 20 mg pro Tag liegt umfassende Evidenz aus klinischen Studien und aus dem Versorgungsalltag vor. In der PARADIGM-HF-Studie wurde bei einer Zieldosis von 20 mg pro Tag mit einer erreichten mittleren Tagesdosis von fast 19 mg ein Wert erreicht, der über

den erreichten Tagesdosen der oben genannten Mortalitätsstudien zu Enalapril liegt. Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, sowohl aus Registern als auch Abschätzungen aus Verordnungsdaten, untermauern, dass die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg pro Tag angewandt wird und Tagesdosierungen über 20 mg regelhaft nicht angestrebt und erreicht werden. Damit ist die Wahl der Enalapril-Dosis in der PARADIGM-HF-Studie sowohl aus Sicht der zugelassenen Dosierung in der Fachinformation als auch des deutschen Versorgungskontextes angemessen.

Definition der Analyse-Sets

Die Studie endete vorzeitig zum Zeitpunkt der 3. geplanten Zwischenanalyse mit dem Nachweis der Überlegenheit von LCZ696. Der Datenschnitt für die Wirksamkeitsanalysen war der 31. März 2014, d. h. bis zu diesem Zeitpunkt wurden Ereignisse systematisch adjudiziert und in die Wirksamkeitsanalyse aufgenommen. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zur letzten Studienvisite des letzten Patienten (21. Mai 2014), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage danach erhoben. Die unterschiedlichen Datenschnitt-Zeitpunkte für die Analyse der Wirksamkeit und die Analyse der unerwünschten Ereignisse sowie das Heranziehen der FAS- bzw. SAF-Population erklären in der Konsequenz auch die leichten Unterschiede in der Anzahl der Todesfälle zwischen Analyse der Wirksamkeit (FAS) und der unerwünschten Ereignisse (SAF), ohne dass sich etwas am grundsätzlichen Vorteil von LCZ696 ändert (siehe Abbildung 61).

Alle Studienanalysen zur Wirksamkeit erfolgten auf der Basis des FAS. Das FAS enthält alle randomisierten Patienten mit der Ausnahme von sechs irrtümlicherweise randomisierten Patienten. Dies sind Patienten, die am Ende der Run-in Phase randomisiert wurden, obwohl sie gemäß Prüfplan in der Run-in Phase hätten ausscheiden müssen, die doppelblinde Behandlungsphase aber nicht begonnen haben. Des Weiteren wurden während der Studie Patienten aus vier Studienzentren, die aufgrund von schwerwiegenden Good Clinical Practice (GCP)-Verletzungen geschlossen werden mussten, aus dem FAS ausgeschlossen. Dies betraf insgesamt 37 Patienten, 18 aus dem LCZ696-Arm und 19 aus dem Enalapril-Arm.

Für Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurde das SAF herangezogen. Das SAF beinhaltet alle randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Behandlungsphase mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben. Dies schließt auch die oben genannten Patienten ein, die irrtümlich randomisiert wurden bzw. aus Studienzentren stammen, die wegen GCP-Verletzungen geschlossen wurden, sofern sie mindestens einmal während der doppelblinden Phase Studienmedikation erhalten haben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie im Abschnitt 3.2.3 des Moduls 3 dargestellt, ist die symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ein Erkrankungsbild, welches vor allem Patienten

im höheren Lebensalter betrifft. Männer und Frauen sind gleichermaßen davon betroffen. Die Behandlung erfolgt in Deutschland entsprechend der relevanten Leitlinien (NVL- und DGK/ESC-Leitlinien) mit unterschiedlichen Therapieoptionen (siehe Abschnitt 3.2.2 des Moduls 3) (3, 20, 27). Dies beinhaltet vor allem die Basistherapie mit einem ACE-Hemmer oder, bei Unverträglichkeit / Kontraindikationen, mit einem ARB sowie einem Betablocker. Weitere Optionen wie Diuretika und MRA ergänzen diese Therapie.

Die in der PARADIGM-HF-Studie angewandte medikamentöse Therapie entspricht den für Deutschland relevanten Leitlinien (3, 20, 27): Als Basistherapie erhielten die Patienten den ACE-Hemmer Enalapril oder das Prüfpräparat LCZ696. Eine Begleittherapie mit Betablockern war zwingend vorgesehen, wenn nicht Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen dagegen sprachen. Die Gabe von Diuretika oder MRA und / oder weiteren Therapieoptionen, die als Komponenten in den Leitlinien vorgesehenen sind, war patientenindividuell in der Studie ebenso möglich.

In die PARADIGM-HF-Studie wurden sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen. Die große Patientenzahl erlaubt es, die Studienergebnisse auf jüngere und ältere Patienten bzw. Patienten beiderlei Geschlechts zu übertragen.

Darüber hinaus wird im Folgenden die PARADIGM-HF-Studie mit verschiedenen Studien aus dem deutschen Versorgungskontext verglichen, die Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion untersuchten. Im EVITA-HF Register wurden Patienten mit Herzinsuffizienz, die im Zeitraum 2009-2011 hospitalisiert wurden, über ein Jahr hinweg beobachtet (41). In der INH-Studie wurden Patienten, die im Zeitraum 2004-2007 hospitalisiert wurden, entweder einer Standardbehandlung oder einer telemedizinischen Intervention randomisiert zugeordnet. Die Beobachtungszeit betrug 6 Monate (123). Die europäische Gesellschaft für Kardiologie hat im Rahmen des „ESC-HF Pilot“ in zwölf europäischen Ländern im Zeitraum 2009-2010 Herzinsuffizienzpatienten sowohl aus dem ambulanten als auch dem stationären Bereich über ein Jahr hinweg beobachtet (9). Deutschland ist hier der Region „West“ zugeordnet worden (41). Verschiedene Parameter aus diesen Studien / Analysen sind in der Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Patientencharakteristika in der PARADIGM-HF-Studie im Vergleich zu Herzinsuffizienzregistern

	PARADIGM-HF-Studie[1]	**EVITA-HF**[2]	**INH-Studie Usual Care Arm**[3]	**ESC-HF Pilot**[4] (Patienten aus der Region West: Österreich, Frankreich, Deutschland, Niederlande**)**	
Patientenzahl	8.399	1.853	363	218	337
Durchschnittliches Alter (Jahre)	64	70	69	71	63
Versorgungskontext	Ambulante Patienten mit chronischer Herz-insuffizienz	Aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisierte Patienten	Aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisierte Pati-enten	Aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisierte Patienten	Ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Anteil weiblicher Pati-enten in %	22	24	29	38	31
Ejektionsfraktion in %	30	30	30	40	34
Anteil mit Patienten in NYHA Klasse I/II/III/IV in %	4,6 / 70,5 / 24,0 / 0,7	8,2 / 28,7 / 44,8 / 18,3	2 / 58 /36 / 4	n.v.	n.v.

n.v.: nicht vorhanden

NYHA: New York Heart Association

Quellen:

[1] Modul 4: Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-20

[2] (41)

[3] (123)

[4] (124)

Sowohl in Bezug auf Alter, Anteil weiblicher Patienten und Ejektionsfraktion bewegen sich die Mittelwerte der PARADIGM-HF-Studie im Rahmen der Registerdaten. Für die Patienten pro NYHA-Klasse zeigt sich dabei eine größere Spannbreite der Werte. Diese lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten z. T. im Rahmen einer Krankenhauseinweisung erfasst wurden und z. T. ambulant. Dies hat beispielsweise Konsequenzen bei der erhobenen NYHA-Klassifizierung. Eine Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz zieht per Definition eine höhere NYHA-Klassifizierung nach sich. Dies beobachtet man beim EVITA-HF Register im Gegensatz zur INH-Studie. Bei ersterem wurde die NYHA-Klasse in der akuten Aufnahmesituation erhoben, bei letzterer nach Stabilisierung bei Entlassung. Zum anderen steigt die Zahl der Krankenhausaufenthalte mit höherem Lebensalter an, so dass umgekehrt auch Patienten in krankenhausbasierten Registern älter sind als ambulante Patienten.

Die einzige identifizierte Datenquelle zu Krankenkassendaten, die Erhebung der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) (125), ist in diesem Kontext nicht aussagefähig, da sie keine Daten der in diesem Abschnitt untersuchten Kategorien liefert.

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Faktoren lassen sich die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie in der Gesamtschau auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PARADIGM-HF	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die verdeckte Gruppenzuteilung erfolgten mittels eines zentralisierten Randomisierungssystems (Interactive Voice Response System, IVRS). Die Patienten und die behandelnden Personen hatten während der doppelblinden Phase keine Kenntnis über die erhaltene Intervention, waren also verblindet. Zudem wurde eine sogenannte Double-Dummy-Technik angewandt, d. h. alle Patienten erhielten zusätzlich zu der jeweiligen Studienmedikation ein von der jeweils anderen Studienmedikation nicht zu unterscheidendes Placebo-Präparat. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen könnten. Insgesamt lässt sich deshalb das Verzerrungspotential der PARADIGM-HF-Studie auf Studienebene als niedrig einstufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**		**Morbidität**									**Gesundheits-bezogene Lebens-qualität**			**Verträg-lichkeit**		**Kombi-nierte End-punkte**	
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Gesamthospitalisierung	Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Nicht-tödlicher MI	Nicht tödlicher Schlaganfall	Koronare Revaskularisierung	Nicht-tödlicher Herzstillstand	Neuauftreten von Vorhofflimmern	Terminale Niereninsuffizienz	Veränderung der NYHA-Klasse	EQ-5D	PGA	KCCQ	Unerwünschte Ereignisse	Relevante UE gemäß RMP	Primärer Endpunkt *	CCA
PARADIGM-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* Primärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

CCA: Clinical Composite Assessment
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Score
MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment
RMP: Risk Management Plan
UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Alle in der Studie auftretenden Todesfälle wurden vom Prüfarzt erhoben und von einem klinischen Endpunktkomitee beurteilt. Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit der Todesfälle: Anzahl der verstorbenen Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase. • Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes: Zeit zwischen Randomisierung und Versterben. Zensierungen erfolgen bei Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder zum Stichtag des Studienendes (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	Ja	ja	Ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtmortalität durch den Prüfarzt erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde a priori definiert (siehe Tabelle 4-34). Das unabhängige Endpunktkomitee adjudizierte die Todesursache (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine

sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtmortalität als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD des Endpunkts Gesamtmortalität beschrieben. Zudem wurde eine Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes durchgeführt, deren Ergebnisse in numerischer und grafischer Form dargestellt werden (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl verstorbener Patienten - n (%)	711 (16,98)	835 (19,82)	0,83 [0,74; 0,92] < 0,001	0,86 [0,78; 0,94] < 0,001	-2,84 [-4,50; -1,19] < 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-1-1

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril sowohl für das OR, das RR als auch die RD (jeweils $p< 0,001$). Insgesamt sind im LCZ696-Arm 711 (16,98 %) Patienten und im Enalapril-Arm 835 (19,82 %) Patienten verstorben. LCZ696 zeigt sich mit einem RR von 0,86 [95 %- KI: 0,78; 0,94] statistisch signifikant überlegen gegenüber Enalapril. Das Sterberisiko ist folglich um 14 % geringer für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,84 [0,76; 0,93]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [39,3; n.b.]	36,9 [35,4; 39,5]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-1-2

Auch in der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril ($p< 0,001$). Das HR beträgt 0,84 [95 %-KI: 0,76; 0,93] zugunsten von LCZ696, die Sterberate der mit LCZ696 behandelten Patienten ist demnach um 16 % geringer im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

In der nachfolgenden Abbildung 3 ist der Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes dargestellt.

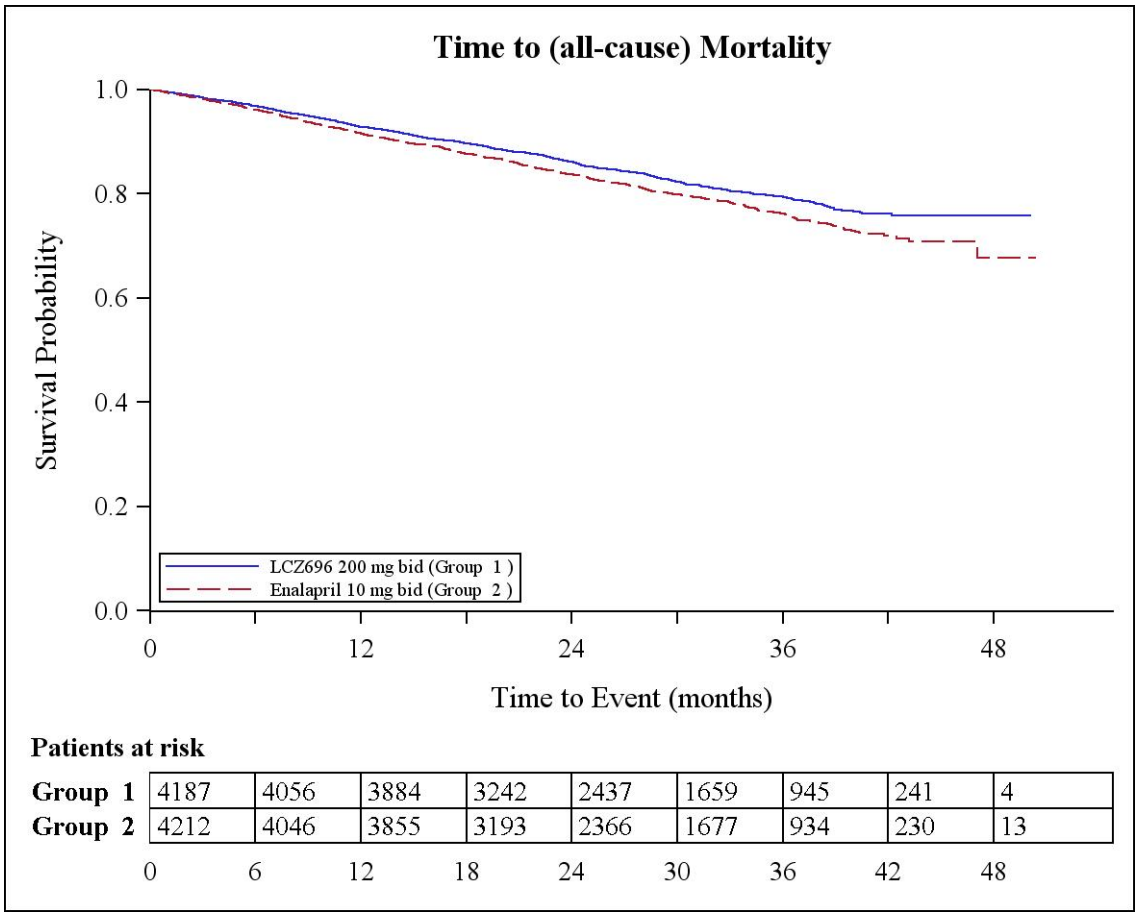


Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril über den gesamten zeitlichen Verlauf, wodurch das Vorliegen eines proportionalen Hazards angenommen werden kann. Dabei ist bereits nach einer kurzen Beobachtungsdauer ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar, welcher im Zeitverlauf an Ausprägung zunimmt. Aus einer aktuellen Publikation, in der das Langzeitüberleben unter LCZ696 gegenüber Enalapril für die PARADIGM-HF-Population mittels Modellierungen ermittelt wurde, ergibt sich eine geschätzte altersabhängige Zunahme der Lebenserwartung von ein bis zwei Jahren unter LCZ696 im Vergleich zu Enalapril (127, 128).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass LCZ696 die Gesamtmortalität der Patienten im Vergleich zu Enalapril statistisch signifikant verringert. Die in dieser Studie beobachtete Effektgröße der Mortalitätssenkung gegenüber Enalapril zusätzlich zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz ist vergleichbar zu der, die Enalapril selbst gegenüber Placebo gezeigt hat (7, 108). Dies ist umso bemerkenswerter, da in der PARADIGM-HF-Studie eine deutlich stärkere mortalitätssenkende Begleittherapie mit Betablockern und MRA erfolgte als in der pivotalen Enalaprilstudie SOLVD-T, es in der PARADIGM-HF also schwerer war, einen zusätzlichen Therapieeffekt zu erzielen (91). Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizi-

enz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 50 % - (8) ist diese Überlegenheit von hoher Patientenrelevanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie umfasst der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität die Ereignisse tödlicher MI, Pumpversagen, plötzlicher Tod, vermuteter plötzlicher Tod, vermuteter kardiovaskulärer Tod, tödlicher Schlaganfall, tödliche Lungenembolie oder Versterben infolge von medizinischen kardiovaskulären Prozeduren. Ebenfalls der kardiovaskulären Mortalität zugeordnet werden Todesfälle, die eine spezifische kardiovaskuläre Ursache aufweisen, jedoch keinem der obigen Ereignisse zugeordnet werden können. Die einzelnen Ereignisse konkretisieren sich weiter wie folgt: Ein tödlicher MI liegt dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: • Versterben innerhalb von 14 Tagen nach dokumentiertem MI ohne Anhaltspunkte für eine andere Todesursache. Patienten, die aufgrund eines MI behandelt wurden und aufgrund einer Komplikation des MIs verstarben (plötzlicher Tod, Pumpversagen, kardiogener Schock) werden als MI-assoziierter Todesfall klassifiziert. • Nachweis eines kürzlich aufgetretenen MI in der Autopsie mit fehlenden Anhaltspunkten für das Vorliegen einer anderen Todesursache. • Plötzliches Versterben unter Umständen, die einen MI suggerieren, jedoch nicht die strikten MI-Kriterien erfüllen. Solche Umstände schließen akute ischämische Symptome in Verbindung mit einem der folgenden Kriterien ein: • Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen, die auf eine akute Herzschädigung hinweisen • Erhöhte kardiale Marker • Andere Hinweise auf eine neue ventrikuläre Wandbewegungsstörung (z. B. in der Echokardiographie, Ventrikulographie oder Szintigraphie) Ein Pumpversagen liegt vor bei: • Versterben im Rahmen einer klinischen Verschlechterung von Symptomen oder Zeichen der Herzinsuffizienz mit fehlenden Anhaltspunkten für eine andere Todesursache, • Versterben als Komplikation einer Implantation ventrikulärer Unterstützungssysteme, einer Herztransplantation oder anderer chirurgischer Verfahren zur primären Behandlung einer refraktären Herzinsuffizienz, • Versterben nach einer Hospiz-Einweisung aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz. Im Falle einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz aufgrund eines MI sollte dieser dann als primäre Todesursache gelistet werden, wenn er innerhalb von 14 Tagen vor dem Versterben auftrat. Ein plötzlicher Tod liegt vor, wenn ein ansonsten stabiler Patient unerwartet verstirbt und das letzte Mal vor höchstens 24 Stunden lebend gesehen wurde. Unter einem vermuteten plötzlichen Tod versteht man hingegen, wenn ein ansonsten stabiler Patient unerwartet verstirbt, die Todesumstände einen plötzlichen Tod suggerieren und der Patient das letzte Mal vor mehr als 24 Stunden lebend gesehen wurde. Ein vermuteter kardiovaskulärer Tod liegt vor, wenn eine kardiovaskuläre Ursache für das Versterben wahrscheinlich ist, die klinischen Daten jedoch nicht ausreichen, um eine spezifischere Todesursache zu identifizieren. Ein tödlicher Schlaganfall ist definiert als das Versterben infolge eines dokumentierten Schlaganfalls, ungeachtet ob ischämisch, primär oder sekundär hämorrhagisch. Eine tödliche Lungenembolie liegt dann vor, wenn der Patient in direkter Folge einer

Studie	Operationalisierung
	dokumentierten Lungenembolie verstirbt. "Versterben infolge von medizinischen kardiovaskulären Prozeduren" bezeichnet einen Todesfall, der innerhalb von 14 Tagen nach einer medizinischen kardiovaskulären Prozedur auftritt. Ein kardiovaskulärer Tod liegt auch vor, wenn eine spezifische andere kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert wurde. Im Rahmen der Studie wurde jedes Ereignis, das potenziell die Kriterien eines kardiovaskulären Todesfalls erfüllte, vom Prüfarzt erhoben und zur abschließenden Beurteilung einem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt. Dieses überprüfte anhand obiger Kriterien das Vorliegen eines kardiovaskulären Todesfalls (126). Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle: Anzahl der Patienten mit kardiovaskulärem Tod während der doppelblinden Behandlungsphase in dem jeweiligen Behandlungsarm. • Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod. Zensierungen erfolgen im Falle von nicht-kardiovaskulären Todesfällen zum Todesdatum bzw. zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder zum Stichtag des Studienendes (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PARADIGM-HF-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-38) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität beschrieben. Ferner wurde eine Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes durchgeführt, deren Ergebnisse in numerischer und grafischer Form dargestellt werden (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod n (%)	558 (13,33)	693 (16,45)	0,78 [0,69; 0,88] < 0,001	0,81 [0,73; 0,90] < 0,001	-3,13 [-4,65; -1,61] < 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-1-3

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die drei Effektschätzer OR, RR und RD (jeweils p< 0,001). Im LCZ696-Arm verstarben insgesamt 558 (13,33 %) Patienten aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen, im Enalapril-Arm 693 (16,45 %) Patienten. Das RR beträgt 0,81 [95 %-KI: 0,73; 0,90], d. h. das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten, auf-

grund von kardiovaskulären Ereignissen zu versterben, ist um 19 % geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,80 [0,71; 0,89]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	47,1 [42,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-1-4

Die Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes zeigt, ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD, eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril (p< 0,001). Das HR beträgt 0,80 [95 %-KI: 0,71; 0,89] zugunsten von LCZ696. Folglich weisen die mit LCZ696 behandelten Patienten eine um 20 % geringere Sterberate aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten auf.

Abschließend ist der Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes dargestellt.

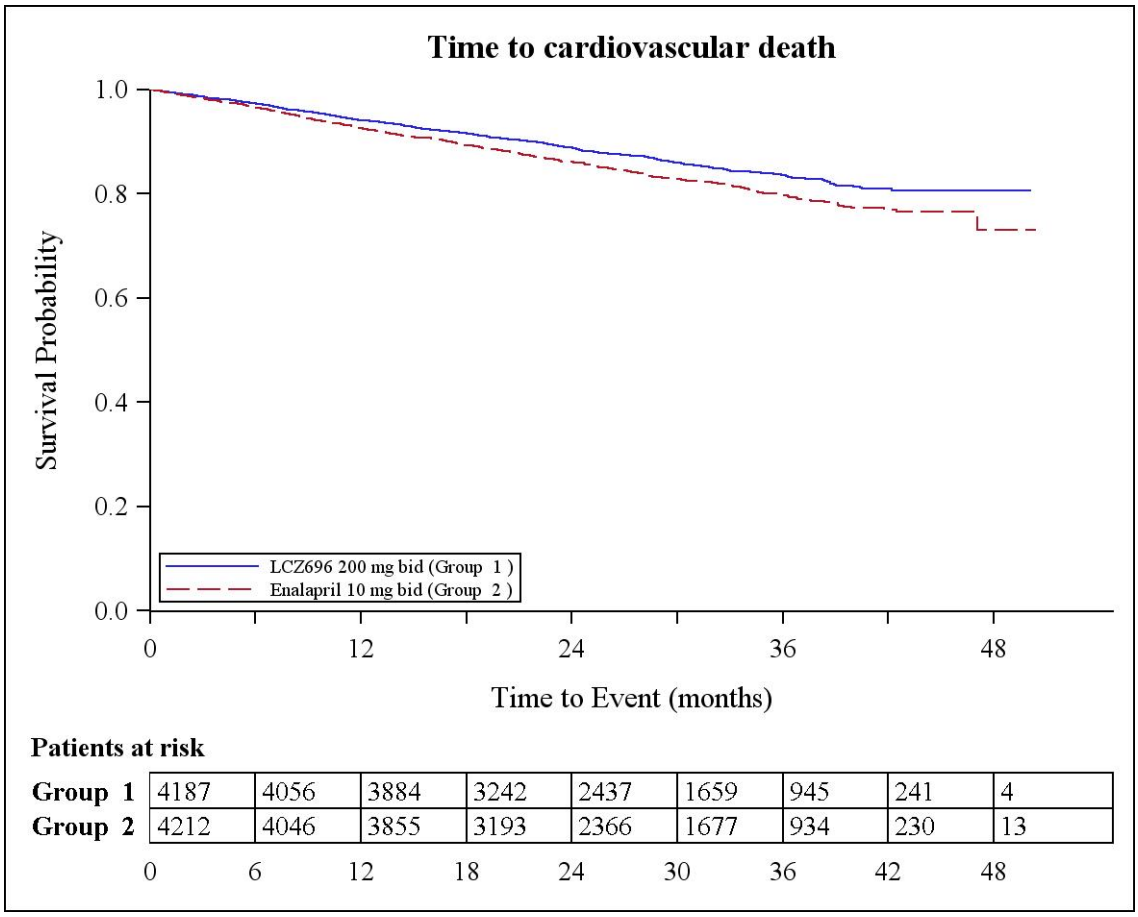


Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril über den gesamten zeitlichen Verlauf, wodurch das Vorliegen eines proportionalen Hazards angenommen werden kann. Dabei ist bereits nach einer kurzen Beobachtungsdauer ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar, welcher im Zeitverlauf an Ausprägung zunimmt.

Hier nicht dargestellt ist die weitere adjudizierte Aufschlüsselung der kardiovaskulären Todesarten (siehe Tabelle 4-38), für die auf den klinischen Studienbericht bzw. die Primärpublikation verwiesen wird (26, 43). Die beiden häufigsten kardiovaskulären Todesarten, plötzlicher Herztod und Pumpversagen, traten unter LCZ696 seltener auf als unter Enalapril (plötzlicher Herztod 6.0 % vs. 7.4 %; p=0,008; Pumpversagen 3,5 % vs. 4,4 %; p=0,034) (43).

Insgesamt zeigt sich, dass LCZ696 die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten im Vergleich zu Enalapril verringert. Dieser Effekt ist nicht nur statistisch signifikant, sondern, ähnlich wie der Effekt auf die Gesamtmortalität, hochgradig klinisch relevant (siehe 4.3.1.3.1.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Gesamthospitalisierung – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in der Studie durch den Prüfarzt erhoben. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit der Hospitalisierungen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung: Dauer zwischen Randomisierung und erster Hospitalisierung. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. bei Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder zum Stichtag des Studienendes (31. März 2014). • Jährliche Hospitalisierungsrate: Durchschnittliche Anzahl der Hospitalisierungen aller Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase bezogen auf ein Jahr.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde verblindet durch den Prüfarzt erhoben. Der Endpunkt wurde a priori definiert (siehe Tabelle 4-42). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folg-

lich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamthospitalisierung als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zunächst werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt Gesamthospitalisierung sowie die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR). Ergänzend dazu werden anschließend die jährlichen Hospitalisierungsraten präsentiert.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung- n (%)	1660 (39,65)	1827 (43,38)	0,85 [0,78; 0,93] < 0,001	0,91 [0,87; 0,96] < 0,001	-3,73 [-5,84; -1,62] < 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-1-1

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril sowohl für das OR, das RR als auch die RD (jeweils p< 0,001). Insgesamt wurden im LCZ696-Arm 1.660 (39,65 %) Patienten und im Enalapril-Arm 1.827 (43,38 %) Patienten hospitalisiert. Das RR für mindestens eine Hospitalisierung beträgt 0,91 [95 %-KI: 0,87; 0,96] zugunsten von LCZ696, d. h. das Risiko für mindestens eine Hospitalisierung ist um 9 % geringer für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,88 [0,82; 0,94]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	13,0 [12,0; 13,9]	11,1 [10,4; 12,0]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	40,0 [38,0; 43,6]	34,6 [31,6; 37,0]		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-1-2

Die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril ($p< 0,001$). Das HR beträgt 0,88 [95 %-KI: 0,82; 0,94] zugunsten von LCZ696, die Ereignisrate ist folglich um 12 % geringer für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

Anschließend ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung dargestellt.

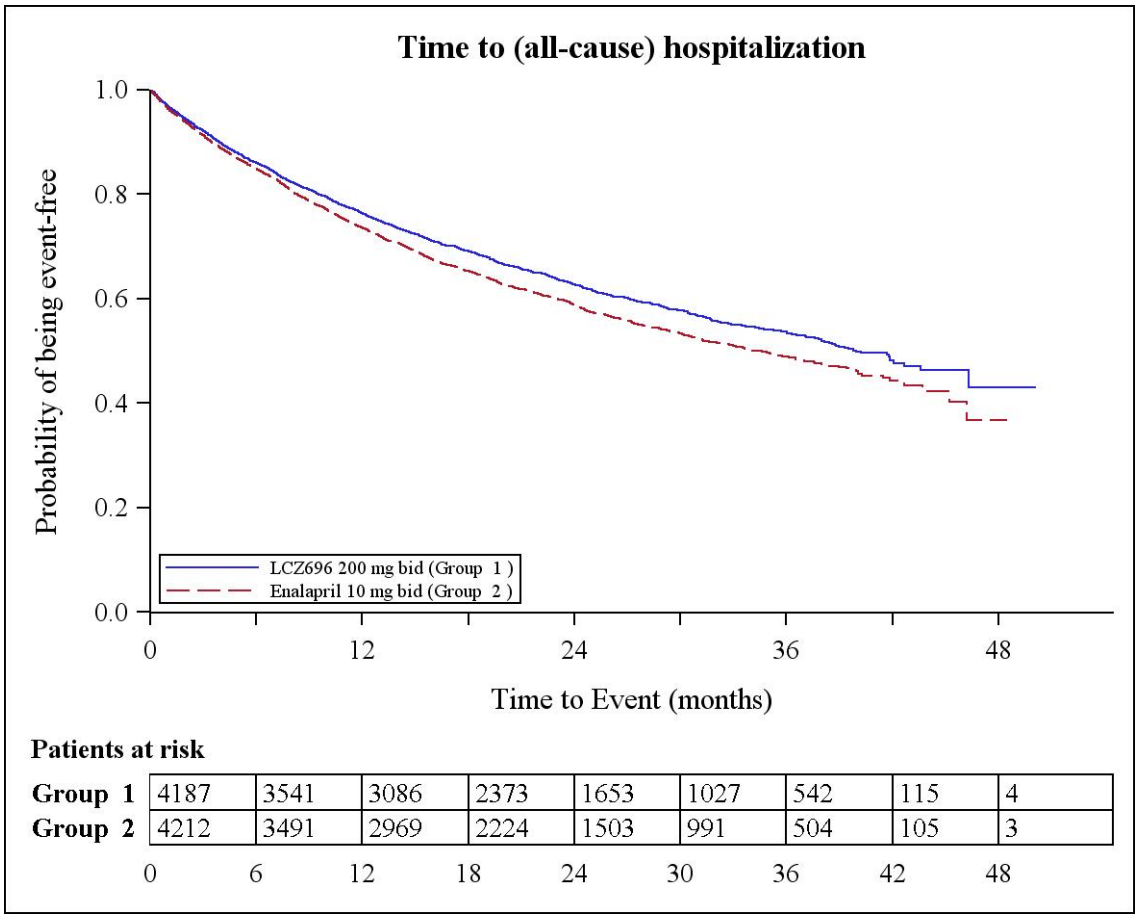


Abbildung 5: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril über den gesamten zeitlichen Verlauf, wodurch das Vorliegen eines proportionalen Hazards angenommen werden kann. Dabei ist bereits nach einer kurzen Beobachtungsdauer ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar, welcher im Zeitverlauf an Ausprägung zunimmt.

Im Folgenden sind die jährlichen Hospitalisierungsraten für den Endpunkt Gesamthospitalisierung abgebildet.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,42 [0,39; 0,44]	0,50 [0,47; 0,53]	0,84 [0,78; 0,91]	< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region* und *log(Zeit in der Studie)* als Offset-Variable
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-1-5

Bei Betrachtung der jährlichen Gesamt-Hospitalisierungsrate zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril (p< 0,001). Die jährliche Gesamt-Hospitalisierungsrate beträgt für LCZ696 0,42 [95 %-KI: 0,39; 0,44] und für Enalapril 0,50 [95 %-KI: 0,47; 0,53], was einem Ratenverhältnis von 0,84 [95 %-KI: 0,78; 0,91] entspricht. Folglich ist die jährliche Hospitalisierungsrate im LCZ696-Arm im Vergleich zum Enalapril-Arm um 16 % geringer.

Die jährliche Hospitalisierungsrate liefert eine zusätzliche Aussagequalität: Im Gegensatz zu den zuvor berichteten Analyseergebnissen handelt es sich hier nicht um die Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, sondern um die Erfassung aller Hospitalisierungen als durchschnittliche Anzahl pro Patient und Jahr. Die für LCZ696 gezeigte Überlegenheit ist von direkter Relevanz für den Patienten, da jede einzelne Hospitalisierung sowohl eine relevante Unterbrechung seines normalen Lebens darstellt als auch mit erhöhten gesundheitlichen Risiken einhergeht (53).

Zur Übertragbarkeit der in der PARADIGM-HF-Studie beobachteten Effekte zum Endpunkt Gesamthospitalisierung auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden, ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Hospitalisierungen jeglicher Ursache aufweisen im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten. Die im Verlauf einer Herzinsuffizienz wiederholt auftretenden Hospitalisierungsereignisse beeinträchtigen den Patienten sowohl aufgrund der Verschlechterung seiner Symptome als auch aufgrund des Krankenhausaufenthalts per se, da dadurch die Teilhabe am alltäglichen Leben sowie die Lebensqualität eingeschränkt sind. Vor diesem Hintergrund ist die deutliche Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich Hospitalisierungen von hoher klinischer Relevanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie ist eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung definiert als Vorstellung eines Patienten in einer akutmedizinischen Einrichtung aufgrund einer behandlungsbedürftigen Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung über Nacht (mindestens bis zum darauffolgenden Kalendertag). Ein Verschlechterung der Herzinsuffizienz liegt dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt: • Verschlechterung der Atemnot • Verschlechterung der Atemnot im Liegen (Orthopnoe) • Paroxysmale nächtliche Atemnot • Zunehmende Erschöpfung oder Abnahme der Belastungstoleranz • Zunahme von Ödemen oder Anasarka Zusätzlich müssen mindestens zwei der folgenden Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen: • Rasche Gewichtszunahme • Lungenödem oder Rasselgeräusche • Erhöhter Jugularvenendruck • Radiologische Zeichen einer Herzinsuffizienz • Periphere Ödeme • Zunehmende Bauchauftreibung oder Aszites • Auftreten eines dritten Herztons (Galopprhythmus) • Hepatojugulärer Reflux • Anstieg des natriuretischen Peptid Typ B (Brain natriuretic peptide, BNP) oder NT-proBNP Ebenfalls muss mindestens eines der folgenden Behandlungscharakteristika im Rahmen einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung erfüllt sein: • Behandlung mit i.v. Diuretika, • Behandlung mit i.v. Vasodilatatoren, • Behandlung mit i.v. Inotropika, • Durchführung mechanischer Verfahren zum Flüssigkeitsentzug (z. B. Ultrafiltration oder Dialyse) • Einsetzen einer intra-aortalen Ballonpumpe • Neuansetzen einer oralen Dauertherapie mit Diuretika oder Intensivierung (Verdopplung) der Dosierung einer Dauertherapie mit Diuretika In der Studie wurde jede ungeplante Herzinsuffizienz-Hospitalisierung vom Prüfarzt erhoben und zur abschließenden Beurteilung einem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt. Dieses überprüfte anhand obiger Kriterien das Vorliegen einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (126). Für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung: Dauer zwischen Randomisierung und erster Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. bei Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder zum Stichtag des Studienendes (31. März 2014).

Studie	Operationalisierung
	• Jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate: Durchschnittliche Anzahl der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen aller Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase bezogen auf ein Jahr.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End-punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As-pekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die PARADIGM-HF-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts Herzinsuffizienz-Hospitalisierung durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-47) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Herzinsuffizienz-Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden zunächst die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung beschrieben. Ferner wurde eine Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung durchgeführt, deren Ergebnisse in numerischer und grafischer Form dargestellt werden (Kaplan-Meier-Schätzer und HR). Ergänzend dazu werden die jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsraten präsentiert.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 [0,70; 0,89] < 0,001	0,82 [0,74; 0,91] < 0,001	-2,80 [-4,29; -1,30] < 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-1-3

Die Effektschätzer OR, RR und RD zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 (jeweils p< 0,001) im Vergleich zu Enalapril hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Das RR beträgt 0,82 [95 %-KI: 0,74; 0,91], d. h. das Risiko für mindestens eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist um 18 % geringer für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

In der folgenden Tabelle 4-50 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,79 [0,71; 0,89]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [46,3; n.b.]	n.b. [45,2; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-1-4

Ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD zeigt die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril ($p< 0,001$). Das HR beträgt 0,79 [95 %-KI: 0,71; 0,89] zugunsten von LCZ696, demzufolge ist die Ereignisrate der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung um 21 % geringer für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

In der nachfolgenden Abbildung 6 ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung dargestellt.

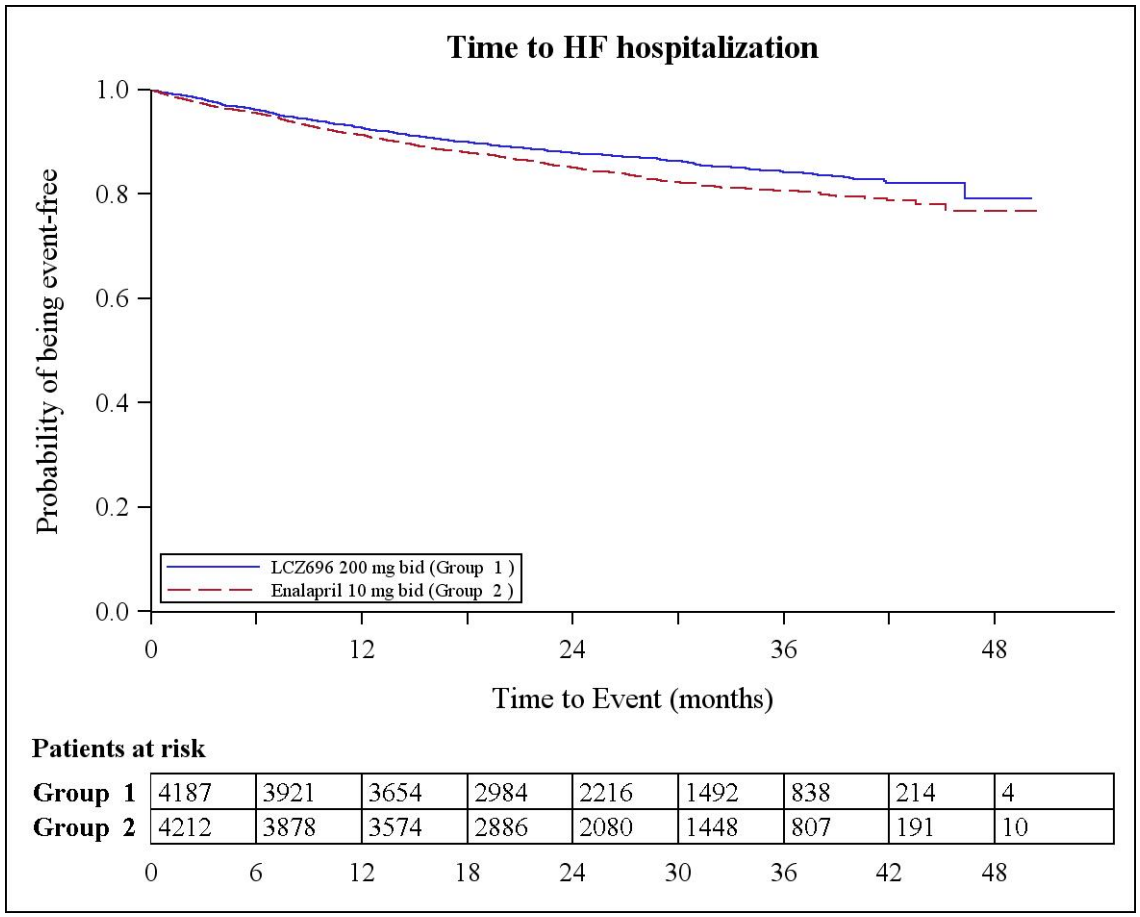


Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril über den gesamten zeitlichen Verlauf, wodurch das Vorliegen eines proportionalen Hazards angenommen werden kann. Dabei ist bereits nach einer kurzen Beobachtungsdauer ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar, welcher im Zeitverlauf an Ausprägung zunimmt.

Darüber hinaus enthält folgende Tabelle 4-51 die Ergebnisse zu den jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsraten.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,11 [0,09; 0,12]	0,14 [0,12; 0,15]	0,77 [0,67; 0,89]	< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region* und *log(Zeit in der Studie)* als Offset-Variable
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-1-6

Die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril (p< 0,001) und beträgt 0,11 [95 %-KI: 0,09; 0,12] für Patienten, die mit LCZ696 behandelt wurden und 0,14 [95 %-KI: 0,12; 0,15] für Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden. Dies entspricht einem Ratenverhältnis von 0,77 [95 %-KI: 0,67; 0,89]. Folglich ist die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate im LCZ696-Arm im Vergleich zum Enalapril-Arm um 23 % geringer.

Für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich zusammenfassend, dass LCZ696 das Risiko von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Enalapril statistisch signifikant verringert. Neben der allgemeinen Beeinträchtigung des Patienten durch den Krankenhausaufenthalt (Abschnitt 4.3.1.3.1.3) stellen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen als plötzliche Verschlechterung der Grunderkrankung mit der Notwendigkeit einer intensivierten Therapie eine Ausprägung des progressiven Charakters der Erkrankung dar und ziehen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten nach sich (9, 10). Vor diesem Hintergrund ist die deutliche Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen von hoher klinischer Relevanz.

Übertragbarkeit der in der PARADIGM-HF-Studie beobachteten Effekte zu den Endpunkten Gesamt- und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung auf den deutschen Versorgungskontext

In internationalen Studien besteht die Möglichkeit, dass aufgrund unterschiedlicher Leitlinien und Versorgungsstrukturen die Hospitalisierung von Herzinsuffizienz-Patienten bzw. die Entscheidung über die Notwendigkeit einer solchen in den Ländern unterschiedlich gehandhabt wird.

Um die in der Studie beobachteten Effekte auf den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung einschätzen zu können, werden diese mit bestehenden Versorgungsdaten zur Hospitalisierung von Herzinsuffizienz-Patienten in Deutschland verglichen.

In der diesem Dossier zu Grunde liegenden Studie wurde der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung pro Jahr sowohl aufgrund jedweder Ursache als auch aufgrund der Herzinsuffizienz analysiert. Da im Versorgungsalltag die Behandlung in der Regel mit ACE-Hemmern erfolgt und LCZ696 noch nicht zur Verfügung steht, sollen die Effekte im Enalapril-Arm mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden. Da in den anderen Studien eine Nachbeobachtung von einem Jahr herangezogen wurde (z. B. nach einer Index-Hospitalisierung), wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit entsprechend patientenindividuell das erste Jahr der PARADIGM-HF-Studie herangezogen.

Im EVITA-HF Register wurden Patienten mit Herzinsuffizienz, die im Zeitraum 2009-2011 hospitalisiert wurden, betrachtet und über ein Jahr hinweg beobachtet (41). In der INH-Studie wurden Patienten, die im Zeitraum 2004-2007 hospitalisiert wurden, entweder einer Standardbehandlung oder einer telemedizinischen Intervention randomisiert zugeordnet. Die Beobachtungszeit betrug 6 Monate (123). Die Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) aus dem Jahr 2007 bezieht sich auf Abrechnungsdaten der AOK (125). Die europäische Gesellschaft für Kardiologie hat im Rahmen des „ESC-HF Pilot“ in zwölf europäischen Ländern im Zeitraum 2009-2010 sowohl Herzinsuffizienz-Patienten aus dem ambulanten als auch dem stationären Bereich beobachtet (9). Deutschland ist hier der Region „West“ zugeordnet worden. Verschiedene Parameter der Studien / Analysen sowie der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung sind in der Tabelle 4-52 dargestellt.

Tabelle 4-52: Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung in der PARADIGM-HF-Studie im Vergleich zu anderen Quellen in Deutschland bzw. Westeuropa

	PARADIGM-HF-Studie[1] (Angaben für den Enalapril-Arm)	**EVITA-HF**[2]	**INH-Studie Usual Care Arm**[3]	**AOK**[4]	**ESC-HF Pilot**[5] (Patienten aus der Region West: Österreich, Frankreich, Deutschland, Niederlande**)**	
Patientenzahl	4.212	1.853	363	1.072.150	1.892	3.226
Durchschnittliches Alter (Jahre)	64	70	69	78	69	66
Versorgungskontext	Ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	Aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisierte Patienten	Aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisierte Patienten	Ambulante Patienten	Aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisierte Patienten	Ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Patienten mit mindestens einer (Re-) Hospitalisierung aufgrund jedweder Ursache innerhalb eines Jahres in %	30	45	34[a]	59	54	38
Patienten mit mindestens einer (Re-) Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres in %	9	n.v.	10[a]	12	20	17

AOK: allgemeine Ortskrankenkasse

n.v.: nicht vorhanden

Quellen:

[1] Modul 4: Tabelle 4-15 und Studie PARADIGM-HF (97), Tabelle Ad-10 und Ad-11
[2] (41)
[3] (123)
[4] (125)
[5] (9)
a: Die Nachverfolgungszeit betrug nur ein halbes Jahr

Aus der Darstellung in Tabelle 4-52 ergibt sich, dass der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung in Abhängigkeit vom Alter der Patienten sowie vom ambulanten bzw. hospitalisierten Status unterschiedlich ist. Das Hospitalisierungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter deutlich an (Zusatzanalysen (97) Tabelle Ad-10 / Ad-11). Aufgrund des etwas niedrigeren Durchschnittalters in der PARADIGM-HF-Studie im Vergleich zu den hier aufgeführten Daten ist es plausibel, dass der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung beispielsweise unterhalb der der ambulanten AOK-Population liegt. Während sich die anderen Quellen auf eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion beziehen, erfasst die Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) durch die gewählte ICD-10 GM Kodierung die Herzinsuffizienz im Allgemeinen und erlaubt keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz. Da eine hohe Zahl von Patienten analysiert wurde, soll diese Quelle in der Gesamtschau aber dennoch berücksichtigt werden. Die Daten der INH-Studie beziehen sich nur auf einen Zeitraum von 180 Tagen und sind daher nicht direkt vergleichbar mit den anderen Quellen. Der Vergleich der aufgeführten Quellen zeigt darüber hinaus, dass auch die Ergebnisse der Region West aus dem ESC-HF Pilot mit den anderen Datenquellen aus Deutschland vergleichbar sind. Eine Übertragbarkeit entsprechender regionaler Analysen auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

Insgesamt sieht man, dass unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren der Anteil der Patienten mit mindestens einer (Herzinsuffizienz-)Hospitalisierung in der Studie eher unterhalb der Häufigkeiten des deutschen Versorgungskontexts liegt. Es ist daher anzunehmen, dass die Effekte zugunsten von LCZ696 bei einem höheren Hospitalisierungsrisiko im deutschen Versorgungskontext noch deutlicher zu Tage treten würden: Der Vorteil von LCZ696 gegenüber Enalapril wird in der PARADIGM-HF-Studie eher unterschätzt. Der Zusatznutzen von LCZ696 lässt sich folglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies betrifft sowohl jedwede Hospitalisierung als auch die Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz.

Innerhalb der PARADIGM-HF-Studie zeigt der Interaktionstest bei der Betrachtung der vordefinierten geografischen Regionen weder bei den Hospitalisierungen noch bei den Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Abschnitte 4.3.1.3.2.3 und 4.3.1.3.2.4). Auch dies unterstreicht die Übertragbarkeit der beobachteten Effekte auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Nicht-tödlicher MI – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts nicht-tödlicher MI

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie ist ein nicht-tödlicher MI definiert als eine Erhöhung von kardialen Markern, die in Verbindung mit ischämischen Symptomen (Atemnot, Brustschmerzen oder Engegefühl in der Brust bei körperlicher Ruhe oder mit beschleunigtem Verlauf) oder mit Änderungen im EKG, die auf einen MI hindeuten, auftreten müssen. Im Detail versteht man unter einem erhöhten kardialen Marker: • Troponin > 2 x oberer Normbereich (Upper Range Limit, URL) oder • Kreatinkinase-Myokardtyp (CK-MB) > 2 x URL. • Falls weder Troponin noch CK-MB vorhanden: Anstieg der Kreatinkinase (CK) über die Zeit mit einem Höchstwert > 2 x URL. Auf MI hindeutende Änderungen im EKG sind • neu auftretende signifikante Q-Zacken (bzw. R-Zacken bei V1-V2) in zwei benachbarten Ableitungen bei Abwesenheit von vorhergehender Linksherzhypertrophie oder Anomalitäten der Reizweiterleitung oder • die Entwicklung von ST-Strecken zu T-Wellen-Veränderungen in zwei oder mehr benachbarten Ableitungen oder • die Entwicklung eines Linksschenkelblocks oder • eine ST-Hebung mit der Notwendigkeit der Gabe von Thrombolytika oder einer Koronarangioplastie. Im Falle einer Koronarangioplastie innerhalb der letzten 48 Stunden liegt ein MI dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt: • Troponinanstieg auf einen Wert > 3 x URL, • Anstieg im CK-MB auf einen Wert > 3x URL. • Falls weder Troponin- noch CK-MB Werte verfügbar: Anstieg CK über die Zeit mit Höchstwert > 3 x URL. • Bei vollständig fehlenden kardialen Markern: neu auftretende persistente pathologische Q-Zacken und / oder die Dokumentation einer neuen kardialen Wandbewegungsstörung (außer Septum). Im Falle einer herzchirurgischen Maßnahme innerhalb der letzten 72 Stunden liegt ein MI dann vor, wenn Folgendes erfüllt ist: • Troponinanstieg auf einen Wert > 5 x URL oder • Anstieg im CK-MB auf einen Wert > 5 x URL und • neu auftretende pathologische Q-Zacken, Entwicklung eines Linksschenkelblocks oder Verschluss von nativen oder transplantierten Gefäßen im EKG oder Anzeichen für den Verlust von Myokardvitalität in einer bildgebenden Untersuchung. Alle in der Studie auftretenden Ereignisse potentieller MIs wurden vom Prüfarzt erhoben und einem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt. Dieses überprüfte anhand obiger Kriterien das Vorliegen eines nicht-tödlichen MI (126). Ergänzend dazu wurden auch ungeplante Hospitalisierungen aufgrund einer myokardialen Ischämie dem klinischen Endpunktkomitee zur Begutachtung hinsichtlich des Vorliegens eines MI vorgelegt. Für den Endpunkt nicht-tödlicher MI werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit des nicht-tödlichen MI: Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-tödlichen MI während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI: Zeit zwischen Randomisierung und erstem nicht-tödlichen MI. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. für Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letz-

ten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder dem Stichtag für Wirksamkeitsanalysen (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher MI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts nicht-tödlicher MI durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-53) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts nicht-tödlicher MI als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden zunächst die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD des Endpunkts nicht-tödlicher MI beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlicher MI in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	107 (2,56)	105 (2,49)	1,02 [0,77; 1,34] 0,895	1,03 [0,79; 1,34] 0,855	0,06 [-0,61; 0,73] 0,855

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MI : Myokardinfarkt
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-1

Für den Endpunkt nicht-tödlicher MI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril für die Effektschätzer OR, RR und RD. Die Anzahl an Patienten mit nicht-tödlichem MI ist in beiden Gruppen vergleichbar.

Im Anschluss sind in Tabelle 4-56 die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,01 [0,77; 1,32]	0,960
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-2

Ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD zeigt die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlicher MI keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

In der nachfolgenden Abbildung 7 ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI dargestellt.

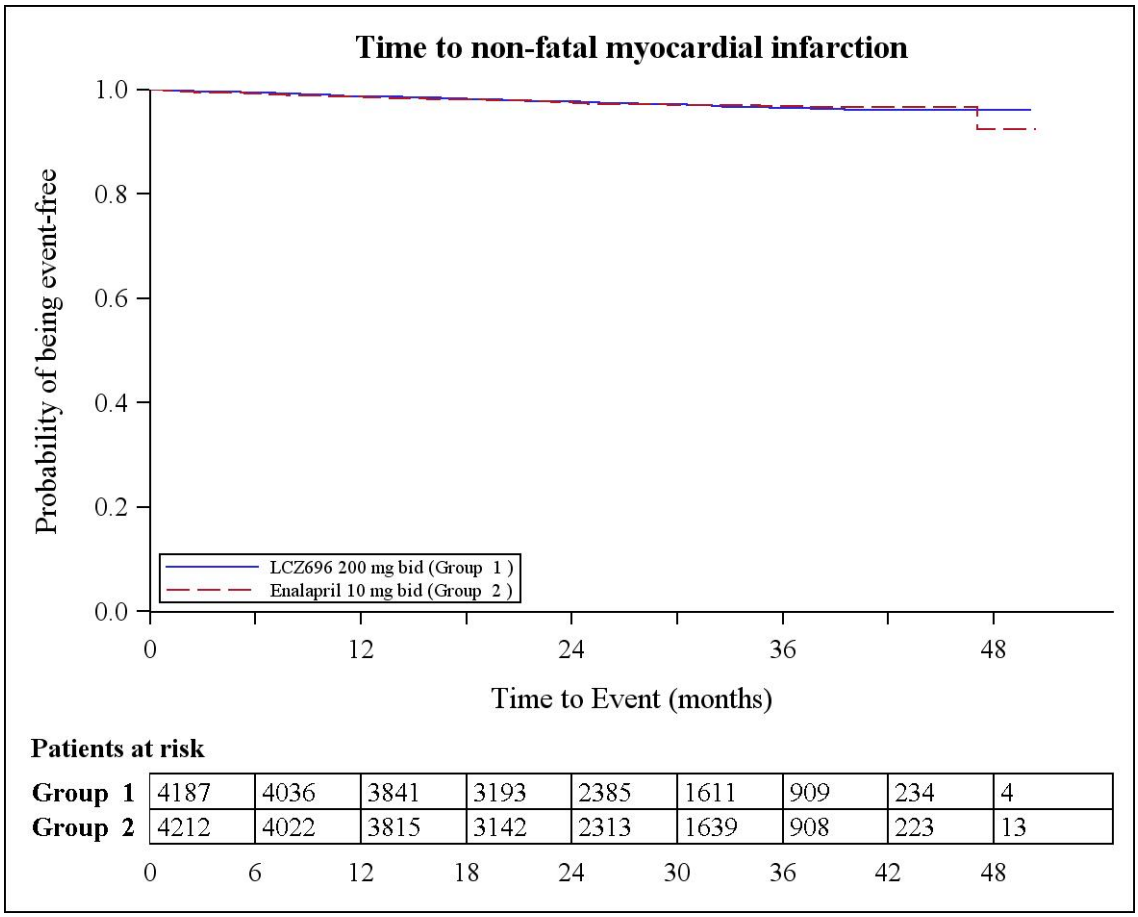


Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt, ebenso wie die numerischen Analyseergebnisse und das HR, keinen Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt nicht-tödlicher MI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts nicht-tödlicher Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie liegt ein nicht-tödlicher Schlaganfall vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • ein fokales neurologisches Defizit zentralnervösen Ursprungs, das länger als 24 Stunden andauert; ein Nachweis eines Hirninfarkts oder einer intrazerebralen Blutung mittels Bildgebung ist dabei nicht notwendig. • ein fokales neurologisches Defizit zentralnervösen Ursprungs, das weniger als 24 Stunden andauert und für welches in der Bildgebung ein Hirninfarkt oder eine intrazerebrale Blutung nachgewiesen werden kann. • ein fokales neurologisches Defizit zentralnervösen Ursprungs, das weniger als 24 Stunden andauert und mittels thrombolytischer Therapie bzw. einer gezielten perkutanen Intervention behandelt wurde. • eine nicht-fokale Enzephalopathie, die länger als 24 Stunden andauert und für welche ein Nachweis eines Hirninfarkts oder einer Hirnblutung mittels Bildgebung vorliegt, der mit dem klinischen Zustand des Patienten vereinbar ist. Eine Retinalarterienischämie oder -blutung ist in der Definition eines Schlaganfalls eingeschlossen. Um die Definition eines Schlaganfalls zu erfüllen, muss das vorliegende Defizit neu sein und plötzlich auftreten. Des Weiteren darf es nicht durch andere Ursachen, wie z. B. einen Tumor oder ein Trauma, zu erklären sein. In der Studie wurde jedes Ereignis, das potenziell die Kriterien für einen nicht-tödlichen Schlaganfall erfüllte, vom Prüfarzt erhoben und zur abschließenden Beurteilung dem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt. Dieses überprüfte anhand obiger Kriterien das Vorliegen eines nicht-tödlichen Schlaganfalls (126). Für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit des nicht-tödlichen Schlaganfalls: Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-tödlichen Schlaganfall während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls: Zeit zwischen Randomisierung und erstem nicht-tödlichen Schlaganfall. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. für Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder dem Stichtag für Wirksamkeitsanalysen (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts nicht-tödlicher Schlaganfall durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-57) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts nicht-tödlicher Schlaganfall als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend werden zunächst die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall beschrieben und im Anschluss daran die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall - n (%)	106 (2,53)	107 (2,54)	1,00 [0,76; 1,31] 0,998	1,00 [0,76; 1,30] 0,980	-0,01 [-0,68; 0,66] 0,980

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-1

Für die Effektschätzer OR, RR und RD zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril bei Betrachtung des Endpunkts nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Anzahl der Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall ist in beiden Gruppen vergleichbar.

In Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,99 [0,75; 1,29]	0,918
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-2

Auch in der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

Abschließend ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls dargestellt.

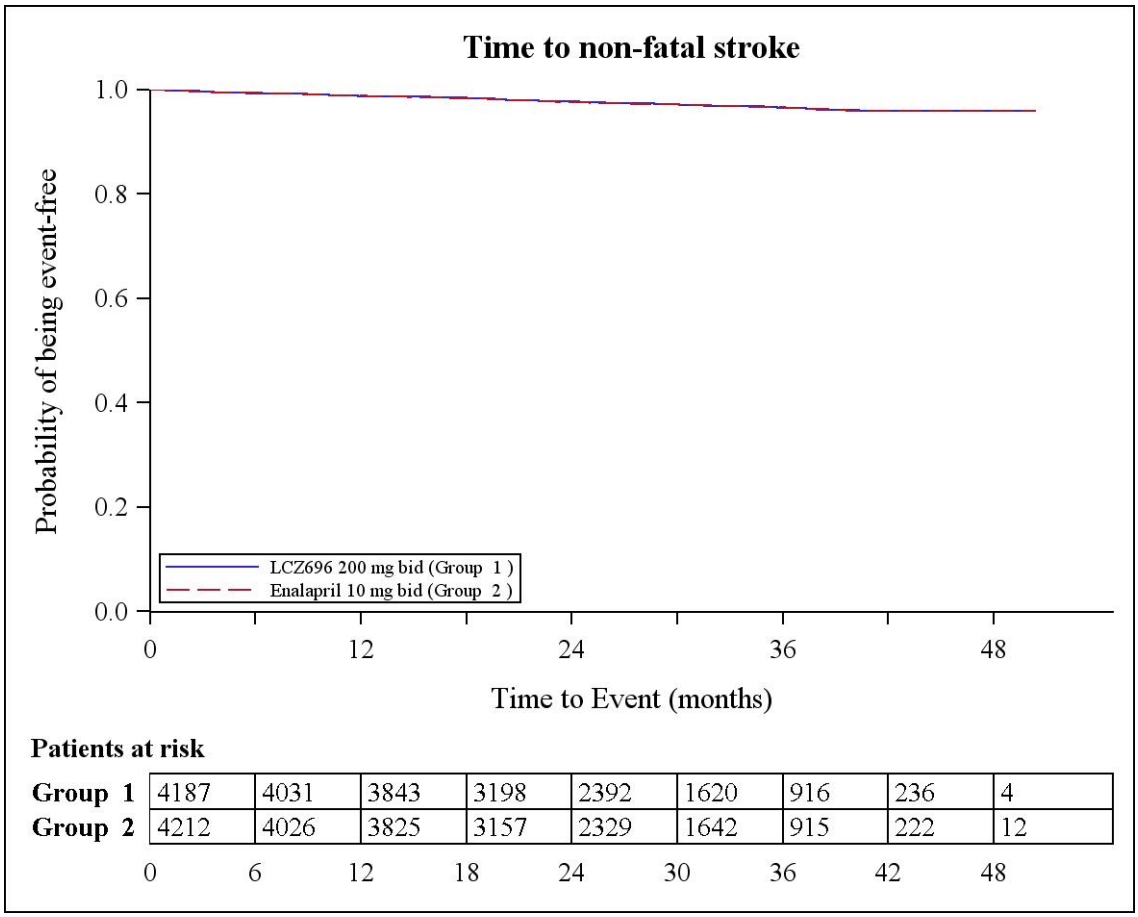


Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt ebenso wie die numerischen Analyseergebnisse und das HR keinen Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Koronare Revaskularisierung – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts koronare Revaskularisierung

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Unter einer koronaren Revaskularisierung versteht man Interventionen zur Verbesserung des Blutflusses in verengten oder verschlossenen Koronararterien. Diese beinhalten Prozeduren wie die chirurgische Bypass-Operation an den Koronararterien sowie nicht-chirurgische Eingriffe wie die Koronarangioplastie und andere perkutane koronare Interventionen mit oder ohne Implantation eines Stents. Die Dokumentation dieses Endpunkts erfolgte durch den Prüfarzt. Für den Endpunkt koronare Revaskularisierung werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit einer koronaren Revaskularisierung: Anzahl der Patienten mit mindestens einer durchgeführten koronaren Revaskularisierung während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung: Zeit zwischen Randomisierung und erster koronarer Revaskularisierung. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. für Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder dem Stichtag für Wirksamkeitsanalysen (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt koronare Revaskularisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt koronare Revaskularisierung wurde verblindet und anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-61) durch den Prüfarzt erhoben. Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts koronare Revaskularisierung als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nachfolgend werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt koronare Revaskularisierung beschrieben sowie im Anschluss daran die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-63:Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	79 (1,89)	81 (1,92)	0,97 [0,71; 1,33] 0,869	0,98 [0,72; 1,33] 0,903	-0,04 [-0,62; 0,55] 0,903

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-5

Die Effektschätzer OR, RR und RD weisen auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril für den Endpunkt koronare Revaskularisierung hin. Die Anzahl an Patienten mit koronarer Revaskularisierung ist in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Vor dem Hintergrund, dass die Mehrzahl (59,9 %) der randomisierten Patienten eine ischämische Ätiologie ihrer Herzinsuffizienz aufwiesen (26), kann dieser Endpunkt als relevant für einen Großteil des eingeschlossenen Kollektivs eingestuft werden. Allerdings

kommt es zu Überlappungen mit dem Endpunkt Hospitalisierung: für alle Patienten der PARADIGM-HF-Studie mit einer koronaren Revaskularisierung lag eine Hospitalisierung während der doppelblinden Phase vor. In den Fällen, in denen die Hospitalisierung durch die Revaskularisierung bedingt war, ist die Revaskularisierung demzufolge auch bereits im Endpunkt Gesamthospitalisierung erfasst.

In Tabelle 4-64 sind ergänzend die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,96 [0,71; 1,31]	0,816
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-6

Ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD, weist die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril hin.

Abschließend ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung dargestellt.

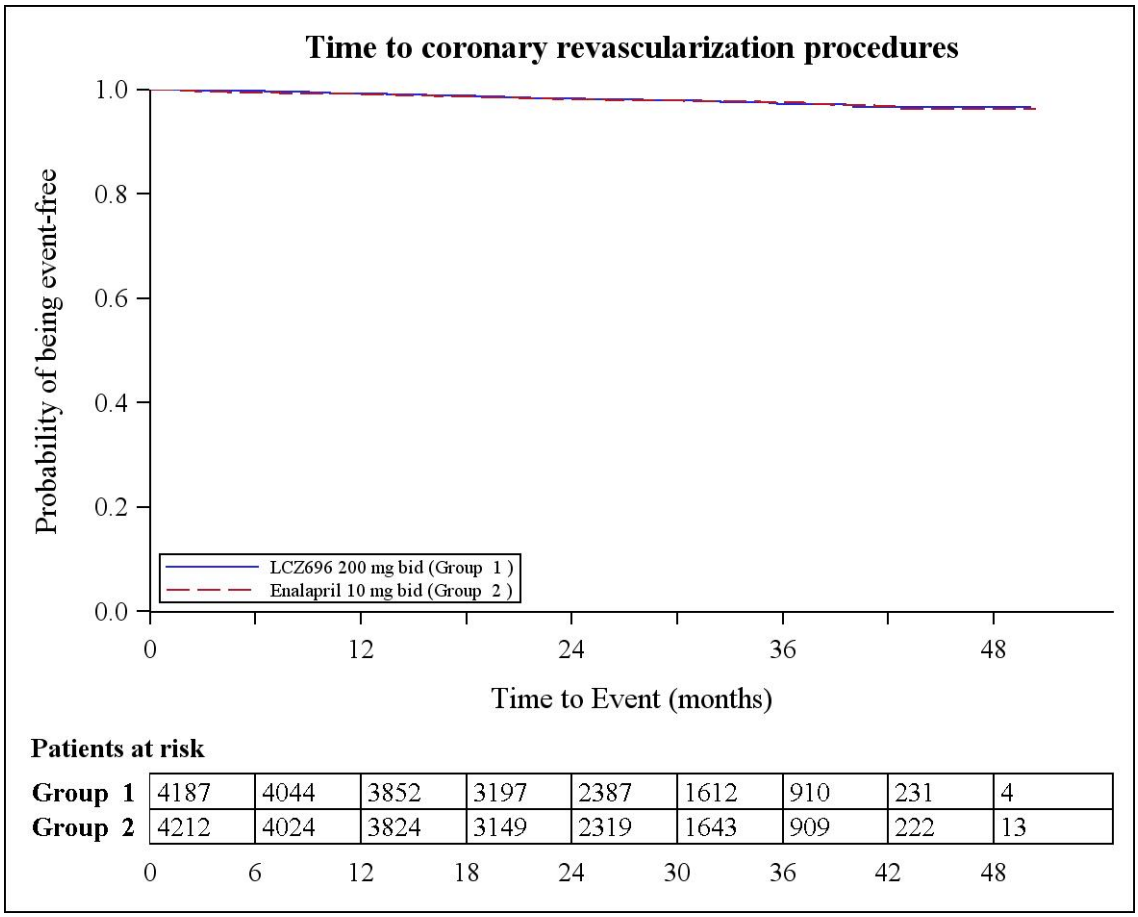


Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt, ebenso wie die numerischen Analyseergebnisse und das HR, keinen Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt koronare Revaskularisierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Nicht-tödlicher Herzstillstand – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts nicht-tödlicher Herzstillstand

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie ist ein nicht-tödlicher Herzstillstand als eines der folgenden Ereignisse definiert: • Der Patient erleidet einen plötzlichen Herzstillstand und wird durch Kardioversion, Defibrillation oder kardiopulmonale Wiederbelebungsmaßnahmen erfolgreich (mit relevantem Wiedererlangen des Bewusstseins) wiederbelebt. • Der Patient erleidet eine Synkope mit Bewusstlosigkeit und wird durch einen Impuls eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators erfolgreich (mit relevantem Wiedererlangen des Bewusstseins) wiederbelebt. Ausgeschlossen waren Ereignisse von vorübergehender Bewusstlosigkeit, die z. B. durch Krampfanfälle oder vasovagale Episoden bedingt waren und keine signifikante kardiale Dysfunktion widerspiegelten. In der Studie wurde jedes Ereignis, das potenziell die Kriterien eines nicht-tödlichen Herzstillstandes erfüllte, vom Prüfarzt erhoben und zur abschließenden Beurteilung einem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt. Dieses überprüfte anhand obiger Kriterien das Vorliegen eines nicht-tödlichen Herzstillstandes (126). Für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit eines nicht-tödlichen Herzstillstandes: Anzahl der Patienten mit mindestens einem nicht-tödlichen Herzstillstand während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Herzstillstandes: Zeit zwischen Randomisierung und erstem nicht-tödlichen Herzstillstand. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. für Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder dem Stichtag für Wirksamkeitsanalysen (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts nicht-tödlicher Herzstillstand durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-65) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts nicht-tödlicher Herzstillstand als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In Tabelle 4-67 sind die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD des Endpunkts nicht-tödlicher Herzstillstand abgebildet. Anschließend werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Herzstillstandes in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem Herzstillstand - n (%)	16 (0,38)	28 (0,66)	0,57 [0,31; 1,05] 0,072	0,57 [0,31; 1,06] 0,077	-0,28 [-0,59; 0,03] 0,073

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-1-5

Für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die Effektschätzer OR, RR und RD. Im LCZ696-Arm erlitten 16 (0,38 %) Patienten einen nicht-tödlichen Herzstillstand, im Enalapril-Arm 28 (0,66 %) Patienten.

Nach den Effektschätzern OR, RR und RD sind nachfolgend die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,56 [0,31; 1,04]	0,068
25%-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50%-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-1-6

Auch in der Ereigniszeitanalyse ergibt sich, ebenso wie für die Effektschätzer OR, RR und RD, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

Abschließend ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse dargestellt.

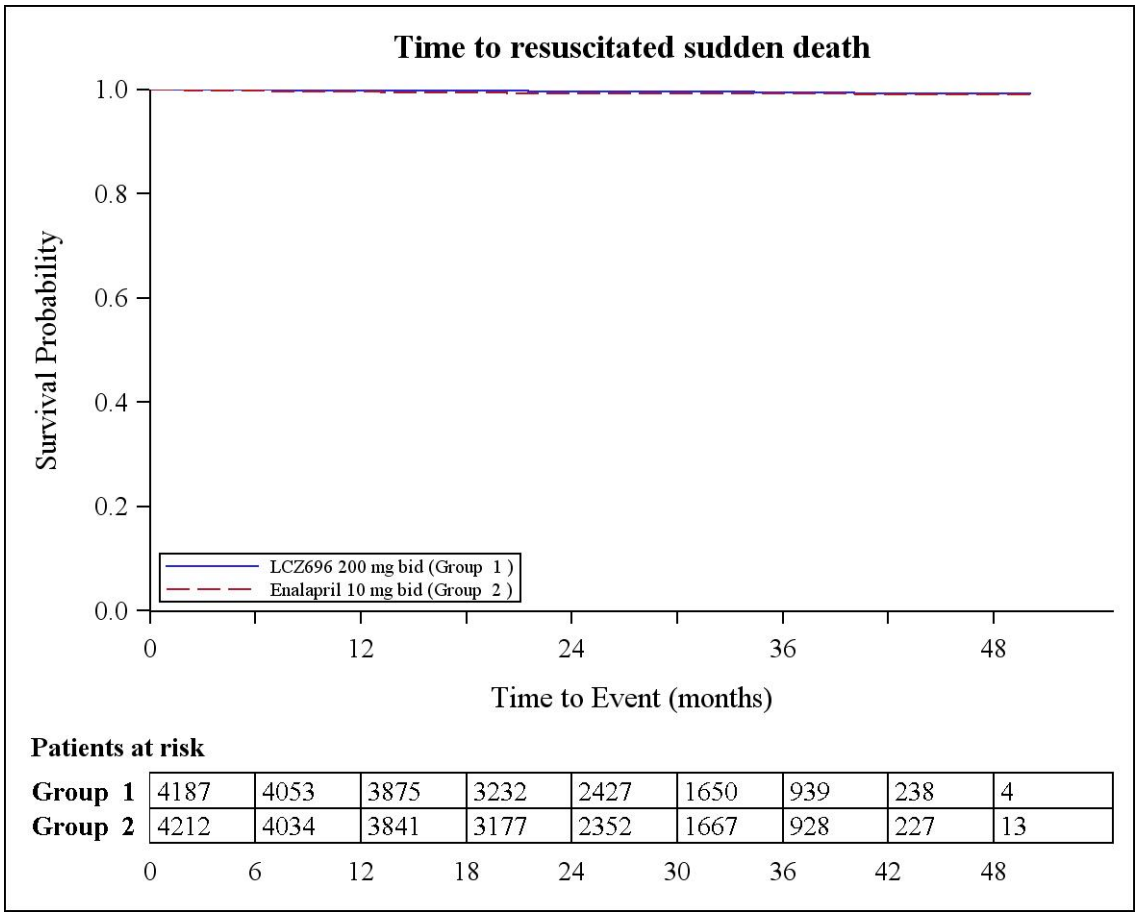


Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Herzstillstandes

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt, ebenso wie die numerischen Analyseergebnisse und das HR, keinen Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril im zeitlichen Verlauf.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 Neuauftreten von Vorhofflimmern – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Neuauftreten von Vorhofflimmern

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Ein Neuauftreten von Vorhofflimmern ist in der Studie als der Nachweis eines Vorhofflimmerns mittels eines 12-Kanal EKG bei Patienten, bei denen zuvor kein Vorhofflimmern bekannt war, definiert. In der Studie wurde jedes neu aufgetretene Ereignis, das potenziell die Kriterien eines Vorhofflimmerns erfüllte, vom Prüfarzt erhoben und zur abschließenden Beurteilung dem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt (126). Für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit des Neuauftretens eines Vorhofflimmerns: Anzahl der Patienten mit einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern: Zeit zwischen Randomisierung und neu auftretendem Vorhofflimmern während der doppelblinden Phase. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. für Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder dem Stichtag für Wirksamkeitsanalysen (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts Neuauftreten von Vorhofflimmern durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-69) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Neuauftreten von Vorhofflimmern als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern wird im vorliegenden Dossier im Unterschied zum klinischen Studienbericht für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Die dem CSR entsprechenden Analysen, die sich auf Patienten ohne Vorhofflimmern vor Randomisierung oder in der Anamnese beziehen, sind in Modul 5 enthalten (82).

Zunächst werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern beschrieben sowie im Anschluss daran die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern- n (%)	86 (2,05)	86 (2,04)	1,00 [0,74; 1,35] 0,995	1,01 [0,75; 1,35] 0,969	0,01 [-0,59; 0,62] 0,969

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-3

Für die Effektschätzer OR, RR und RD zeigt sich für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern kein statistisch signifikanter Unterschied von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Die Anzahl der Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern ist in beiden Gruppen vergleichbar.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,99 [0,73; 1,33]	0,944
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-1-4

Die Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern zeigt, ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

In der nachfolgenden Abbildung 11 ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern dargestellt.

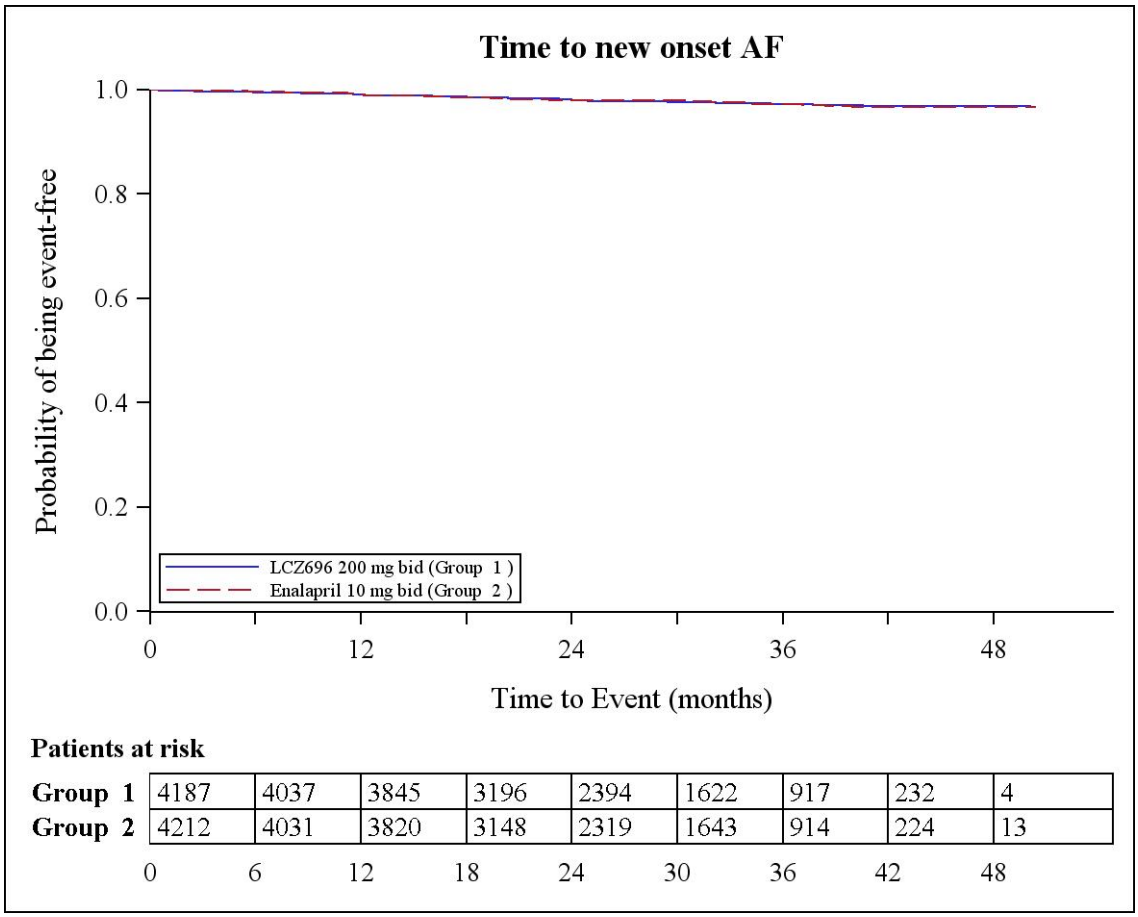


Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt, ebenso wie die numerischen Analyseergebnisse und das HR, keinen Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10 Terminale Niereninsuffizienz – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts terminale Niereninsuffizienz

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie ist eine terminale Niereninsuffizienz durch das Vorliegen eines der folgenden Ereignisse definiert: • Initiierung einer Dialyse über mindestens 30 Tage ("längerfristige Dialyse"). • Tod innerhalb von 30 Tagen nach Initiierung einer Dialyse. • Nierentransplantation. • Ablehnung einer ärztlich empfohlenen Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) durch den Patienten. In der Studie wurde jedes Ereignis, das potenziell die Kriterien einer terminalen Niereninsuffizienz erfüllte, vom Prüfarzt erhoben und zur abschließenden Beurteilung einem klinischen Endpunktkomitee vorgelegt. Dieses überprüfte anhand obiger Kriterien das Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz (126). Für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz: Anzahl der Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz: Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz während der doppelblinden Behandlungsphase. Zensierungen erfolgen zum Todesdatum bzw. für Lost-to-Follow-Up-Patienten zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder dem Stichtag für Wirksamkeitsanalysen (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts terminale Niereninsuffizienz durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das unabhängige Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-73) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts terminale Niereninsuffizienz als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In Tabelle 4-75 sind die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD des Endpunkts terminale Niereninsuffizienz dargestellt. Ferner werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz - n (%)	8 (0,19)	16 (0,38)	0,49 [0,18; 1,22] 0,140	0,50 [0,22; 1,17] 0,112	-0,19 [-0,42; 0,04] 0,105

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: exaktes logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-1-1

Für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril für die Effektschätzer OR, RR und RD. Insgesamt trat

bei 16 Patienten im Enalapril-Arm eine terminale Niereninsuffizienz auf (0,38 %). Im LCZ696-Arm wurde dieser Endpunkt nur von halb so vielen Patienten (n=8; 0,18 %) erreicht. 14 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (5 im LCZ696-Arm, 9 im Enalapril-Arm) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Dialyse. Hier liegt also eine Doppelerfassung mit dem Endpunkt Gesamtsterblichkeit vor. Die restlichen 10 Patienten (3 im LCZ696-Arm, 7 im Enalapril-Arm) benötigten eine längerfristige Dialyse von mehr als 30 Tagen (83). Zwei der vier Kriterien zur Definition des Endpunktes wurden nicht beobachtet: keiner der Patienten lehnte die Nierenersatztherapie ab oder erhielt eine Nierentransplantation.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz dargestellt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95% KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,50 [0,21; 1,16]	0,106
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-1-2

Die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz zeigt, ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

In der nachfolgenden Abbildung 12 ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz dargestellt.

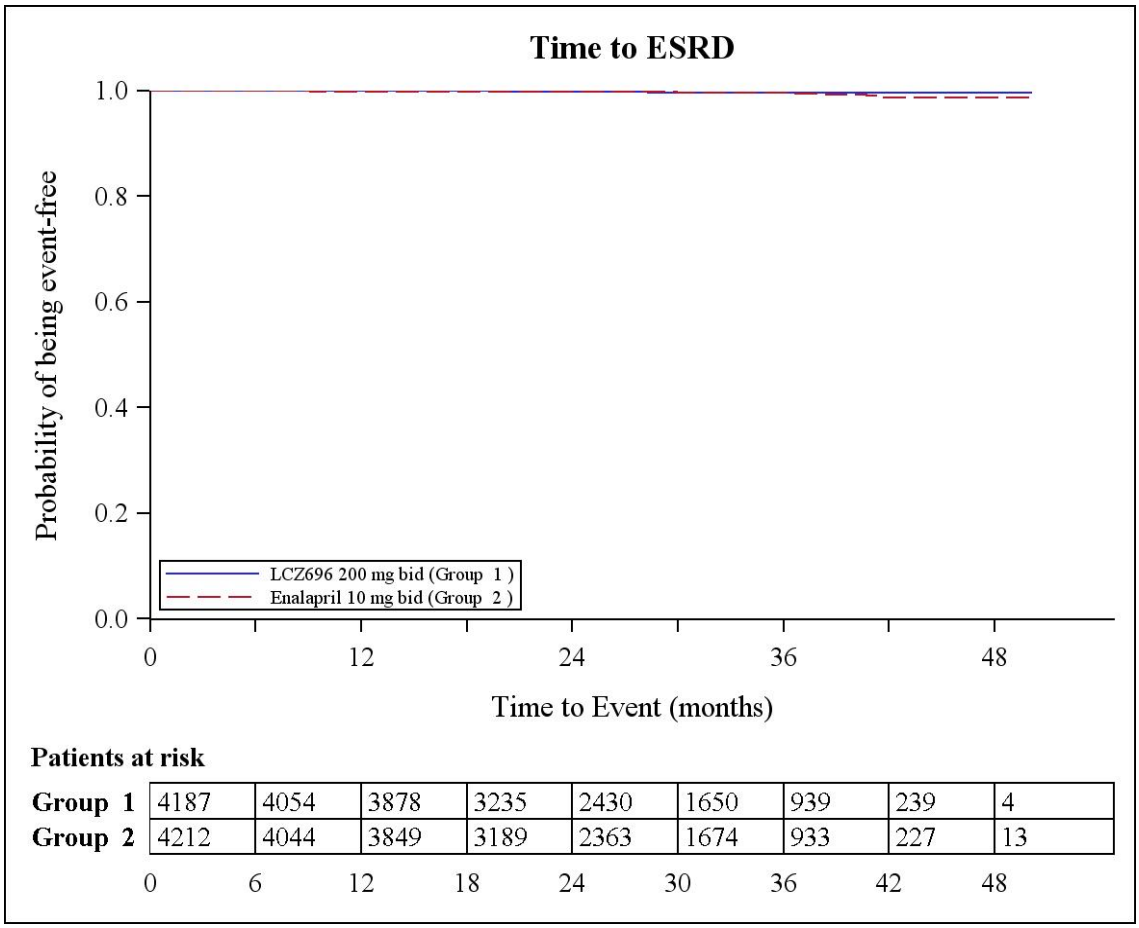


Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt, ebenso wie die numerischen Analyseergebnisse und das HR, keinen Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril im zeitlichen Verlauf.

Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.11 Veränderung der NYHA-Klasse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der NYHA-Klasse

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie wurde während der doppelblinden Behandlungsphase die NYHA-Klasse eines Patienten vom Prüfarzt bei jeder Studienvisite erhoben, d. h. zu den geplanten Visiten bei Woche 2, Woche 4, Woche 8, Monat 4, Monat 8, Monat 12, Monat 16, Monat 20, Monat 24, Monat 28, Monat 32, Monat 36, Monat 40 und Monat 44 nach Randomisierung, zur Studienabschlussvisite sowie bei ungeplanten Visiten. Untersucht werden in der Studie die Veränderungen der NYHA-Klasse im Vergleich zur Baseline. Zum Zeitpunkt Monat 8 siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Darstellung der Ergebnisse) Für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine NYHA-Klasse an Monat 8. • Häufigkeit einer Verbesserung der NYHA-Klasse bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse an Monat 8. • Häufigkeit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine NYHA-Klasse bei Studienende. Diese Beurteilung erfolgte auf Basis der zuletzt erhobenen NYHA-Klasse. • Häufigkeit einer Verbesserung der NYHA-Klasse bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse bei Studienende. Diese Beurteilung erfolgte auf Basis der zuletzt erhobenen NYHA-Klasse. Für Patienten, die im Verlauf der Studie verstorben sind, liegt bei Studienende definitionsgemäß immer eine Verschlechterung der NYHA-Klasse vor.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse wurde verblindet und anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-77 und (4)) durch den Prüfarzt erhoben. Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderung der NYHA-Klasse als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zunächst wird in einer Kreuztabelle die NYHA-Klasse in den beiden Behandlungsgruppen bei Baseline, zum Zeitpunkt Monat 8 und Studienende dargestellt. Im Anschluss daran werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse beschrieben.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden aufgeführten Zeitpunkten Monat 8 und Studienende ist aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-79: Kreuztabelle – Veränderung der NYHA-Klasse zu Monat 8 und Studienende

	Behandlungsgruppen							
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**				**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**			
	NYHA-Klasse bei Baseline				**NYHA-Klasse bei Baseline**			
	I	**II**	**III**	**IV**	**I**	**II**	**III**	**IV**
Monat 8								
N'	165	2773	866	29	195	2693	912	25
NYHA Klasse I n (%)	117 (70,9)	350 (12,6)	17 (2,0)	0 (0,0)	124 (63,6)	286 (10,6)	14 (1,5)	0 (0,0)
NYHA Klasse II n (%)	44 (26,7)	2273 (82,0)	260 (30,0)	3 (10,3)	63 (32,3)	2224 (82,6)	260 (28,5)	4 (16,0)
NYHA Klasse III n (%)	3 (1,8)	146 (5,3)	582 (67,2)	9 (31,0)	8 (4,1)	177 (6,6)	626 (68,6)	5 (20,0)
NYHA Klasse IV n (%)	1 (0,6)	4 (0,1)	7 (0,8)	17 (58,6)	0 (0,0)	6 (0,2)	12 (1,3)	16 (64,0)
Studienende*								
N'	177	2960	956	32	207	2881	1030	26
NYHA Klasse I n (%)	94 (53,1)	449 (15,2)	27 (2,8)	0 (0,0)	121 (58,5)	399 (13,8)	18 (1,7)	0 (0,0)
NYHA Klasse II n (%)	45 (25,4)	1855 (62,7)	293 (30,6)	3 (9,4)	54 (26,1)	1735 (60,2)	273 (26,5)	4 (15,4)
NYHA Klasse III n (%)	6 (3,4)	180 (6,1)	417 (43,6)	8 (25,0)	6 (2,9)	193 (6,7)	466 (45,2)	7 (26,9)
NYHA Klasse IV n (%)	32 (18,1)	476 (16,1)	219 (22,9)	21 (65,6)	26 (12,6)	554 (19,2)	273 (26,5)	15 (57,7)

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
N': Anzahl Patienten in der Analyse bei Baseline, die auch bei der folgenden Analyse (also Monat 8 oder Studienende) einen Wert aufwiesen.

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten (LOCF). Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-1-2

In Tabelle 4-79 gehen alle Patienten ein, die sowohl eine dokumentierte NYHA-Klasse bei Visite 5 (Randomisierung/Baseline) als auch bei Visite 10 (Monat 8) bzw. zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Randomisierung aufweisen. Bei Studienende, dem Zeitpunkt, der das patientenindividuelle Studienende darstellt, wurden fehlende Werte mithilfe des LOCF-Verfahrens ersetzt. Die hier dargestellten Zahlen unterscheiden sich deshalb von der Baselinedarstellung in Tabelle 4-80, da dort auch Patienten eingehen, für die kein NYHA-Wert im weiteren Studienverlauf erhoben wurde. Für 91,2 % der Patienten lagen zu Monat 8 NYHA

Daten vor. Für 404 (4,9 %) der Patienten wurden fehlende Werte zum Studienende mithilfe des LOCF Verfahrens ersetzt. Die Spalte zeigt die NYHA-Klasse bei Baseline an, die Zeile die NYHA-Klasse zu Monat 8 bzw. zum letzten bekannten Wert vor Studienende (LOCF-Verfahren): das heißt von den ursprünglich 165 Patienten mit NYHA-Klasse I bei Baseline unter LCZ696 waren zu Monat 8 noch 117 der NYHA–Klasse I, 44 der NYHA–Klasse II, 3 der NYHA-Klasse III und ein Patient der NYHA-Klasse IV zu zuordnen. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass alle Verstorbenen bei Studienende auf NYHA-Klasse IV gesetzt wurden. Weiterhin konnten Patienten zu Visite 5 (Baseline) mit NYHA-Klasse I eingestuft werden, da eine NYHA-Klasse von II-IV als Einschlusskriterium bei Visite 1 (Screening) gegeben sein musste, es jedoch möglich war, dass sich Patienten während der Run-in Phase auf NYHA I verbesserten. Je nach Baseline-NYHA-Klasse, Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm wiesen zwischen 43,6 % und 82,6 % der Patienten in der Nachverfolgung eine unveränderte NYHA-Klasse auf. Auf die Anzahl Patienten, deren NYHA-Klasse sich während der doppelblinden Phase um mindestens eine Klasse verbessert oder verschlechtert hat, wird im Folgenden eingegangen.

In Tabelle 4-80 werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse beschrieben.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline*					
N'	4180	4206			
NYHA Klasse I - n (%)	180 (4,31)	209 (4,97)			
NYHA Klasse II - n (%)	2998 (71,72)	2921 (69,45)			
NYHA Klasse III - n (%)	969 (23,18)	1049 (24,94)			
NYHA Klasse IV - n (%)	33 (0,79)	27 (0,64)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	205 (5,35)	266 (6,95)	0,74 [0,61; 0,89] 0,002	0,77 [0,64; 0,92] 0,004	-1,61 [-2,68; -0,53] 0,003
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	639 (16,67)	569 (14,88)	1,18 [1,03; 1,34] 0,013	1,12 [1,01; 1,24] 0,031	1,80 [0,16; 3,43] 0,031
Studienende**					
N'	4125	4144			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	966 (23,42)	1112 (26,83)	0,83 [0,75; 0,92] < 0,001	0,87 [0,81; 0,94] < 0,001	-3,42 [-5,28; -1,55] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	780 (18,91)	701 (16,92)	1,18 [1,05; 1,32] 0,006	1,12 [1,02; 1,23] 0,018	1,99 [0,34; 3,65] 0,018

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

* Hier gehen auch Patienten ein, für die kein NYHA-Wert im weiteren Studienverlauf nach Baseline erhoben wurde

** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)* und *geografische Region*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-1-3

Die Effektschätzer OR, RR und RD zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse.

Sowohl zum Zeitpunkt Monat 8 als auch zum Studienende zeigt sich im LCZ696-Arm ein signifikant geringerer Anteil an Patienten mit verschlechterter NYHA-Klasse im Vergleich zu Enalapril (RR= 0,77; [95%-KI=0,64; 0,92]; p= 0,004 bzw. RR= 0,87; [95%-KI=0,81; 0,94]; p < 0,001). Analog hierzu ist zu beiden Zeitpunkten der Anteil an Patienten mit verbesserter NYHA-Klasse signifikant höher bei den mit LCZ696 behandelten Patienten als bei den mit Enalapril behandelten Patienten (RR= 1,12; [95 %-KI=1,01; 1,24]; p= 0,031 bzw. RR= 1,12; [95 %-KI=1,02; 1,23]; p= 0,018). Führt man die Analysen zum Zeitpunkt Studienende ohne Imputation der schlechtesten Werte für die verstorbenen Patienten durch, so bleibt die Signifikanz für die Anzahl an Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung der NYHA-Klasse nicht erhalten, während das RR auf vergleichbarem Niveau bleibt (30). Somit scheint die zuvor beschriebene Imputation bei verstorbenen Patienten mitverantwortlich für die statistische Signifikanz der Überlegenheit von LCZ696 zu sein.

In der Gesamtschau lässt sich demzufolge feststellen, dass LCZ696 sowohl die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der NYHA-Klasse verringert als auch die Anzahl der Patienten mit Verbesserung der NYHA-Klasse erhöht. Dieses spiegelt eine Verlangsamung der Krankheitsprogression und eine verbesserte körperliche Belastbarkeit der Patienten unter Therapie mit LCZ696 wider.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.12 EQ-5D – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Der EQ-5D ist ein nicht-krankheitsbezogenes Erhebungsinstrument zur selbstberichteten Lebensqualität eines Patienten. Im ersten Teil des Fragebogens wird der aktuelle Gesundheitszustand eines Patienten in den fünf Dimensionen Beweglichkeit / Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden sowie Angst / Niedergeschlagenheit erhoben. Die Bewertung erfolgt dabei jeweils in drei Abstufungen: • Keine Probleme • Geringe Probleme • Schwere Probleme Im zweiten Teil des Fragebogens schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester Gesundheitszustand) ein. Der EQ-5D wurde in der Studie bei Baseline, bei Monat 4, 8, 12, 24, 36 und bei Studienende für die Patienten erhoben, für die eine validierte Sprachversion des Fragebogens existierte. Untersucht werden in der Studie die Veränderungen im EQ-5D im Vergleich zur Baseline. Für alle Dimensionen werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit einer Verschlechterung jeder Dimension bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine Stufe bei Monat 8. • Häufigkeit einer Verbesserung jeder Dimension bei Monat 8: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine Stufe bei Monat 8. • Häufigkeit einer Verschlechterung jeder Dimension bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung um mindestens eine Stufe bei Studienende. Diese Beurteilung erfolgte auf Basis des letzten, vollständig erhobenen EQ-5D Fragebogens. • Häufigkeit einer Verbesserung jeder Dimension bei Studienende: Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verbesserung um mindestens eine Stufe bei Studienende. Diese Beurteilung erfolgte auf Basis des letzten, vollständig erhobenen EQ-5D Fragebogens. Für Patienten, die im Verlauf der Studie verstorben sind, liegt bei Studienende definitionsgemäß immer eine Verschlechterung der Dimension vor. Die VAS sowie der EQ-5D Utility-Index, berechnet anhand der deutschen Normwerte, werden als absolute Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden hierbei die Zeitpunkte Monat 8 und Studienende dargestellt. Für den Zeitpunkt Studienende wird dabei der jeweils letzte erhobene Wert herangezogen. Für Patienten, die während der Studie verstarben, wird bei Studienende der jeweils schlechtest mögliche Wert für den VAS bzw. für die Dimensionen des EQ-5D- imputiert. Zum Zeitpunkt Monat 8 siehe Abschnitt 4.2.5.2 (Darstellung der Ergebnisse).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der EQ-5D wurde durch den verblindeten Patienten ausgefüllt und anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-81) ausgewertet.

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-Befragung waren für die Patienten der PARADIGM-HF-Studie über die Studiendauer durchweg hoch (> 70 %) und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-83). Die LOCF-Quote bei Studienende lag für die EQ-VAS und den Utility Index bei jeweils 3 %, da zum Studienende alle lebenden Patienten soweit möglich den Fragebogen ausfüllten und nur sehr wenige lebende Patienten nicht an der Befragung teilnahmen bzw. vorher aus der Studie ausschieden. Nur für lebende Patienten wurde das LOCF-Verfahren angewendet (29).

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den EQ-5D (EQ-VAS und EQ-5D Utility Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**
	N‘ (Rücklaufquote in %)[a]	**N‘ (Rücklaufquote in %)[a]**
8 Monate[b]		
EQ-VAS	3740 (89,3 %)	3684 (87,5 %)
EQ-5D Utility Index	3755 (89,7 %)	3701 (87,9 %)
Studienende[c]		
EQ-VAS	3352 (80,1 %)	3240 (76,9 %)
EQ-5D Utility Index	3357 (80,2 %)	3247 (77,1 %)

a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten in der FAS

b: kein LOCF und keine Imputation für verstorbene Patienten

c: mit LOCF (nur für lebende Patienten) und keine Imputation für verstorbene Patienten

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
N‘: Patienten in der Analyse

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) Tabellen A-9-1-6 und A-9-1-7

Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts EQ-5D aufgrund der hohen Rücklaufquoten und des geringen Anteils an LOCF als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse des EQ-5D werden im Folgenden jeweils für die fünf Dimensionen Beweglichkeit / Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit dargestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse der VAS des EQ-5D sowie des Utility Index abgebildet.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden aufgeführten Zeitpunkten Monat 8 und Studienende ist aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Beweglichkeit / Mobilität

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Keine Probleme - n (%)	2354 (57,00)	2335 (56,28)			
Geringe Probleme - n (%)	1769 (42,83)	1802 (43,43)			
Starke Probleme – n (%)	7 (0,17)	12 (0,29)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	440 (11,70)	464 (12,52)	0,89 [0,76; 1,03] 0,105	0,93 [0,83; 1,06] 0,275	-0,82 [-2,30; 0,66] 0,275
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	463 (12,31)	431 (11,63)	1,12 [0,95; 1,32] 0,185 *	1,06 [0,94; 1,20] 0,367	0,68 [-0,79; 2,15] 0,367
Studienende**					
N'	4073	4085			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	1171 (28,75)	1323 (32,39)	0,83 [0,76; 0,92] <0 ,001	0,89 [0,83; 0,95] < 0,001	-3,64 [-5,63; -1,64] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	437 (10,73)	398 (9,74)	1,16 [0,98; 1,36] 0,084 *	1,10 [0,97; 1,25] 0,142	0,99 [-0,33; 2,30] 0,142

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme*) und *geografische Region*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-1-1

Für die Dimension Beweglichkeit / Mobilität des EQ-5D zeigt sich zum Zeitpunkt Monat 8 für die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril, dagegen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril zum Zeitpunkt Studienende. Die Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des Scores der Dimension Beweglichkeit / Mobilität war bei den mit LCZ696 behandelten Patienten geringer als bei den mit Enalapril behandelten Patienten (28,75 vs. 32,39 %). Die Effektschätzer OR, RR und RD weisen jeweils auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril in Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung des Scores in der Dimension Beweglichkeit / Mobilität hin.

Für die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Scores in der Dimension Beweglichkeit / Mobilität zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril zu beiden Zeitpunkten.

Im Anschluss an die Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität sind nachfolgend die Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Selbstfürsorge

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Keine Probleme - n (%)	3500 (84,73)	3429 (82,69)			
Geringe Probleme - n (%)	614 (14,86)	703 (16,95)			
Starke Probleme – n (%)	17 (0,41)	15 (0,36)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	292 (7,76)	322 (8,69)	0,86 [0,73; 1,02] 0,079	0,89 [0,77; 1,04] 0,142	-0,93 [-2,18; 0,31] 0,142
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	253 (6,72)	267 (7,21)	1,17 [0,92; 1,49] 0,221 *	0,93 [0,79; 1,10] 0,410	-0,49 [-1,64; 0,67] 0,410
Studienende**					
N'	4073	4085			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	1082 (26,57)	1199 (29,35)	0,87 [0,79; 0,96] 0,005	0,91 [0,84; 0,97] 0,005	-2,79 [-4,73; -0,84] 0,005
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	213 (5,23)	224 (5,48)	1,11 [0,87; 1,41] 0,412 *	0,95 [0,79; 1,14] 0,611	-0,25 [-1,23; 0,72] 0,611

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme) und *geografische Region*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-1-2

Für die Dimension Selbstfürsorge zeigt sich, ebenso wie für die Dimension Beweglichkeit / Mobilität, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen für die Anzahl Patienten mit Verschlechterung bei Monat 8, jedoch eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zum Zeitpunkt Studienende. Die Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des Scores der Dimension Selbstfürsorge war geringer bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten (26,57 % vs. 29,35 %). Die Effektschätzer OR, RR und RD zeigen jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril in Bezug auf die Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des Scores in der Dimension Selbstfürsorge zum Zeitpunkt Studienende.

Für die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Scores in der Dimension Selbstfürsorge zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril zu beiden Zeitpunkten.

Nach den Ergebnissen des EQ-5D in der Dimension Selbstfürsorge sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse zur Dimension alltägliche Tätigkeiten dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension alltägliche Tätigkeiten

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Keine Probleme - n (%)	2442 (59,13)	2393 (57,70)			
Geringe Probleme - n (%)	1590 (38,50)	1648 (39,74)			
Starke Probleme – n (%)	98 (2,37)	106 (2,56)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	487 (12,95)	553 (14,93)	0,81 [0,70; 0,93] 0,002	0,87 [0,77; 0,97] 0,014	-1,98 [-3,55; -0,41] 0,014
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	530 (14,09)	538 (14,52)	1,02 [0,87; 1,19] 0,863 *	0,97 [0,87; 1,08] 0,597	-0,43 [-2,02; 1,16] 0,597
Studienende**					
N'	4073	4085			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung -- n (%)	1216 (29,86)	1397 (34,20)	0,81 [0,73; 0,89] < 0,001	0,87 [0,82; 0,93] < 0,001	-4,34 [-6,37; -2,32] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung -- n (%)	535 (13,14)	483 (11,82)	1,23 [1,05; 1,43] 0,008 *	1,11 [0,99; 1,25] 0,073	1,31 [-0,12; 2,75] 0,073

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme) und *geografische Region.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) , Tabelle A-9-1-3

Auch für die Dimension alltägliche Tätigkeiten zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des Scores eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zum Studienende sowie zusätzlich bereits zum Zeitpunkt Monat 8 für das RR, die RD und das OR. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des Scores war zu beiden Zeitpunkten geringer bei den mit LCZ696 behandelten Patienten als bei den mit Enalapril behandelten Patienten (Monat 8: 12,95 vs. 14,93 %, Studienende: 29,86 vs. 34,20 %).

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Scores in der Dimension alltägliche Tätigkeiten zeigt sich ausschließlich für das OR eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zum Studienende.

Anschließend an die Ergebnisse der Dimension alltägliche Tätigkeiten sind in Tabelle 4-87 die Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4146			
Keine Probleme - n (%)	2310 (55,93)	2335 (56,32)			
Geringe Probleme - n (%)	1738 (42,08)	1733 (41,80)			
Starke Probleme – n (%)	82 (1,99)	78 (1,88)			
Monat 8					
N'	3759	3703			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	559 (14,87)	627 (16,93)	0,85 [0,74; 0,97] 0,014	0,88 [0,79; 0,98] 0,015	-2,06 [-3,72; -0,40] 0,015
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	590 (15,70)	581 (15,69)	0,98 [0,85; 1,14] 0,848 *	1,00 [0,90; 1,11] 0,995	0,01 [-1,64; 1,66] 0,995
Studienende**					
N'	4073	4085			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	1242 (30,49)	1379 (33,76)	0,86 [0,78; 0,94] 0,002	0,90 [0,85; 0,96] 0,002	-3,26 [-5,29; -1,24] 0,002
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	596 (14,63)	543 (13,29)	1,14 [0,99; 1,32] 0,071 *	1,10 [0,99; 1,23] 0,081	1,34 [-0,16; 2,84] 0,081

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline* Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme) und *geografische Region*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-1-4

Für die Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zeigt sich zum Zeitpunkt Monat 8 eine statistisch signifikante bzw. zum Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril bezüglich der Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des Scores. Dieser war zu beiden Zeitpunkten geringer bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten (Monat 8: 14,87 vs. 16,93 % bzw. Studienende: 30,49 vs. 33,76 %). Die Effektschätzer OR, RR und RD zeigen jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril in Bezug auf die Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des EQ-5D.

Für die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Scores in der Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zeigt sich dagegen zu beiden Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

In Tabelle 4-88 sind die Ergebnisse des EQ-5D zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dimension Angst / Niedergeschlagenheit

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Keine Probleme - n (%)	2807 (67,98)	2784 (67,12)			
Geringe Probleme - n (%)	1239 (30,01)	1295 (31,22)			
Starke Probleme – n (%)	83 (2,01)	69 (1,66)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	496 (13,19)	551 (14,88)	0,86 [0,75; 0,98] 0,028	0,89 [0,79; 0,99] 0,037	-1,68 [-3,26; -0,10] 0,037
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	500 (13,30)	468 (12,63)	1,11 [0,93; 1,31] 0,247 *	1,05 [0,94; 1,18] 0,392	0,67 [-0,86; 2,19] 0,391
Studienende**					
N'	4073	4085			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	1209 (29,68)	1372 (33,59)	0,83 [0,75; 0,91] < 0,001	0,88 [0,83; 0,94] < 0,001	-3,90 [-5,92; -1,89] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	439 (10,78)	453 (11,09)	0,99 [0,83; 1,17] 0,905 *	0,97 [0,86; 1,10] 0,653	-0,31 [-1,67; 1,04] 0,653

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme) und *geografische Region*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-1-5

Für die Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zeigt sich zum Monat 8 und zum Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril bezüglich einer Verschlechterung des EQ-5D in der Dimension Angst / Niedergeschlagenheit. Diese war geringer bei den mit LCZ696 behandelten Patienten als bei den mit Enalapril behandelten Patienten (Monat 8: 13,19 vs. 14,88 % bzw. Studienende: 29,68 vs. 33,59 %). Die Effektschätzer OR, RR und RD zeigen jeweils eine statistisch signifikante (Monat 8 bzw. Studienende) Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril in Bezug auf die Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des EQ-5D.

Für die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Scores in der Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zeigt sich dagegen zu beiden Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

Im Anschluss an die Ergebnisse der fünf Dimensionen des EQ-5D sind in der folgenden Tabelle 4-89 die Ergebnisse der VAS dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – VAS

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3740	3684		
Baseline Mittelwert (SE)	68,44 (0,32)	67,37 (0,33)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	3,29 (0,28)	2,52 (0,28)	0,77 [0,06; 1,48]	0,034
Studienende*				
N'	4062	4076		
Baseline Mittelwert (SE)	68,16 (0,31)	67,07 (0,31)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-8,61 (0,52)	-11,14 (0,52)	2,53 [1,18; 3,88]	< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline Score* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-1-6

Zu den Zeitpunkten Monat 8 und Studienende zeigt sich für die VAS eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Der Mittelwert verbesserte sich zu Monat 8 um 3,29 Punkte bei den mit LCZ696 behandelten Patienten und um 2,52 Punkte bei den mit Enalapril behandelten Patienten, was einer Mittelwertdifferenz von 0,77 [95 %-KI: 0,06; 1,48] entspricht. Zum Studienende verschlechterte sich die VAS in beiden Behandlungsgruppen, wobei die Verschlechterung mit -8,61 Punkten bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu -11,14 Punkten bei den mit Enalapril behandelten Patienten deutlich geringer ausfiel. Die Mittelwertdifferenz zum Studienende liegt bei 2,53 [95 %-KI: 1,18; 3,88] zugunsten von LCZ696. Führt man die VAS-Analysen zum Zeitpunkt Studienende ohne Imputation der schlechtesten Werte für die verstorbenen Patienten durch, so verkleinert sich der Gruppenunterschied und die Signifikanz bleibt nicht erhalten (29). Somit scheint die Berücksichtigung der verstorbenen Patienten in der Analyse der VAS zu Studienende mitverantwortlich für die statistische Signifikanz der Überlegenheit von LCZ696 zu sein.

In der folgenden Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Utility Index

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3755	3701		
Baseline Mittelwert (SE)	0,874 (0,003)	0,872 (0,003)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,003 (0,003)	-0,007 (0,003)	0,011 [0,004; 0,018]	0,002
Studienende*				
N'	4073	4085		
Baseline Mittelwert (SE)	0,870 (0,003)	0,869 (0,003)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,010 (0,003)	-0,021 (0,003)	0,010 [0,003; 0,018]	0,006

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline Score* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-1-7

Bei einer geringen Verschlechterung des Utility Index in beiden Behandlungsgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beiden Zeitpunkten. Die Mittelwertdifferenzen zum Zeitpunkt Monat 8 und zum Studienende sind mit Werten von 0,011 [95 %-KI: 0,004; 0,018] bzw. 0,010 [95 %-KI: 0,003; 0,018] allerdings sehr gering und die Patientenrelevanz der Effektgröße daher unklar. Betrachtet man die Ergebnisse der Utility Index-Analysen ohne Imputation der schlechtesten Werte für die verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt Studienende, so bleiben der Gruppenunterschied und die statistische Signifikanz erhalten (29).

Zusammenfassend lässt sich demnach feststellen, dass LCZ696 die Verschlechterung der Scores der einzelnen Dimensionen sowie der VAS des EQ-5D und des Utility Index im Vergleich zu Enalapril insbesondere am Studienende statistisch signifikant verringert. Obwohl die Gruppenunterschiede insbesondere für den Utility Index sehr gering sind, zeigen alle Einzelanalysen konsistent eine geringere Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Daher ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse vor dem Hintergrund des progressiven Charakters der Herzinsuffizienz für die betroffenen Patienten von Relevanz sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.13 PGA – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts PGA

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	In der Studie erfolgte die Erhebung des PGA mithilfe einer 7-Punkte Skala basierend auf der Selbsteinschätzung des Patienten. Der Patient sollte im Monat 4, 8, 12, 24, 36 sowie bei Studienende die Veränderung seines Allgemeinbefindens im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung bewerten. Die Bewertungen durch den Patienten lauten dabei wie folgt: • deutliche Verbesserung: operationalisiert mit dem Wert 3. • moderate Verbesserung: operationalisiert mit dem Wert 2. • geringe Verbesserung: operationalisiert mit dem Wert 1. • keine Veränderung: operationalisiert mit dem Wert 0. • geringe Verschlechterung: operationalisiert mit dem Wert -1. • moderate Verschlechterung: operationalisiert mit dem Wert -2. • deutliche Verschlechterung: operationalisiert mit dem Wert -3. Für den Endpunkt PGA werden folgende Analysen berichtet: • Adjustierte Mittelwertdifferenz und Anzahl der Patienten pro Skalenstufe für die Zeitpunkte Monat 8 und Studienende. Die Resultate bei Studienende basieren grundsätzlich auf dem zuletzt erhobenen PGA. Für Patienten, die im Verlauf der Studie verstorben sind, liegt bei Studienende definitionsgemäß immer eine deutliche Verschlechterung (-3) im PGA vor.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Im Rahmen des PGA stellte der Prüfarzt dem Patienten die Frage, wie er sich im Vergleich zum Zeitpunkt Baseline fühlt. Diese Selbsteinschätzung wurde anschließend anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-91) ausgewertet.

Die Rücklaufquoten für den PGA waren für die Patienten der PARADIGM-HF-Studie über die Studiendauer durchweg hoch (> 70 %) und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-93). Die LOCF-Quote bei Studienende lag für den PGA bei unter 0,5 %, da zum Studienende alle lebenden Patienten, soweit möglich, den Fragebogen ausfüllten und nur sehr wenige lebende Patienten nicht an der Befragung teilnahmen bzw. vorher aus der Studie ausschieden (30). Nur für lebende Patienten wurde das LOCF-Verfahren angewendet.

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für den PGA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**
	N‘ (Rücklaufquote in %)[a]	**N‘ (Rücklaufquote in %)[a]**
8 Monate[b]		
PGA	3909 (93,4 %)	3884 (92,2 %)
Studienende[c]		
PGA	3440 (82,2 %)	3343 (79,4 %)

a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten in der FAS

b: kein LOCF und keine Imputation für verstorbene Patienten

c: mit LOCF (nur für lebende Patienten) und keine Imputation für verstorbene Patienten

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
N‘: Patienten in der Analyse

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30) Tabelle A-10-1-1

Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts PGA aufgrund der hohen Rücklaufquoten und des geringen Anteils an LOCF als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In Tabelle 4-94 sind die Ergebnisse für den Endpunkt PGA für die Zeitpunkte Monat 8 und Studienende dargestellt.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden aufgeführten Zeitpunkten Monat 8 und Studienende ist aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt PGA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3909	3884		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,17 (0,02)	1,12 (0,02)	0,05 [-0,00; 0,10]	0,065
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	717 (18,34)	677 (17,43)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	812 (20,77)	809 (20,83)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	931 (23,82)	895 (23,04)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	1215 (31,08)	1225 (31,54)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	155 (3,97)	179 (4,61)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	60 (1,53)	69 (1,78)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	19 (0,49)	30 (0,77)		
Studienende*				
N'	4154	4176		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,41 (0,04)	0,24 (0,04)	0,17 [0,08; 0,25]	< 0,001
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	791 (19,04)	708 (16,95)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	716 (17,24)	680 (16,28)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	658 (15,84)	646 (15,47)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	1029 (24,77)	1045 (25,02)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	159 (3,83)	167 (4,00)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	55 (1,32)	60 (1,44)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	746 (17,96)	870 (20,83)		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-1-1

Für den Endpunkt PGA zeigt sich für die Zeitpunkte Monat 8 und Studienende, dass sich im LCZ696-Arm in jeder Bewertungsstufe mehr Patienten mit einer Verbesserung bzw. weniger Patienten mit keiner Veränderung oder einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens im Vergleich zum Enalapril-Arm befinden. Zum Zeitpunkt Monat 8 erreicht die Mittelwertdifferenz keine statistische Signifikanz. Dagegen zeigt sich zum Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril mit einer Mittelwertdifferenz von 0,17 [95 %-KI: 0,08; 0,25]. Die vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten mit deutlicher Verschlechterung bei Studienende in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu Monat 8 lässt sich durch die Imputation des schlechtesten Wertes für die verstorbenen Patienten erklären. Führt man die Analyse ohne Imputation für die Verstorbenen durch, so wird der Gruppenunterschied geringer, bleibt aber statistisch signifikant (30).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.14 KCCQ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts KCCQ

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen für Patienten mit Herzinsuffizienz und quantifiziert die sechs Domänen körperliche Beeinträchtigung, Symptome (Frequenz und Last), Stabilität der Symptome, soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität in entsprechenden Einzelscores. Der Wertebereich eines jeden Einzelscores umfasst eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Funktion darstellen. Für die Einzelskalen der sechs Domänen werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen dargestellt. Zusätzlich wurden für die Bewertung des KCCQ folgende aggregierte Scores errechnet: • Der Clinical Summary Score (CSS) wird als arithmetisches Mittel aus dem Gesamtsymptomscore (Mittelwert der Scores für Symptomfrequenz und –last) und dem Einzelscore der Domäne körperliche Beeinträchtigung berechnet. • Der Overall Summary Score (OSS) wird als arithmetisches Mittel aus den Einzelscores der Domänen Symptome (Frequenz und Last), körperliche Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität berechnet und gibt damit ein umfassenderes Bild der Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten wieder. Der KCCQ wurde in der Studie bei Baseline, Monat 4, Monat 8, Monat 12, Monat 24, Monat 36 sowie zur Studienabschlussvisite für die Patienten erhoben, in deren Sprache eine validierte Version des Fragebogens vorhanden war. Alle KCCQ-Scores werden als absolute Veränderungen im Studienverlauf im Vergleich zur Baseline operationalisiert. Zusätzlich werden für die beiden aggregierten Skalen, CSS und OSS, die Häufigkeiten einer klinisch relevanten Verschlechterung, d. h. einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline, und einer klinisch relevanten Verbesserung, d. h. einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte, berechnet. Im vorliegenden Dossier werden für diese Operationalisierungen die Zeitpunkte Monat 8 und Studienende dargestellt. Für den Zeitpunkt Studienende wurde eine Wertfortschreibung (LOCF) durchgeführt. Für Patienten, die während der Studie verstarben, wurde bei Monat 8 und bei Studienende der schlechteste Skalenwert 0 imputiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt KCCQ wurde durch den verblindeten Patienten berichtet und anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-95) ausgewertet.

Die Rücklaufquoten für den KCCQ (CSS und OSS) waren für die Patienten der PARADIGM-HF-Studie über die Studiendauer durchweg hoch (> 70 %) und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-97).

Die LOCF-Quote bei Studienende lag für den KCCQ (CSS und OSS) bei 3 %, da zum Studienende alle lebenden Patienten, soweit möglich, den Fragebogen ausfüllten und nur sehr wenige lebende Patienten nicht an der Befragung teilnahmen bzw. vorher aus der Studie ausschieden. Nur für lebende Patienten wurde das LOCF-Verfahren angewendet (28).

Tabelle 4-97: Rücklaufquoten für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**
	N‘ (Rücklaufquote in %)[a]	**N‘ (Rücklaufquote in %)[a]**
8 Monate		
KCCQ (CSS/OSS)[b]	3643 (87,0 %)	3638 (86,4 %)
KCCQ (CSS/OSS)[c]	3460 (82,6 %)	3421 (81,2 %)
Studienende[d]		
KCCQ (CSS/OSS)	3095 (73,9 %)	3009 (71,4 %)

a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten in der FAS

b: ohne LOCF

c: keine Imputation für verstorbene Patienten

d: mit LOCF (nur für lebende Patienten) und keine Imputation für verstorbene Patienten

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
N‘: Anzahl Patienten in der Analyse

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabellen A-5-1-3 und A-5-1-4

Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts KCCQ aufgrund der hohen Rücklaufquoten und des geringen LOCF-Anteils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ werden sowohl für die Einzelskalen Symptome (Frequenz und Last), Symptomstabilität, körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung als auch für die aggregierten Skalen CSS und OSS abgebildet. Zudem werden für die Skalen CSS und OSS die Ergebnisse der Responder-Analyse, d. h. der Analyse der Anzahl Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung dieser KCCQ-Skalen um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden aufgeführten Zeitpunkten Monat 8 und Studienende ist aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Einzelskalen Symptome (Frequenz und Last) und Symptomstabilität

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
Symptomfrequenz				
N'	3637	3632		
Baseline Mittelwert (SE)	79,23 (0,34)	78,51 (0,34)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,73 (0,44)	-4,92 (0,44)	2,19 [1,07; 3,31]	< 0,001
Symptomlast				
N'	3640	3635		
Baseline Mittelwert (SE)	80,99 (0,33)	79,74 (0,33)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,07 (0,43)	-4,75 (0,44)	1,68 [0,57; 2,79]	0,003
Symptomstabilität				
N'	3631	3632		
Baseline Mittelwert (SE)	63,28 (0,35)	62,97 (0,35)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-5,30 (0,43)	-7,16 (0,44)	1,86 [0,75; 2,98]	0,001
Studienende*				
Symptomfrequenz				
N'	3741	3765		
Baseline Mittelwert (SE)	79,06 (0,34)	78,24 (0,34)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,60 (0,61)	-16,25 (0,61)	3,65 [2,08; 5,23]	< 0,001
Symptomlast				
N'	3744	3769		
Baseline Mittelwert (SE)	80,90 (0,32)	79,50 (0,33)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,15 (0,62)	-16,48 (0,62)	3,33 [1,75; 4,92]	< 0,001
Symptomstabilität				
N'	3739	3766		
Baseline Mittelwert (SE)	63,19 (0,34)	62,85 (0,34)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,19 (0,51)	-17,14 (0,51)	1,95 [0,64; 3,26]	0,004

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline Score* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle 5-1-1

Für die Einzelskalen Symptomfrequenz und -last des KCCQ zeigt sich sowohl zum Zeitpunkt Monat 8 als auch zum Studienende jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Aus der Analyse wird ersichtlich, dass es unter beiden Therapien während der Studie aufgrund der Progression der Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommt, die allerdings unter LCZ696 geringer ausfällt als unter Enalapril. Die adjustierte Mittelwertveränderung zeigt für die zwei Einzelskalen zu beiden Zeitpunkten eine geringere Verschlechterung bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten. Die Mittelwertdifferenzen liegen bei Monat 8 bei 2,19 [95 %-KI: 1,07; 3,31] und 1,68 [95 %-KI: 0,57; 2,79] sowie bei Studienende bei 3,65 [95 %-KI: 2,08; 5,23] und 3,33 [95 %-KI: 1,75; 4,92].

Auch für die Einzelskala Symptomstabilität zeigt sich LCZ696 statistisch signifikant überlegen im Vergleich zu Enalapril. Die adjustierte Mittelwertveränderung zeigt zu beiden Zeitpunkten eine geringere Verschlechterung bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten. Die Mittelwertdifferenz beträgt 1,86 [95 %-KI: 0,75; 2,98] bei Monat 8 sowie 1,95 [95 %-KI: 0,64; 3,26] bei Studienende.

In der nachfolgenden Tabelle 4-99 sind die Ergebnisse der Einzelskalen körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung des KCCQ dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Einzelskalen körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	3588	3589		
Baseline Mittelwert (SE)	73,45 (0,37)	72,04 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,88 (0,42)	-3,44 (0,43)	1,56 [0,47; 2,64]	0,005
Selbstwirksamkeit				
N'	3638	3632		
Baseline Mittelwert (SE)	80,06 (0,32)	79,19 (0,33)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,02 (0,44)	-2,47 (0,44)	1,45 [0,33; 2,58]	0,011
Lebensqualität				
N'	3635	3632		
Baseline Mittelwert (SE)	68,76 (0,36)	67,60 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,55 (0,42)	-2,72 (0,42)	2,16 [1,08; 3,25]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	3448	3454		
Baseline Mittelwert (SE)	72,47 (0,43)	71,34 (0,43)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,54 (0,47)	-4,14 (0,47)	2,60 [1,39; 3,81]	< 0,001
Studienende*				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	3717	3740		
Baseline Mittelwert (SE)	73,26 (0,37)	71,85 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,61 (0,58)	-14,51 (0,58)	2,90 [1,42; 4,38]	< 0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	3742	3766		
Baseline Mittelwert (SE)	79,95 (0,32)	79,03 (0,32)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,28 (0,62)	-13,82 (0,62)	2,54 [0,94; 4,14]	0,002
Lebensqualität				
N'	3741	3762		
Baseline Mittelwert (SE)	68,63 (0,36)	67,39 (0,37)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-8,58 (0,57)	-11,76 (0,57)	3,19 [1,72; 4,65]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	3623	3648		
Baseline Mittelwert (SE)	72,31 (0,42)	71,31 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,19 (0,61)	-13,99 (0,61)	3,80 [2,23; 5,37]	< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle 5-1-2

Für die Einzelskalen körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung des KCCQ zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beiden Zeitpunkten. Sowohl zum Zeitpunkt Monat 8 als auch zum Studienende lässt sich anhand der adjustierten Mittelwertveränderungen für die vier Einzelskalen eine geringere Verschlechterung bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten feststellen. Die Mittelwertdifferenzen liegen zwischen 1,45 [95 %-KI: 0,33; 2,58] und 3,80 [95 %-KI: 2,23; 5,37].

Im Anschluss an die Ergebnisse der Skalen der sechs Domänen sind in Tabelle 4-100 die Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aggregierte Scores CSS und OSS

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
CSS				
N'	3643	3638		
Baseline Mittelwert (SE)	76,80 (0,32)	75,63 (0,32)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,57 (0,40)	-4,19 (0,40)	1,62 [0,60; 2,63]	0,002
OSS				
N'	3643	3638		
Baseline Mittelwert (SE)	73,77 (0,32)	72,63 (0,32)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,91 (0,39)	-3,82 (0,39)	1,91 [0,91; 2,91]	< 0,001
Studienende*				
CSS				
N'	3746	3769		
Baseline Mittelwert (SE)	76,66 (0,31)	75,41 (0,31)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,41 (0,58)	-15,46 (0,58)	3,04 [1,57; 4,52]	< 0,001
OSS				
N'	3746	3769		
Baseline Mittelwert (SE)	73,61 (0,32)	72,40 (0,32)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,05 (0,56)	-14,29 (0,56)	3,24 [1,80; 4,68]	< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OSS: Overall Summary Score
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle 5-1-3

Für den CSS und OSS lässt sich bei Monat 8 und bei Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril feststellen. In Einklang mit den Ergebnissen zu den Einzeldomänen zeigt die adjustierte Mittelwertveränderung eine geringere Ver-

schlechterung bei den mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten. Die Mittelwertdifferenzen liegen bei Monat 8 und zum Studienende für den CSS bei 1,62 [95 %-KI: 0,60; 2,63] bzw. 3,04 [95 %-KI: 1,57; 4,52] und für den OSS bei 1,91 [95 %-KI: 0,91; 2,91] bzw. 3,24 [95 %-KI: 1,80; 4,68].

Da die Ergebnisse bei Monat 8 und Studienende wiederum durch die Imputation des schlechtesten Wertes für die verstorbenen Patienten verzerrt sein können, wurden zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse die Analysen ohne Imputation unter Ausschluss der Verstorbenen wiederholt. Für den CSS und OSS verringert sich dadurch die Mittelwertdifferenz zu beiden Studienzeitpunkten, der Effektunterschied bleibt aber stets statistisch signifikant zugunsten von LCZ696 (28).

In der folgenden Tabelle 4-101 ist die Anzahl Patienten mit klinisch relevanten Veränderungen im CSS und OSS des KCCQ dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - klinisch relevante Veränderungen (≥ 5 Punkte) in den aggregierten Scores CSS und OSS

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
CSS					
N'	3643	3638			
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung - n (%)	1124 (30,85)	1283 (35,27)	0,81 [0,73; 0,89] < 0,001	0,87 [0,82; 0,93] < 0,001	-4,41 [-6,57; -2,25] < 0,001
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung - n (%)	1133 (31,10)	1114 (30,62)	1,08 [0,97; 1,20] 0,166	1,02 [0,95; 1,09] 0,658	0,48 [-1,64; 2,60] 0,658
OSS					
N'	3643	3638			
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung - n (%)	1123 (30,83)	1259 (34,61)	0,83 [0,75; 0,92] < 0,001	0,89 [0,83; 0,95] < 0,001	-3,78 [-5,93; -1,63] < 0,001
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung - n (%)	1193 (32,75)	1141 (31,36)	1,12 [1,01; 1,25] 0,029	1,04 [0,98; 1,12] 0,206	1,38 [-0,76; 3,53] 0,206
Studienende*					
CSS					
N'	3746	3769			
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung - n (%)	1603 (42,79)	1794 (47,60)	0,82 [0,74; 0,89] < 0,001	0,90 [0,86; 0,95] < 0,001	-4,81 [-7,05; -2,56] < 0,001
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung - n (%)	1057 (28,22)	1016 (26,96)	1,13 [1,01; 1,26] 0,028	1,05 [0,97; 1,13] 0,222	1,26 [-0,76; 3,28] 0,222
OSS					
N'	3746	3769			
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung - n (%)	1578 (42,12)	1776 (47,12)	0,81 [0,74; 0,88] < 0,001	0,89 [0,85; 0,94] < 0,001	-5,00 [-7,24; -2,75] < 0,001
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung - n (%)	1150 (30,70)	1047 (27,78)	1,22 [1,10; 1,35] < 0,001	1,11 [1,03; 1,19] 0,005	2,92 [0,86; 4,98] 0,005

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert. Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle 5-1-5					

Sowohl für den CSS als auch den OSS ist der Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung unter LCZ696 für alle drei Effektschätzer statistisch signifikant geringer als unter Enalapril (p-Wert jeweils < 0,001). Dieses trifft für die beiden dargestellten Zeitpunkte zu.

Für die Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung zeigt sich für den CSS nur für das OR zum Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für die Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des OSS zeigt sich bei Monat 8 eine statistisch signifikante Überlegenheit nur für das OR und bei Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die Effektschätzer OR, RR und RD.

Führt man auch hier die Analysen bei Monat 8 und Studienende ohne Imputation des schlechtesten Wertes für die verstorbenen Patienten durch, so bleibt für den OSS und den CSS das Ergebnis aller drei Effektschätzer für die Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung zu beiden Zeitpunkten weitgehend unverändert und die statistische Signifikanz erhalten (28). Für die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung zeigen sich für den CSS und OSS bei Monat 8 ebenfalls vergleichbare Ergebnisse zur Situation unter Berücksichtigung der verstorbenen Patienten (28). Bei Studienende geht die für den CSS im OR zugunsten von LCZ696 beobachtete Signifikanz bei erhaltener Effektrichtung verloren, für den OSS bleibt die statistische Signifikanz für das OR erhalten, geht aber für die RR und RD verloren (28).

Somit kann der Vorteil von LCZ696 hinsichtlich der statistisch signifikanten Verringerung der Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung für beide aggregierte Scores zu beiden Zeitpunkten als robust bewertet werden, da diese Ergebnisse nicht durch die

verstorbenen Patienten beeinflusst werden. Die Berücksichtigung der verstorbenen Patienten scheint lediglich auf die Analyse der Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im CSS bzw. OSS bei Studienende Einfluss zu haben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in die PARADIGM-HF-Studie eingeschlossenen Herzinsuffizienz-Patienten eine im zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu erwartende Verschlechterung ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität erfuhren, die durch LCZ696 im Vergleich zu Enalapril statistisch signifikant besser aufgehalten werden konnte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.15 Verträglichkeit – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Das Auftreten von (S)UE wurde in der Studie bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, Labormessungen oder anderen Kriterien festgestellt werden. UE sind für die Analysen nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulary Activities, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) kodiert. Für den Endpunkt Verträglichkeit werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit von UE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem UE während der doppelblinden Behandlungsphase (Methode I). • Häufigkeit von UE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem UE während der doppelblinden Behandlungsphase, das nicht zu einer Hospitalisierung oder Tod führt (Methode II). • Häufigkeit von SUE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem SUE während der doppelblinden Behandlungsphase (Methode I). • Häufigkeit von SUE: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem SUE während der doppelblinden Behandlungsphase, das nicht zu einer Hospitalisierung oder Tod führt (Methode II). • Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten: Anzahl aller Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund eines UE die Studienmedikation absetzen (Methode I). • Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten: Anzahl aller Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund eines UE, welches nicht zu einer Hospitalisierung oder Tod führt, die Studienmedikation absetzen (Methode II). • Häufigkeit relevanter UE gemäß RMP: Anzahl aller Patienten mit mindestens einem relevanten UE gemäß RMP während der doppelblinden Behandlungsphase.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt Verträglichkeit wurde verblindet und anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-102) durch den Prüfarzt erhoben. Die Analyse basierend auf der SAF stellt die übliche Umsetzung des ITT-Prinzips zur Bewertung der Verträglichkeit dar. Die Ergebnisse wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Folglich wird das Verzerrungspotential des Endpunkts Verträglichkeit als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der UE, SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten

Nachfolgend werden die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit dargestellt, zunächst anhand der UE, SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Anschließend werden die Ergebnisse der im RMP aufgeführten Risiken beschrieben. Ergänzend dazu sind die Ergebnisse für alle UE nach System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT) in Modul 5 enthalten (83).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - UE, SUE und UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
UE					
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	3419 (81,35)	3503 (82,83)	0,90 [0,81; 1,01] 0,075	0,98 [0,96; 1,00] 0,075	-1,49 [-3,12; 0,15] 0,075
Anzahl Patienten mit UE (Methode II) - n (%)	3104 (73,85)	3199 (75,64)	0,91 [0,82; 1,00] 0,058	0,98 [0,95; 1,00] 0,058	-1,79 [-3,65; 0,06] 0,058
SUE					
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	1937 (46,09)	2142 (50,65)	0,83 [0,76; 0,91] < 0,001	0,91 [0,87; 0,95] < 0,001	-4,56 [-6,70; -2,43] < 0,001
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	591 (14,06)	689 (16,29)	0,84 [0,75; 0,95] 0,004	0,86 [0,78; 0,96] 0,004	-2,23 [-3,76; -0,70] 0,004
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten					
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode I) - n (%)	450 (10,71)	516 (12,20)	0,86 [0,75; 0,99] 0,031	0,88 [0,78; 0,99] 0,031	-1,49 [-2,85; -0,14] 0,031
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	214 (5,09)	239 (5,65)	0,90 [0,74; 1,08] 0,254	0,90 [0,75; 1,08] 0,255	-0,56 [-1,52; 0,40] 0,254

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit dem Faktor *Behandlung*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-1-1 und Tabelle A-8-1-2

Für die UE zeigt sich für die Effektschätzer OR, RR und RD kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril. Bei der Interpretation sollte hier beachtet werden, dass aufgrund des multimorbiden Patientenkollektivs und der mehrjährigen Beobachtungszeit jeweils für mehr als 80 % der Patienten in beiden Studienarmen ein UE dokumentiert ist, der Parameter „Patienten mit mindestens einem UE“ also einem Sättigungseffekt unterliegt.

Für die SUE zeigt sich hingegen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die drei Effektschätzer OR, RR und RD (jeweils p< 0,001). Im LCZ696-Arm erlitten insgesamt 1.937 (46,09 %) Patienten mindestens ein SUE, im Enalapril-Arm dagegen 2.142 (50,65 %) Patienten. Das RR beträgt 0,91 [95 %-KI: 0,87; 0,95], d. h. das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten mindestens ein SUE zu erleiden ist um 9 % geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Für die UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die drei Effektschätzer OR, RR und RD (jeweils p= 0,031). Im LCZ696-Arm erlitten insgesamt 450 (10,71 %) Patienten ein UE, das zu einem Absetzen der Studienmedikation führte, im Enalapril-Arm dagegen 516 (12,20 %) Patienten. Das RR beträgt 0,88 [95 %-KI: 0,78; 0,99], d. h. das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten ein UE zu erleiden, das zu einem Absetzen der Studienmedikation führt, ist um 12 % geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Ergebnisse der UE, SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, unter Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen (Methode II)

Zusätzlich wurden die Analysen von UE, SUE und UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, jeweils unter Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen (Methode II) durchgeführt. Dieses Vorgehen dient dem Zweck zu prüfen, inwiefern die Ergebnisse zu den Häufigkeiten der Verträglichkeitsparameter durch Hospitalisierung und Tod bestimmt werden. Dabei bleibt sowohl für UE, SUE als auch UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, die Richtung des Behandlungseffekts von LCZ696 erhalten. Für die UE unter Ausschluss von Hospitalisierung und Tod zeigt sich für die Effektschätzer OR, RR und RD unverändert kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril. Auch nach dieser Definition ist allerdings für mehr als 70 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen ein UE dokumentiert (Sättigungseffekt), was bei der Interpretation zu berücksichtigen ist.

Für die SUE unter Ausschluss von Hospitalisierung und Tod zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die drei Effektschätzer OR, RR und RD (jeweils p= 0,004). Im LCZ696-Arm erlitten nach Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen insgesamt 591 (14,06 %) Patienten mindestens ein SUE, im Enalapril-Arm dagegen 689 (16,29 %) Patienten. Das RR beträgt 0,86 [95 %-KI: 0,78; 0,96], d. h. das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten ein SUE zu erleiden, ist um 14 % geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Für die UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich unter Ausschluss von Hospitalisierung und Tod für die Effektschätzer OR, RR und RD kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril.

Insgesamt bleibt nach Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen die Effektrichtung für UE, SUE und UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, zugunsten von LCZ696 erhalten. Für SUE zeigt sich auch nach Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril.

Relevante UE nach RMP

Nachfolgend sind die Ergebnisse zu den relevanten UE gemäß dem RMP dargestellt. Mit Ausnahme der embryo-fetalen Toxizität / Letalität handelt es sich dabei um überwiegend nicht schwerwiegende Ereignisse. Der Anteil an SUE liegt in allen Fällen unter 27 %, außer bei der embryo-fetalen Toxizität / Letalität (43 %) (83).

Als weiteres Risiko findet sich im RMP die neonatale / infantile Toxizität durch Aufnahme von Muttermilch. Dieses Ereignis wurde in der Studie nicht beobachtet.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - relevante UE nach RMP

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit					
Hypotonie	1027 (24,43)	786 (18,59)	1,42 [1,28; 1,57] < 0,001	1,31 [1,21; 1,43] < 0,001	5,85 [4,10; 7,60] < 0,001
Eingeschränkte Nierenfunktion	682 (16,23)	746 (17,64)	0,90 [0,81; 1,01] 0,084	0,92 [0,84; 1,01] 0,084	-1,41 [-3,01; 0,19] 0,083
-Hyperkaliämie	500 (11,90)	605 (14,31)	0,81 [0,71; 0,92] 0,001	0,83 [0,74; 0,93] 0,001	-2,41 [-3,85; -0,97] 0,001
Angioödem (nicht adjudiziert)	300 (7,14)	312 (7,38)	0,96 [0,82; 1,14] 0,671	0,97 [0,83; 1,13] 0,671	-0,24 [-1,35; 0,87] 0,671
Embryo-fetale Toxizität / Letalität	11 (0,26)	19 (0,45)	0,58 [0,28; 1,22] 0,153	0,58 [0,28; 1,22] 0,153	-0,19 [-0,44; 0,07] 0,148
Lebertoxizität	138 (3,28)	184 (4,35)	0,75 [0,60; 0,93] 0,011	0,75 [0,61; 0,94] 0,011	-1,07 [-1,89; -0,25] 0,010
Veränderung der kognitiven Funktion	86 (2,05)	83 (1,96)	1,04 [0,77; 1,42] 0,784	1,04 [0,77; 1,41] 0,784	0,08 [-0,51; 0,68] 0,784
Neutropenie	3 (0,07)	2 (0,05)	1,51 [0,25; 9,04] 0,652	1,51 [0,25; 9,03] 0,652	0,02 [-0,08; 0,13] 0,650
Thrombozytopenie	32 (0,76)	35 (0,83)	0,92 [0,57; 1,49] 0,732	0,92 [0,57; 1,48] 0,732	-0,07 [-0,45; 0,31] 0,732

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit dem Faktor *Behandlung*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-1-3

Hyperkaliämie und Lebertoxizität

Bei Betrachtung der relevanten UE gemäß RMP zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für die Hyperkaliämie und die Lebertoxizität. Das RR für die Hyperkaliämie beträgt 0,83 [95 %-KI: 0,74; 0,93] und für die Lebertoxizität 0,75 [95 %-KI: 0,61; 0,94].

Hyperkaliämie ist eine bekannte Nebenwirkung von allen Inhibitoren des RAAS und wird über einen verminderten Aldosteron-abhängigen Natrium-Kalium-Austausch in der Niere bedingt. Insbesondere eine schwere Hyperkaliämie ist für den Patienten ein bedrohliches Ereignis, das schwere Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern auslösen kann (129, 130). Eine Überlegenheit von LCZ696 im Endpunkt Hyperkaliämie ist deswegen für den Patienten von unmittelbarer Relevanz. Die Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für das UE Hyperkaliämie ist über alle Schweregrade konsistent (jeweils LCZ696 vs. Enalapril: milde Hyperkaliämie: 337 vs. 395, moderate Hyperkaliämie 142 vs. 175, schwere Hyperkaliämie 21 vs. 35). Dies trifft auch für die Anzahl von Patienten mit dem SUE Hyperkaliämie zu (LCZ696 vs. Enalapril 17 vs. 42) (80). Ein möglicher Mechanismus für die Überlegenheit von LCZ696 im Endpunkt Hyperkaliämien könnte eine Verbesserung der Nierenfunktion sein. So erhöht eine Verschlechterung der Nierenfunktion das Hyperkaliämierisiko unter Enalapril (114). Konsistent mit einer möglichen Verbesserung der Nierenfunktion sind die nichtsignifikanten Trends sowohl im UE eingeschränkte Nierenfunktion (RR = 0,92), als auch im Endpunkt terminale Niereninsuffizienz (8 Fälle unter LCZ696 vs. 16 unter Enalapril, siehe Tabelle 4-75).

Obwohl Lebererkrankungen nicht zu den häufigen Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz zählen, kann eine Stauung und Ischämie der Leber unter anderem im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz (auch im Rahmen einer Globalherzinsuffizienz) und einer hämodynamischen Beeinträchtigung auftreten (131-134). Eine Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich des UE Lebertoxizität könnte somit auch eine Verbesserung der allgemeinen klinischen und hämodynamischen Situation des Patienten widerspiegeln. Diese Interpretation liegt insofern nahe, da es sich bei Enalapril um eine kaum hepatotoxische Substanz handelt, d. h. der beobachtete Effekt nicht aufgrund einer recht starken lebertoxischen Wirkung von Enalapril erklärt werden könnte (114). Das UE Lebertoxizität trat unabhängig vom Schweregrad im LCZ696-Arm seltener auf als im Enalapril-Arm (jeweils LCZ696 vs. Enalapril: milde Lebertoxizität: 62 vs. 82, moderate Lebertoxizität 50 vs. 69, schwere Lebertoxizität 25 vs. 33). Auch das SUE Lebertoxizität trat im LCZ696-Arm seltener auf (LCZ696 vs. Enalapril 34 vs. 48) (80).

Hypotonie

Für das UE Hypotonie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Enalapril im Vergleich zu LCZ696 mit einem RR von 1,31 [95 %-KI: 1,21; 1,43]. Hypotonie ist eine mögliche Nebenwirkung verschiedener Herzinsuffizienz-Therapien (RAAS-Blocker, Betablocker und Diuretika), da diese einen blutdrucksenkenden Effekt aufweisen (130). Auch LCZ696

senkt den Blutdruck sowohl über die Valsartan- als auch die Sacubitril-Komponente (135). Schwere hypotone Episoden können den Patienten durch Schwindel, Synkopen und Stürze beeinträchtigen. Die Überlegenheit von Enalapril im Vergleich zu LCZ696 für das UE Hypotonie ist nicht über alle Schweregrade konsistent: Während milde und moderate Hypotonien unter LCZ696 numerisch häufiger auftraten als unter Enalapril (LCZ696 vs. Enalapril: milde Hypotonie: 579 vs. 422, moderate Hypotonie 369 vs. 276) (80), traten schwere Hypotonien unter LCZ696 numerisch seltener auf (79 vs. 88 Fälle) (80). Auch erlitten weniger Patienten im LCZ696-Arm das SUE Hypotonie (LCZ696 vs. Enalapril 117 vs. 147) (80). Insbesondere schwere und schwerwiegende Hypotonien treten also unter LCZ696 seltener auf als unter Enalapril.

Weitere UE gemäß RMP

Für die UE eingeschränkte Nierenfunktion, Angioödem, embryo-fetale Toxizität / Letalität, Veränderung der kognitiven Funktion, Neutropenie sowie Thrombozytopenie zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen LCZ696 und Enalapril. Als weiteres Risiko findet sich im RMP die neonatale / infantile Toxizität durch Aufnahme von Muttermilch. Hier wurde kein Ereignis bei Patienten beobachtet.

Für die Häufigkeit von Patienten mit Angioödemen liegen zusätzlich verblindet adjudizierte Daten vor. In der doppelblinden Phase der Studie traten 19 durch Adjudizierung bestätigte Angioödeme im LCZ696-Arm auf, verglichen mit 10 durch Adjudizierung bestätigten Angioödemen im Enalapril-Arm (Unterschied nicht statistisch signifikant). In keinem einzigen Fall kam es zu einem schweren Angioödem mit Beeinträchtigung der Atemwege (26). Die in Tabelle 4-105 dargestellte Zahl von Patienten liegt deutlich höher, da eine breite, aber insbesondere aufgrund der generellen Ödemneigung von Herzinsuffizienzpatienten wenig spezifische Abfrage in der Studiendatenbank zugrunde liegt.

Das Auftreten einer Demenz stellt aufgrund des Wirkmechanismus von LCZ696 prinzipiell ein Risiko dar, da Neprilysin eines von einer Vielzahl von Enzymen (darunter ACE) ist, die das mit der Alzheimer-Erkrankung assoziierte Amyloid-beta-Peptid abbauen. Bei gesunden Freiwilligen kommt es unter LCZ696, im Gegensatz zum Tiermodell, nicht zu einem Anstieg der pathologisch wichtigen Varianten von Amyloid-beta (1-40 und 1-42). In der PARADIGM-HF-Studie wurde das Auftreten von Demenz-assoziierten UE mit zwei Suchstrategien basierend auf der MedDRA-Kodierung untersucht. Eine breit angelegte sensitive, aber wenig spezifische Suchstrategie mit 69 PT, z. B. „Verwirrung“ oder „Schläfrigkeit“ erbrachte 86 Fälle unter LCZ696 und 83 Fälle unter Enalapril. Eine spezifischer angelegte Abfrage in der Studiendatenbank mit 18 PT erbrachte hingegen 12 Fälle unter LCZ696 und 15 Fälle unter Enalapril (Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant) (80).

Die bisher dargestellten Verträglichkeitsdaten beruhen auf den Ergebnissen der doppelblinden Behandlungsphase und des SAF-Kollektivs. Die Bewertung der Verträglichkeit von LCZ696 in der PARADIGM-HF-Studie muss auch unter Berücksichtigung der einfach blinden Run-in

Phase vorgenommen werden. Es erscheint wahrscheinlich, dass die Häufigkeit von UE in der doppelblinden Behandlungsphase in beiden Behandlungsarmen bei Verzicht auf die Run-in Phase höher ausgefallen wäre. Da die häufigsten UE, die zu einem Ausscheiden in der Run-in Phase führten (Hypotonie, Hyperkaliämie, Verschlechterung der Nierenfunktion), aber typische Nebenwirkungen von RAAS-Blockern darstellen und sowohl unter Enalapril als auch unter LCZ696 auftreten, kann davon ausgegangen werden, dass das in der doppelblinden Behandlungsphase erfasste relative Verträglichkeitsprofil beider Substanzen von der Run-in Phase im Wesentlichen unbeeinflusst blieb.

UE in der Run-in Phase

Um ein vollständiges Bild zu ermöglichen, werden die wichtigsten UE aus den beiden Run-in-Abschnitten berichtet. Eine vollständige Beschreibung der UE in der Run-in Phase findet sich im CSR der Studie (26).

Insgesamt trat bei 22,48 % der Patienten im Enalapril-Abschnitt der Run-in Phase mindestens ein UE auf. Bei 6,05 % der Patienten wurde aufgrund eines UE die Enalapril-Behandlung abgebrochen. Während des LCZ696-Run-in Abschnitts trat bei 28,65 % der Patienten mindestens ein UE auf. Bei 5,51 % der Patienten wurde aufgrund eines UE die LCZ696-Behandlung abgebrochen. Die häufigsten UE im Enalapril-Run-in Abschnitt waren Husten (2,77 %), Hyperkaliämie (2,65 %), eingeschränkte Nierenfunktion (2,18 %) und Hypotonie (2,04 %). Demgegenüber traten im LCZ696-Run-in Abschnitt am häufigsten die UE Hypotonie (3,09 %), Hyperkaliämie (2,75 %) und eingeschränkte Nierenfunktion (2,25 %) auf (26).

Ein quantitativer Vergleich zwischen dem Enalapril- und dem LCZ696-Run-in-Abschnitt erscheint wegen des sequentiellen Designs und der unterschiedlichen Expositionsdauer in beiden Abschnitten nicht sinnvoll. Demgegenüber zeigt sich qualitativ, dass die Art der UE, die bei beiden Substanzen im Run-In-Abschnitt auftraten, vergleichbar ist mit der Art der UE in der doppelblinden Phase.

Gesamtfazit Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril bzgl. des Auftretens von SUE (auch bei Nichtberücksichtigung von Todesfällen und Hospitalisierungen statistisch signifikant) als auch bzgl. des Auftretens von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führen (Signifikanzverlust bei Nichtberücksichtigung von Todesfällen und Hospitalisierungen). Auf Ebene der relevanten UE gemäß RMP steht einer signifikanten Überlegenheit von LCZ696 bei Hyperkaliämien aller Schweregrade und bei Lebertoxizität aller Schweregrade eine signifikante Überlegenheit von Enalapril bei Hypotonien, getragen von leichten und moderaten Ereignissen, entgegen. Bei schweren und schwerwiegenden Hypotonien zeigt sich ein numerischer Vorteil für LCZ696.

Bei der Beurteilung der Verträglichkeit ist zu berücksichtigen, dass für Enalapril eine Dosis-Nebenwirkungsbeziehung besteht: demzufolge ist bei einer höheren Enalapril Dosierung mit einer Zunahme der Zahl der SUE und UE bei den mit Enalapril behandelten Patienten zu rechnen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 Beschreibung Enalapril Dosierung).

Unter Abwägung aller Punkte ergibt sich eine bessere Verträglichkeit von LCZ696 gegenüber Enalapril, sowohl wegen der Zahl der Verträglichkeitsdimensionen mit signifikanter Überlegenheit von LCZ696 (SUE, UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führen, Hyperkaliämie und Lebertoxizität) als auch aufgrund der Schwere der zugrundeliegenden Ereignisse (insbesondere SUE).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.16 Primärer Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung)

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Der primäre Endpunkt der PARADIGM-HF-Studie setzt sich aus den Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zusammen. Details zur Operationalisierung der Komponente kardiovaskuläre Mortalität sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben. Details zur Operationalisierung der Komponente Herzinsuffizienz-Hospitalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben. Für den primären Endpunkt werden folgende Analysen berichtet: • Häufigkeit des primären Endpunkts: Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärem Tod während der doppelblinden Behandlungsphase. • Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod oder erster Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Zensierungen erfolgen im Falle von nicht-kardiovaskulären Todesfällen zum Todesdatum bzw. zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient am Leben war, zum Datum des Widerrufs der Einwilligungserklärung oder zum Stichtag des Studienendes (31. März 2014).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) durch den Prüfarzt und die Beurteilung durch das klinische Endpunktkomitee erfolgten verblindet. Der Endpunkt wurde anhand von festgelegten Kriterien a priori definiert (siehe Tabelle 4-106) und durch das unabhängige Endpunktkomitee adjudiziert (126). Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, da der primäre Endpunkt die Voraussetzungen zur Berücksichtigung von kombinierten Endpunkten entsprechend der Allgemeinen Methoden des IQWiG erfüllt: Beide Komponenten des primären Endpunkts stellen a priori definierte patientenrelevante Endpunkte dar, deren Ergebnisse im vorliegenden Dossier ebenfalls isoliert berichtet werden (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.4). Die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung sind für den Patienten von ähnlicher „Schwere“ gemäß der Erläuterung im IQWiG-Methodenpapier (24). Sie können kombiniert werden, da die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz erfolgt (siehe Tabelle 4-47). Zusammenfassend lässt sich das Verzerrungspotential des primären Endpunkts demzufolge als niedrig einstufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden zunächst die Häufigkeiten und die Effektschätzer OR, RR und RD des primären Endpunkts beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten primären Endpunkts in numerischer und grafischer Form dargestellt (Kaplan-Meier-Schätzer und HR).

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,77 [0,70; 0,85] < 0,001	0,82 [0,76; 0,89] < 0,001	-4,69 [-6,52; -2,86] < 0,001

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-1-1

Für den primären Endpunkt zeigt sich für die Effektschätzer OR, RR und RD eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril ($p < 0,001$). Im LCZ696-Arm trat bei insgesamt 914 (21,83 %) Patienten das Ereignis Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen oder das Ereignis Herzinsuffizienz-Hospitalisierung auf, im Enalapril-Arm dagegen bei 1.117 (26,52 %) Patienten. Das RR beträgt 0,82 [95 %-KI: 0,76; 0,89], d. h. das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten mindestens eines der Ereignisse (Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) zu erleiden ist um 18 % geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) dargestellt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,80 [0,73; 0,87]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	33,8 [31,0; 37,1]	25,7 [23,4; 27,8]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung* und *geografische Region*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-1-2

Die Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) zeigt, ebenso wie die Effektschätzer OR, RR und RD, eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril ($p< 0,001$). Das HR beträgt 0,80 [95 %-KI: 0,73; 0,87] zugunsten von LCZ696, d. h. die Ereignisrate der mit LCZ696 behandelten Patienten für Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist um 20 % geringer als die der mit Enalapril behandelten Patienten. Somit ist der primäre Endpunkt der PARADIGM-HF-Studie erreicht worden.

Abschließend ist der Kaplan-Meier-Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts dargestellt.

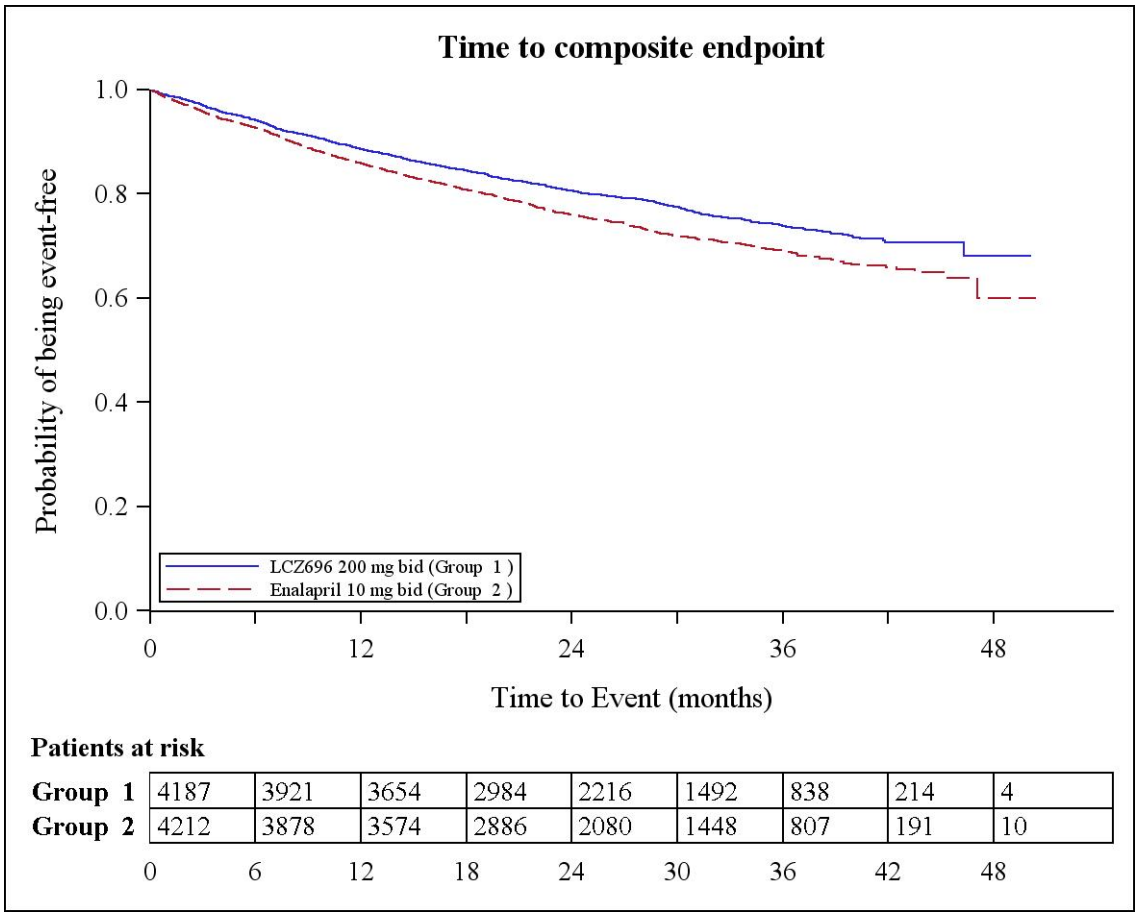


Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung)

Die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer zeigt eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril über den gesamten zeitlichen Verlauf, wodurch das Vorliegen eines proportionalen Hazards angenommen werden kann. Dabei ist bereits nach einer kurzen Beobachtungsdauer ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar, welcher im Zeitverlauf an Ausprägung zunimmt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass LCZ696 die kombinierten Ereignisse kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung statistisch signifikant verringert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.17 CCA – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts CCA

Studie	Operationalisierung
PARADIGM-HF	Der CCA bewertet die Veränderung des Gesundheitszustandes (Verbesserung, Verschlechterung, keine Änderung) des Patienten im Laufe der Studie und setzt sich aus den zwei Komponenten PGA und Veränderung der NYHA Klasse zusammen. Er wurde in der Studie bei Monat 4, 8, 12, 24, 36 und bei Studienende bestimmt. Details zur Erhebung der Komponente PGA sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.13 beschrieben. Details zur Erhebung der Komponente Veränderung der NYHA-Klasse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 beschrieben. Eine Verbesserung im CCA liegt vor, wenn sich zum betrachteten Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline • die NYHA-Klasse um mindestens eine Stufe verbessert hat und keine Verschlechterung im PGA dokumentiert ist oder • die NYHA Klasse nicht verschlechtert hat und eine Verbesserung im PGA dokumentiert ist. Eine Verschlechterung im CCA liegt vor, wenn • sich zum betrachteten Zeitpunkt die NYHA-Klasse im Vergleich zur Baseline verschlechtert hat, oder • zum betrachteten Zeitpunkt eine Verschlechterung im PGA dokumentiert ist. Für Patienten, die bis zum Erhebungszeitpunkt des CCA aufgrund von kardiovaskulären Gründen verstorben sind oder wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, liegt definitionsgemäß immer eine Verschlechterung des CCA vor. Im vorliegenden Dossier wird der CCA für den Zeitpunkt Monat 8 und Studienende dargestellt. Zu Monat 8 werden dabei alle Patienten dargestellt, für die Daten vorliegen. Für den CCA bei Studienende werden Imputationen durchgeführt: bei lebenden Patienten wird der letzte bekannte Wert fortgetragen (LOCF). Bei verstorbenen Patienten wird für PGA und Veränderung der NYHA Klasse der jeweils schlechteste mögliche Wert eingesetzt. Ein Vergleich der CCA-Werte zwischen Monat 8 und Studienende ist daher nicht sinnvoll.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CCA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGM-HF	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt für die PARADIGM-HF-Studie ein niedriges Verzerrungspotential vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt CCA wurde verblindet und anhand von a priori festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-110) durch den Prüfarzt erhoben. Die Analyse des FAS wurde entsprechend dem ITT-Prinzip durchgeführt sowie die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, da der Endpunkt die Voraussetzungen zur Berücksichtigung von kombinierten Endpunkten entsprechend der Allgemeinen Methoden des IQWiG erfüllt (24): Beide Komponenten des Endpunkts CCA stellen a priori definierte patientenrelevante Endpunkte dar, deren Ergebnisse im vorliegenden Dossier ebenfalls isoliert berichtet werden (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.13 und 4.3.1.3.1.11). Die Komponenten PGA und Veränderung der NYHA-Klasse sind von ähnlicher Schwere für den Patienten und können deshalb kombiniert werden. Folglich lässt sich das Verzerrungspotential des Endpunkts CCA als niedrig einstufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Häufigkeiten und Effektschätzer OR, RR und RD für den Endpunkt CCA dargestellt.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden aufgeführten Zeitpunkten Monat 8 und Studienende ist aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens nicht sinnvoll (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt CCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	577 (14,34)	703 (17,34)	0,80 [0,71; 0,90] < 0,001	0,83 [0,75; 0,91] < 0,001	-3,00 [-4,59; -1,41] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	1646 (40,90)	1569 (38,70)	1,11 [1,01; 1,21] 0,034	1,06 [1,00; 1,12] 0,043	2,20 [0,07; 4,34] 0,043
Studienende*					
N'	4129	4147			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	1308 (31,68)	1491 (35,95)	0,83 [0,75; 0,91] < 0,001	0,88 [0,83; 0,94] < 0,001	-4,28 [-6,31; -2,24] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	1601 (38,77)	1448 (34,92)	1,20 [1,09; 1,31] < 0,001	1,11 [1,05; 1,18] < 0,001	3,86 [1,78; 5,93] < 0,001

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)* und *geografische Region*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-1-4

Für den CCA zeigt sich zum Zeitpunkt Monat 8 bzw. zum Studienende eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Die Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung des CCA war zu beiden Zeitpunkten im LCZ696-Arm geringer als im Enalapril-Arm. Ebenso war die Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung des CCA zu beiden Zeitpunkten im LCZ696-Arm höher als im Enalapril-Arm. Bezüglich der Verschlechterung des CCA beträgt das RR zum Zeitpunkt Monat 8 0,83 [95 %-KI: 0,75; 0,91] bzw. am Studienende 0,88 [95 %-KI: 0,83; 0,94] zugunsten von LCZ696. Das RR einer Verbesserung

des CCA beträgt 1,06 [95 %-KI: 1,00; 1,12] zum Zeitpunkt Monat 8, bzw. 1,11 [95 %-KI: 1,05; 1,18] zum Studienende zugunsten von LCZ696. Führt man die Analysen zum Studienende ohne Imputation des schlechtesten Wertes für die verstorbenen Patienten durch, so bleibt die Effektgröße vergleichbar und die statistische Signifikanz erhalten (30).

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass es unter der Therapie mit LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zum Monat 8 bzw. zum Studienende statistisch signifikant seltener zu einer Verschlechterung sowie statistisch signifikant häufiger zu einer Verbesserung des CCA kommt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppen dargestellt. Die Interaktionstests wurden pro Endpunkt für alle der in der PARADIGM-HF-Studie a priori geplanten Subgruppen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Ein p-Wert im Interaktionstest von unter 0,05 wird gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG als Beleg für eine Interaktion gewertet, p-Werte des Interaktionstests größer gleich 0,05 und kleiner 0,2 werden als Hinweis auf eine Interaktion interpretiert (24). Die Trennpunkte wurden ebenfalls a priori definiert und werden in Tabelle 4-113 erläutert. Die statistischen Aussagen zu den Tabellen beziehen sich jeweils – wenn nicht anders angegeben – auf das RR.

Tabelle 4-113: Trennpunkte der Subgruppenanalysen

Subgruppe	Trennpunkte	Begründung des Trennpunktes
Altersgruppe I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	Altersgrenze gemäß EMA Guideline für geriatrische Populationen (136)
Altersgruppe II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	Altersgrenze gemäß EMA Guideline für geriatrische Populationen (136)
Geschlecht	Männlich, weiblich	qualitative Variable
Ethnische Gruppe	kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere	Übliche Trennung aufgrund genetischer Unterschiede
Geografische Region	Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere	Übliche Trennung bei internationalen Studien
NYHA Klasse bei Baseline	I/II, III/IV	Dichotomisierung basierend auf einer Trennung der zwei häufigsten NYHA-Klassen II und III
Ejektionsfraktion I bei Baseline	≤ 30 %, > 30 %	Median der bei Baseline erhobenen EF Werte
Ejektionsfraktion II bei Baseline	≤ 35 %, > 35 %	Geändertes Einschlusskriterium durch Amendment 1 (vorher ≤ 40 %)
Systolischer Blutdruck bei Baseline	≤ 120 mmHg, > 120 mmHg	Median der bei Baseline erhobenen systolischen Blutdruckwerte
NT-proBNP bei Baseline	≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l	Median der bei Baseline erhobenen NT-proBNP Werte
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	ja, nein	qualitative Variable
Zeit seit Erstdiagnose	≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre	Einteilung nach kurz-, mittel- und langfristig zurückliegender Diagnosestellung
eGFR bei Baseline	< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²	Einteilung entsprechend Standardklassifikation (137)
Vorhofflimmern in der Anamnese	ja, nein	qualitative Variable
Diabetes bei Baseline	ja, nein	qualitative Variable
Hypertonie bei Baseline	ja, nein	qualitative Variable
Vortherapie mit ACE-Hemmer	ja, nein	qualitative Variable
Vortherapie mit ARB	ja, nein	qualitative Variable
MRA-Therapie bei Baseline	ja, nein	qualitative Variable

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA: European Medicines Agency
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association

Für alle Subgruppen mit einem statistischen Beleg für oder Hinweis auf eine Interaktion werden anschließend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit den dazugehörigen Effektmaßen zur Prüfung einer potentiellen Effektmodifikation beschrieben. Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppen ohne einen Beleg oder Hinweis auf Interaktion sind in Modul 5 dargestellt (28-30, 82, 83).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen Interaktionstests der Identifikation systematischer Modifikationen zwischen den Gruppen, welche durch Einzelanalysen innerhalb einer jeden Subgruppe verifiziert werden sollen. Aus der Vielzahl statistischer Testsituationen resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Vielmehr bedarf es für einen gesicherten Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen und Hinweisen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Hinweise und Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

Dies entspricht den methodischen Ausführungen des IQWiG, wonach Subgruppen einen eingeschränkten Beweischarakter besitzen und daher mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten demzufolge „nicht das Ergebnis einer primären Analyse dominieren“ (24).

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Fragestellung nur die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie zum direkten Vergleich von LCZ696 und Enalapril vorliegen.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit der Gesamtmortalität		Zeit bis zum Tod	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,994	-	0,930	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,777	-	0,688	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,600	-	0,571	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,766	-	0,850	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,618	-	0,698	-
NYHA Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,811	-	0,939	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,996	-	0,754	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,966	-	0,896	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,243	-	0,197	Hinweis
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,345	-	0,259	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,281	-	0,293	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,097	Hinweis	0,115	Hinweis
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,403	-	0,541	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,898	-	0,979	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,019	Beleg	0,025	Beleg
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,231	-	0,145	Hinweis
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,424	-	0,337	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,435	-	0,340	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,672	-	0,757	-

	Häufigkeit der Gesamtmortalität		Zeit bis zum Tod	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Bei Betrachtung des Endpunkts Gesamtmortalität zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine Interaktion. Hinweise auf mögliche Interaktionen zeigen sich für die Subgruppenmerkmale systolischer Blutdruck bei Baseline (nur hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes), Zeit seit Erstdiagnose und Hypertonie bei Baseline (nur hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Blutdruck ≤ 120 mmHg				
N'	2298	2299		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,80 [0,70; 0,91]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [38,9; n.b.]	35,4 [32,3; 37,6]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Blutdruck > 120 mmHg				
N'	1889	1913		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,91 [0,78; 1,06]	0,216
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [37,9; n.b.]	40,1 [36,8; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,197

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-7-2

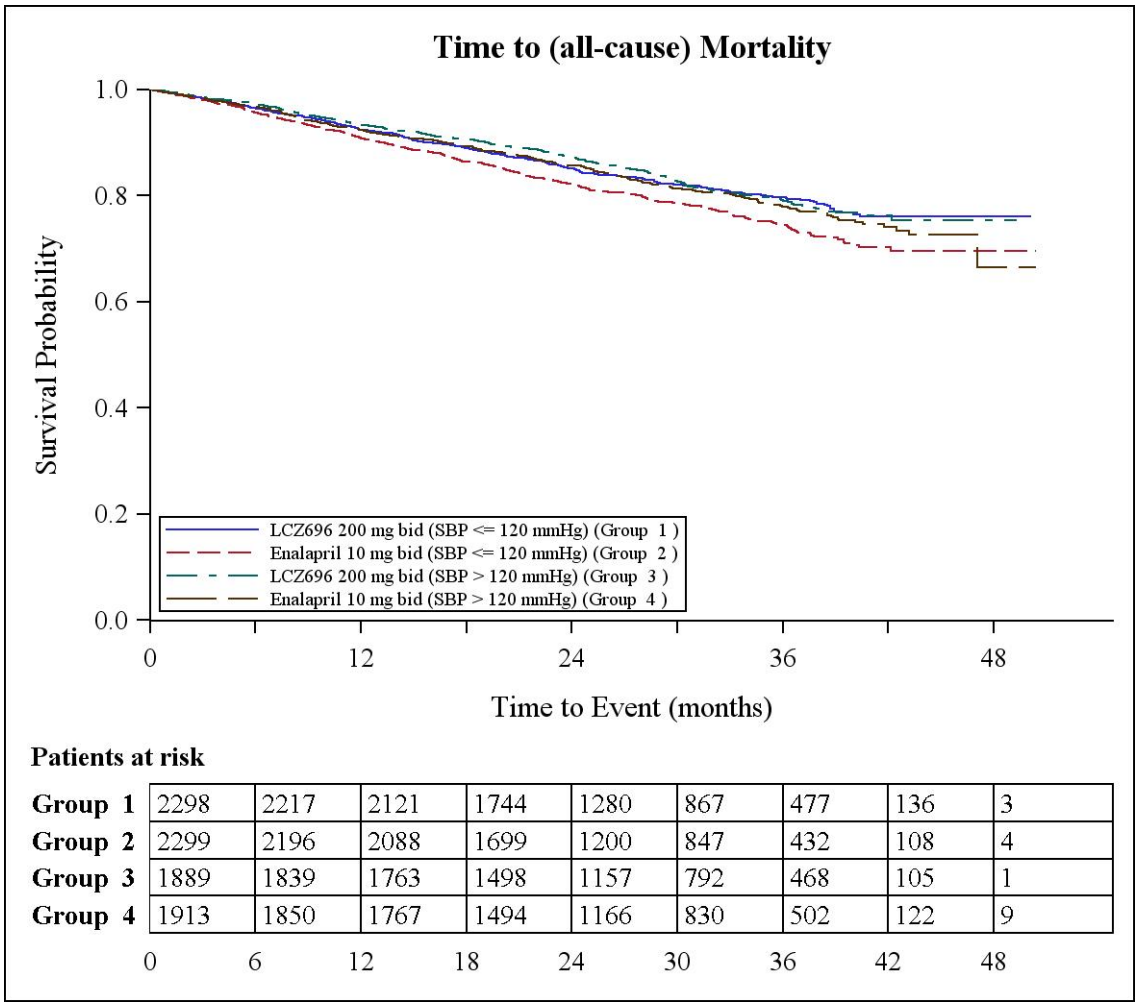


Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 120 mmHg ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 120 mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr	**N=1275**	**N=1248**			
Anzahl verstorbener Patienten - n (%)	161 (12,63)	201 (16,11)	0,75 [0,60; 0,94] 0,012	0,78 [0,65; 0,95] 0,013	-3,48 [-6,21; -0,74] 0,013
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre	**N=1621**	**N=1611**			
Anzahl verstorbener Patienten - n (%)	311 (19,19)	320 (19,86)	0,96 [0,81; 1,15] 0,666	0,97 [0,84; 1,11] 0,627	-0,68 [-3,41; 2,06] 0,627
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre	**N=1291**	**N=1353**			
Anzahl verstorbener Patienten - n (%)	239 (18,51)	314 (23,21)	0,75 [0,62; 0,91] 0,003	0,80 [0,69; 0,93] 0,003	-4,69 [-7,79; -1,60] 0,003
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,097		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-12-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Gesamtmortalität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr und Patienten mit einer Erstdiagnose, die mehr als 5 Jahre zurückliegt, ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungs-

effekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

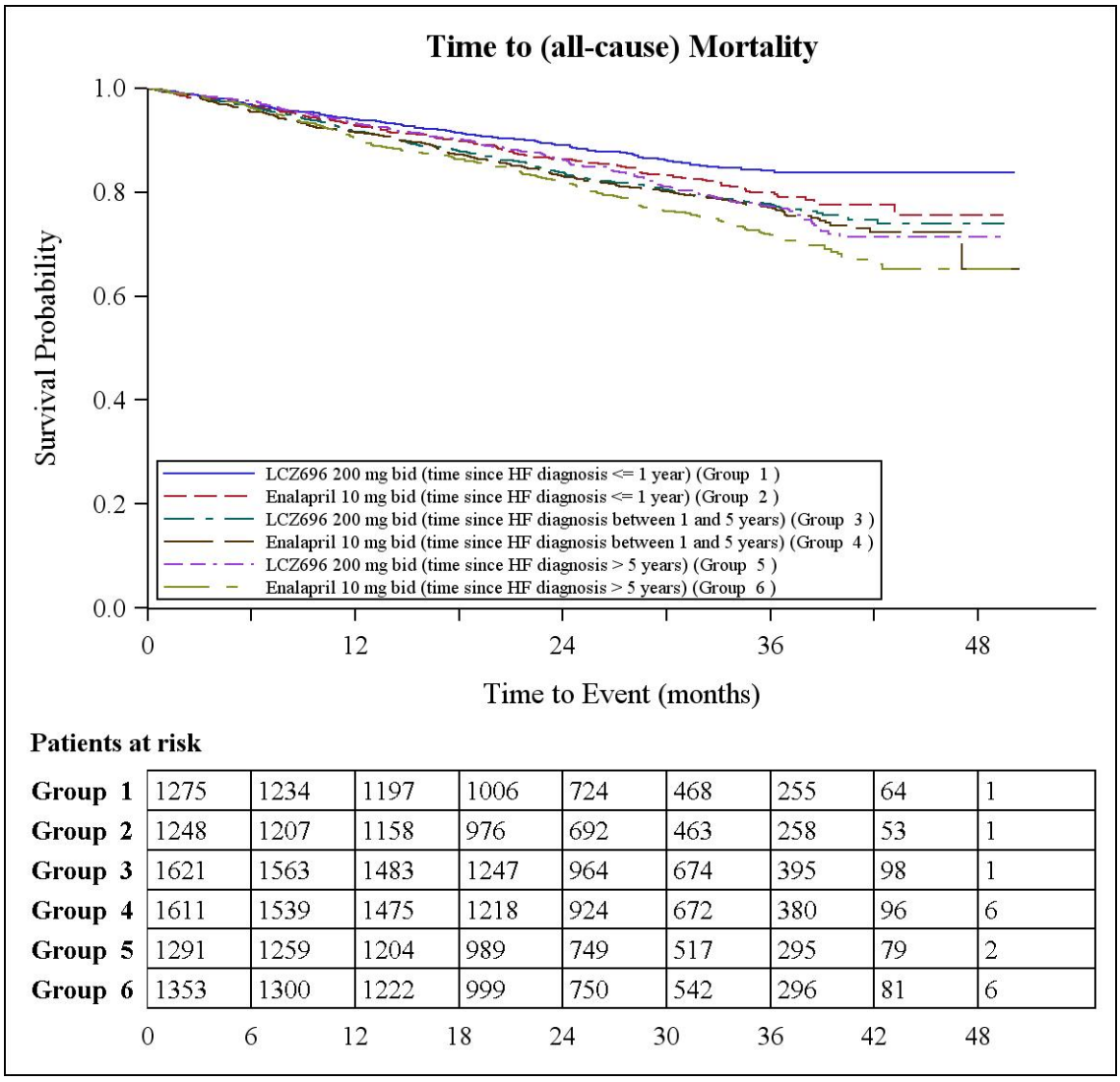
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr				
N'	1275	1248		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,78 [0,63; 0,96]	0,018
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [38,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre				
N'	1621	1611		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,96 [0,82; 1,13]	0,630
25 %-Quantil [95 %-KI]	40,5 [36,2; n.b.]	38,8 [35,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre				
N'	1291	1353		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,77 [0,65; 0,91]	0,003
25 %-Quantil [95 %-KI]	38,0 [35,0; n.b.]	32,4 [28,3; 35,5]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,115

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-12-2



Patients at risk

Group 1	1275	1234	1197	1006	724	468	255	64	1
Group 2	1248	1207	1158	976	692	463	258	53	1
Group 3	1621	1563	1483	1247	964	674	395	98	1
Group 4	1611	1539	1475	1218	924	672	380	96	6
Group 5	1291	1259	1204	989	749	517	295	79	2
Group 6	1353	1300	1222	999	750	542	296	81	6

0 6 12 18 24 30 36 42 48

Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr und Patienten mit einer Erstdiagnose, die mehr als 5 Jahre zurückliegt, ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Kein Diabetes bei Baseline	**N=2736**	**N=2756**			
Anzahl verstorbener Patienten - n (%)	408 (14,91)	525 (19,05)	0,74 [0,65; 0,86] < 0,001	0,78 [0,70; 0,88] < 0,001	-4,14 [-6,12; -2,15] < 0,001
Diabetes bei Baseline	**N=1451**	**N=1456**			
Anzahl verstorbener Patienten – n (%)	303 (20,88)	310 (21,29)	0,98 [0,82; 1,17] 0,801	0,98 [0,85; 1,13] 0,787	-0,41 [-3,37; 2,56] 0,787
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,019		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-13-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Gesamtmortalität zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistischer Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Kein Diabetes bei Baseline				
N'	2736	2756		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,77 [0,68; 0,88]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	39,2 [36,3; 43,2]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Diabetes bei Baseline				
N'	1451	1456		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,97 [0,83; 1,14]	0,727
25 %-Quantil [95 %-KI]	36,0 [31,9; 38,7]	34,0 [32,0; 38,5]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,025

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-13-2

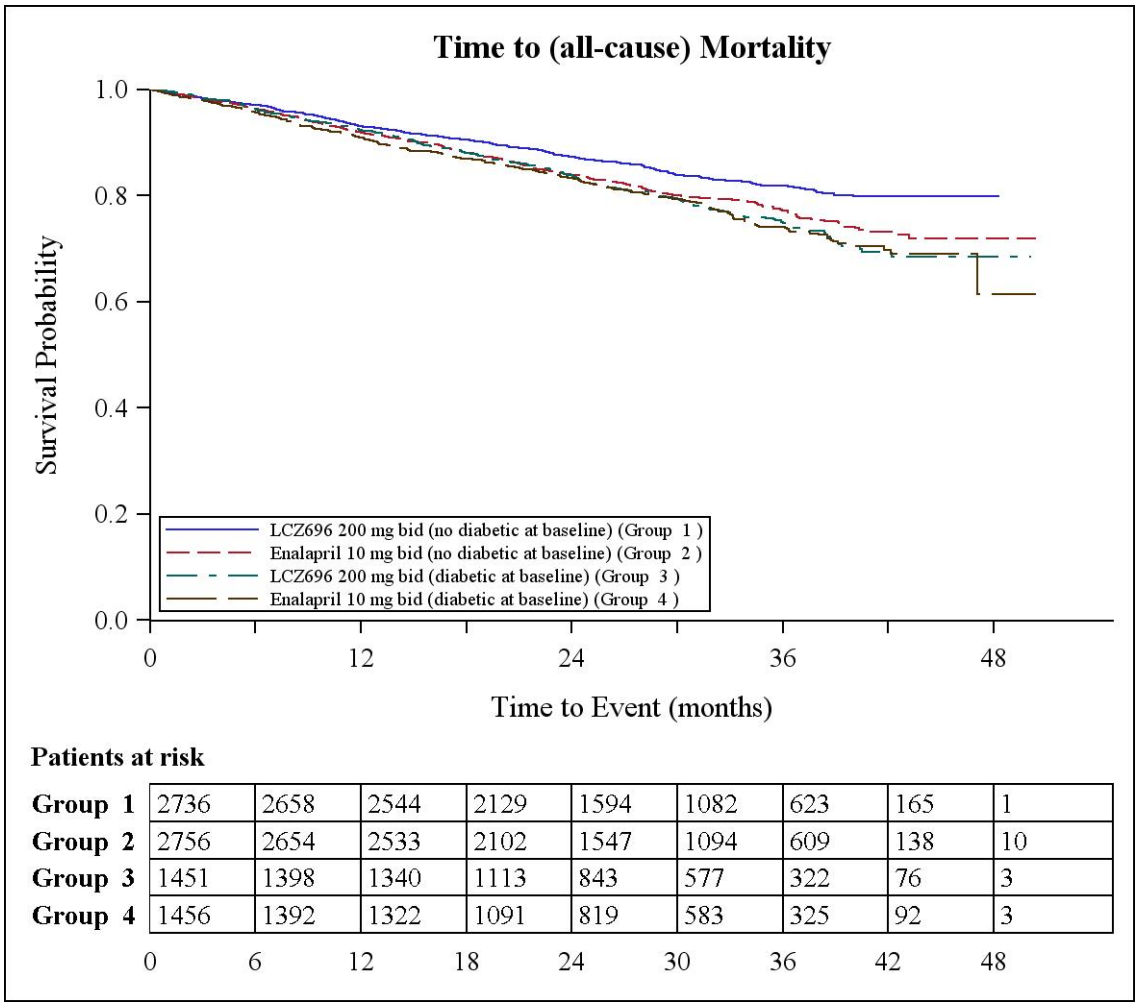


Abbildung 16: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Auch bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Hypertonie bei Baseline				
N'	1218	1241		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,75 [0,62; 0,91]	0,003
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	36,3 [34,4; 39,5]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Hypertonie bei Baseline				
N'	2969	2971		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,89 [0,79; 1,00]*	0,043
25 %-Quantil [95 %-KI]	42,2 [38,0; n.b.]	38,4 [34,6; 41,8]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,145

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

*exaktes 95 KI: [0,787; 0,996]

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-15-2

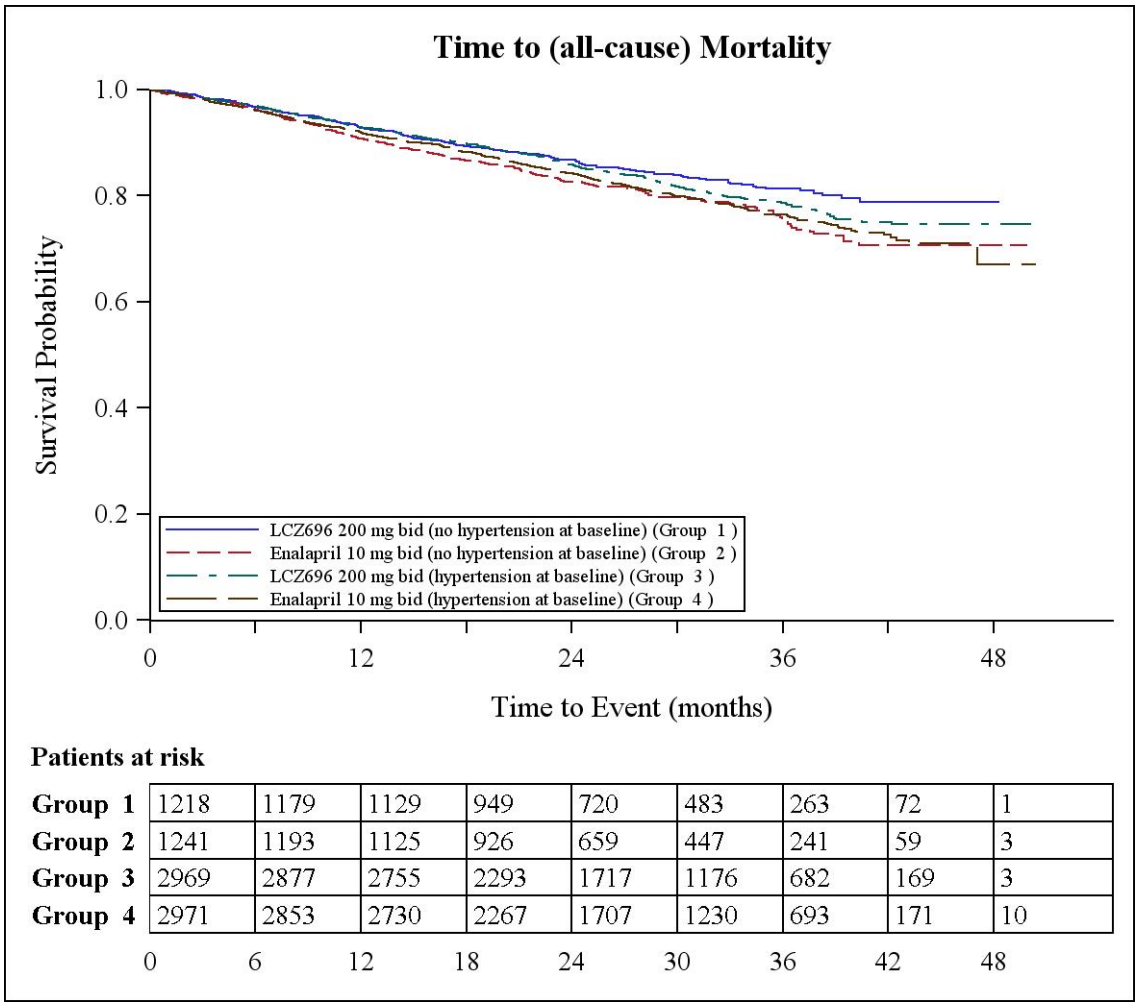


Abbildung 17: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität – RCT

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität		Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,751	-	0,704	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,644	-	0,616	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,985	-	0,923	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,742	-	0,764	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,717	-	0,809	-
NYHA Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,558	-	0,762	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,558	-	0,795	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,342	-	0,356	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,724	-	0,618	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,465	-	0,345	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,176	Hinweis	0,189	Hinweis
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,207	-	0,212	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,602	-	0,731	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,910	-	0,996	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,042	Beleg	0,050	Hinweis
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,210	-	0,145	Hinweis
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,074	Hinweis	0,065	Hinweis
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,080	Hinweis	0,068	Hinweis
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,267	-	0,319	-

	Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität		Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg einer Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf eine Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Bei Betrachtung des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine Interaktion bezüglich der Häufigkeit sowie ein Hinweis auf eine Interaktion für die Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes.

Weitere Hinweise auf Interaktionen zeigen sich in den Subgruppenmerkmalen frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Hypertonie bei Baseline (nur Überlebenszeit bis zum Eintritt des kardiovaskulären Todes), Vortherapie mit ACE-Hemmer und Vortherapie mit ARB.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=1580**	**N=1545**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	175 (11,08)	236 (15,28)	0,69 [0,56; 0,86] < 0,001	0,73 [0,60; 0,87] < 0,001	-4,20 [-6,57; -1,83] < 0,001
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=2607**	**N=2667**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	383 (14,69)	457 (17,14)	0,83 [0,72; 0,96] 0,014	0,86 [0,76; 0,97] 0,015	-2,44 [-4,42; -0,47] 0,015
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,176		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-11-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	1580	1545		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,72 [0,59; 0,87]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	47,1 [47,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	2607	2667		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,84 [0,74; 0,97]	0,014
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [38,9; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,189

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-11-4

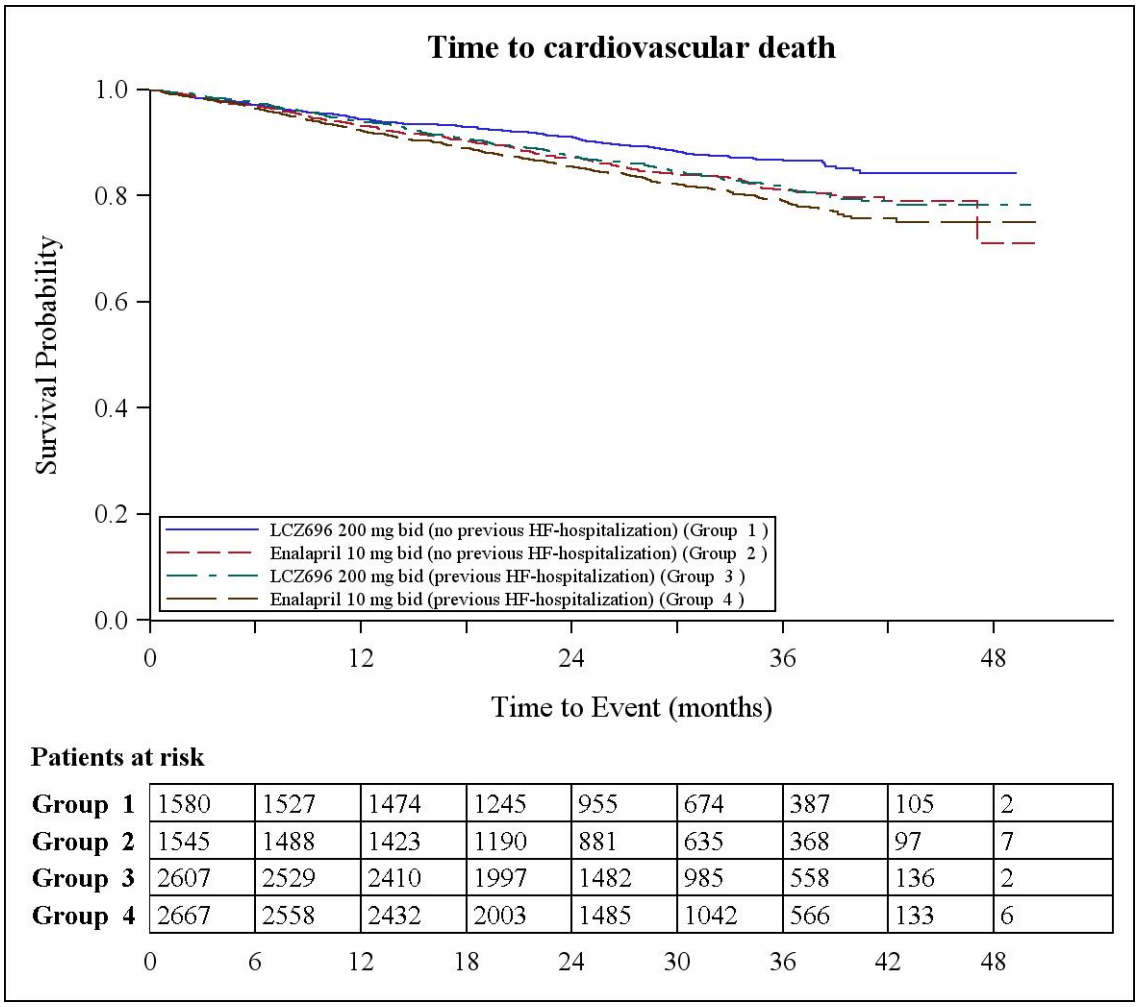


Abbildung 18: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Kein Diabetes bei Baseline	**N=2736**	**N=2756**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	320 (11,70)	435 (15,78)	0,71 [0,60; 0,82] < 0,001	0,74 [0,65; 0,85]* < 0,001	-4,09 [-5,91; -2,27] < 0,001
Diabetes bei Baseline	**N=1451**	**N=1456**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	238 (16,40)	258 (17,72)	0,91 [0,75; 1,11] 0,359	0,93 [0,79; 1,09] 0,345	-1,32 [-4,05; 1,42] 0,345
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,042		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

*exaktes 95 %-KI: [0,648; 0,848]

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-13-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

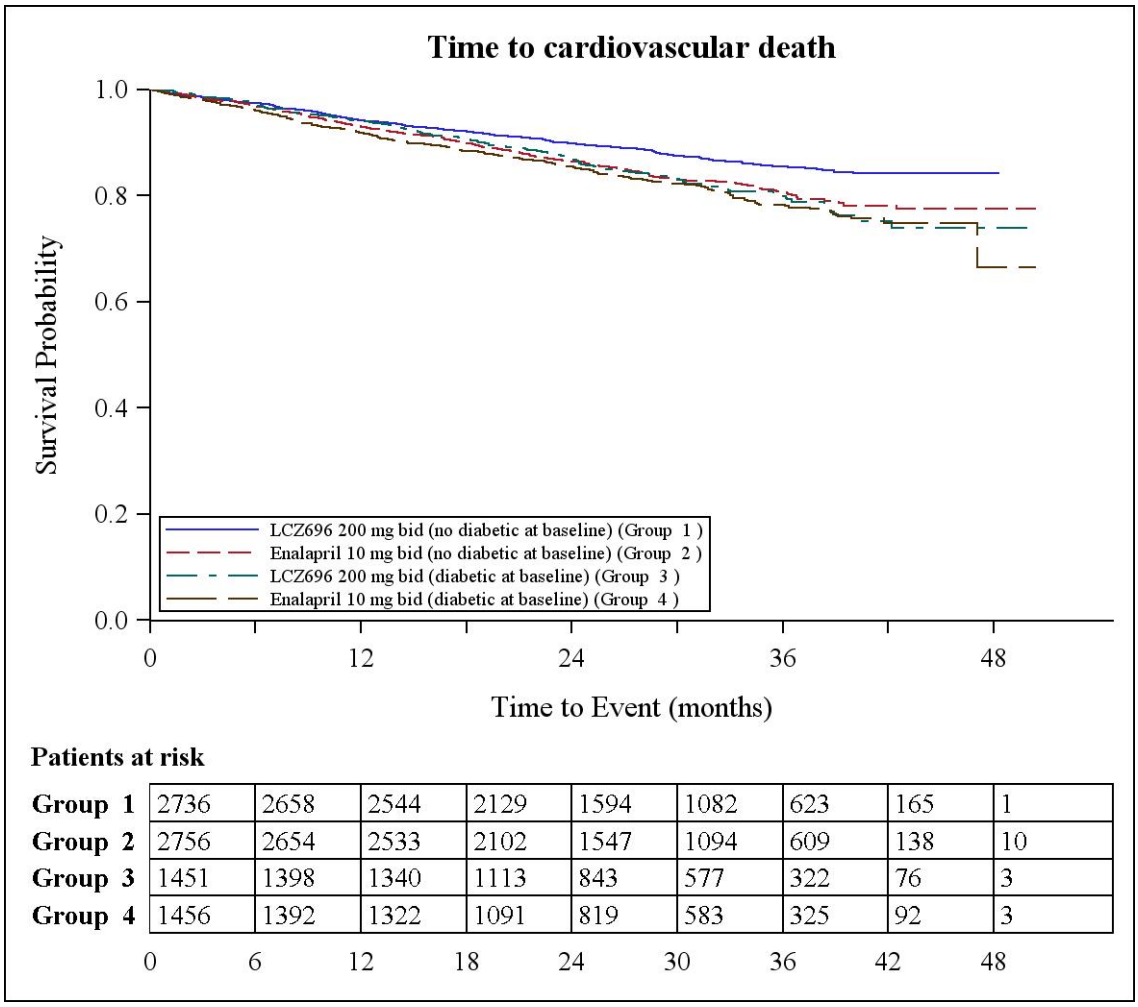
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Kein Diabetes bei Baseline				
N'	2736	2756		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,73 [0,63; 0,84]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [42,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Diabetes bei Baseline				
N'	1451	1456		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,92 [0,77; 1,09]	0,331
25 %-Quantil [95 %-KI]	42,2 [38,5; n.b.]	41,8 [36,3; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,050

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-13-4



Patients at risk

Group 1	2736	2658	2544	2129	1594	1082	623	165	1
Group 2	2756	2654	2533	2102	1547	1094	609	138	10
Group 3	1451	1398	1340	1113	843	577	322	76	3
Group 4	1456	1392	1322	1091	819	583	325	92	3

0 6 12 18 24 30 36 42 48

Abbildung 19: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Diabetes bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Hypertonie bei Baseline				
N'	1218	1241		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,70 [0,57; 0,86]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	39,5 [36,3; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Hypertonie bei Baseline				
N'	2969	2971		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,84 [0,74; 0,96]	0,011
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	47,1 [42,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,145

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-15-4

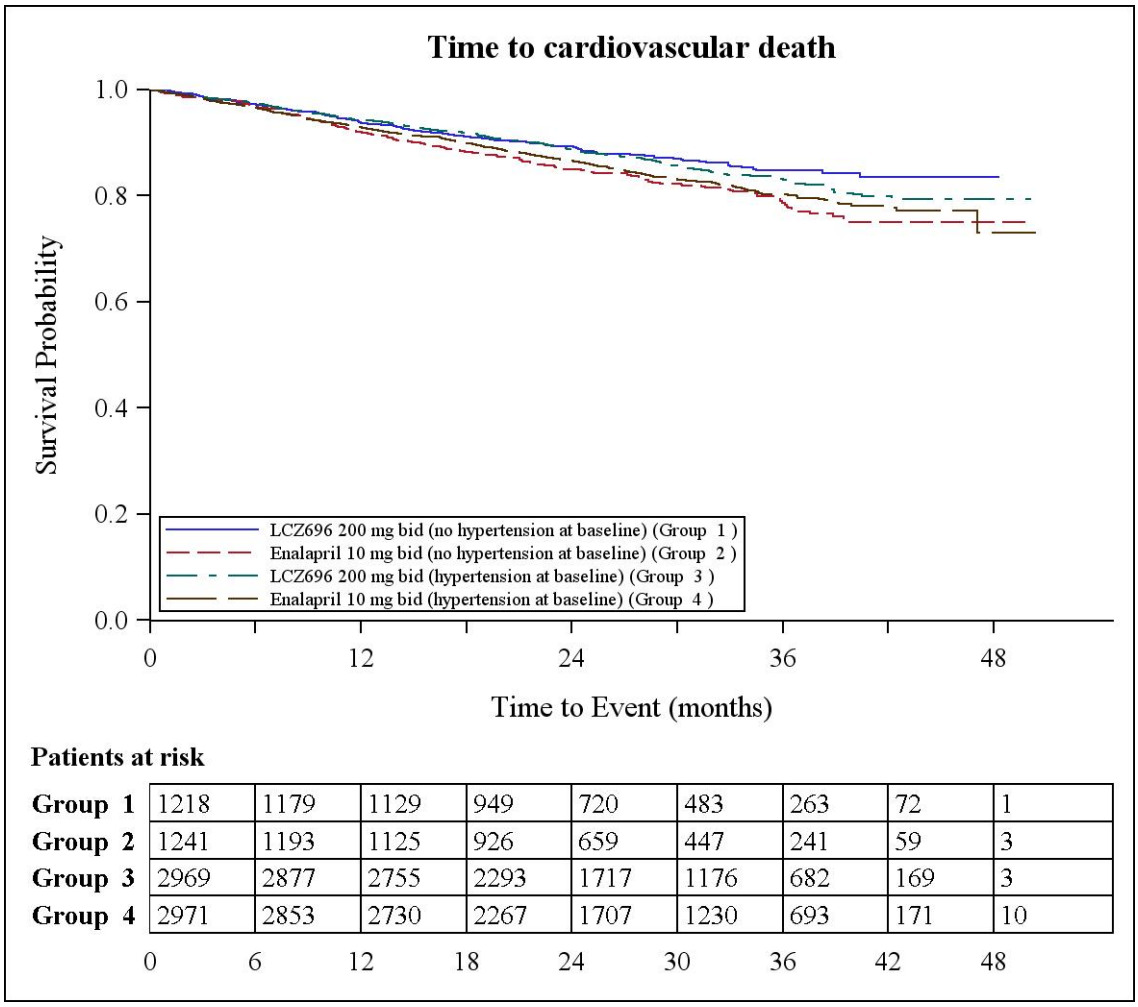


Abbildung 20: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=921**	**N=946**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	147 (15,96)	157 (16,60)	0,95 [0,74; 1,22] 0,683	0,96 [0,78; 1,18] 0,710	-0,64 [-3,98; 2,71] 0,710
Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=3266**	**N=3266**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	411 (12,58)	536 (16,41)	0,73 [0,64; 0,84] < 0,001	0,77 [0,68; 0,86] < 0,001	-3,83 [-5,53; -2,12] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,074		

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-16-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	921	946		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,96 [0,77; 1,20]	0,731
25 %-Quantil [95 %-KI]	40,5 [38,0; n.b.]	41,8 [36,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	3266	3266		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,75 [0,66; 0,86]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	47,1 [47,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,065

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-16-4

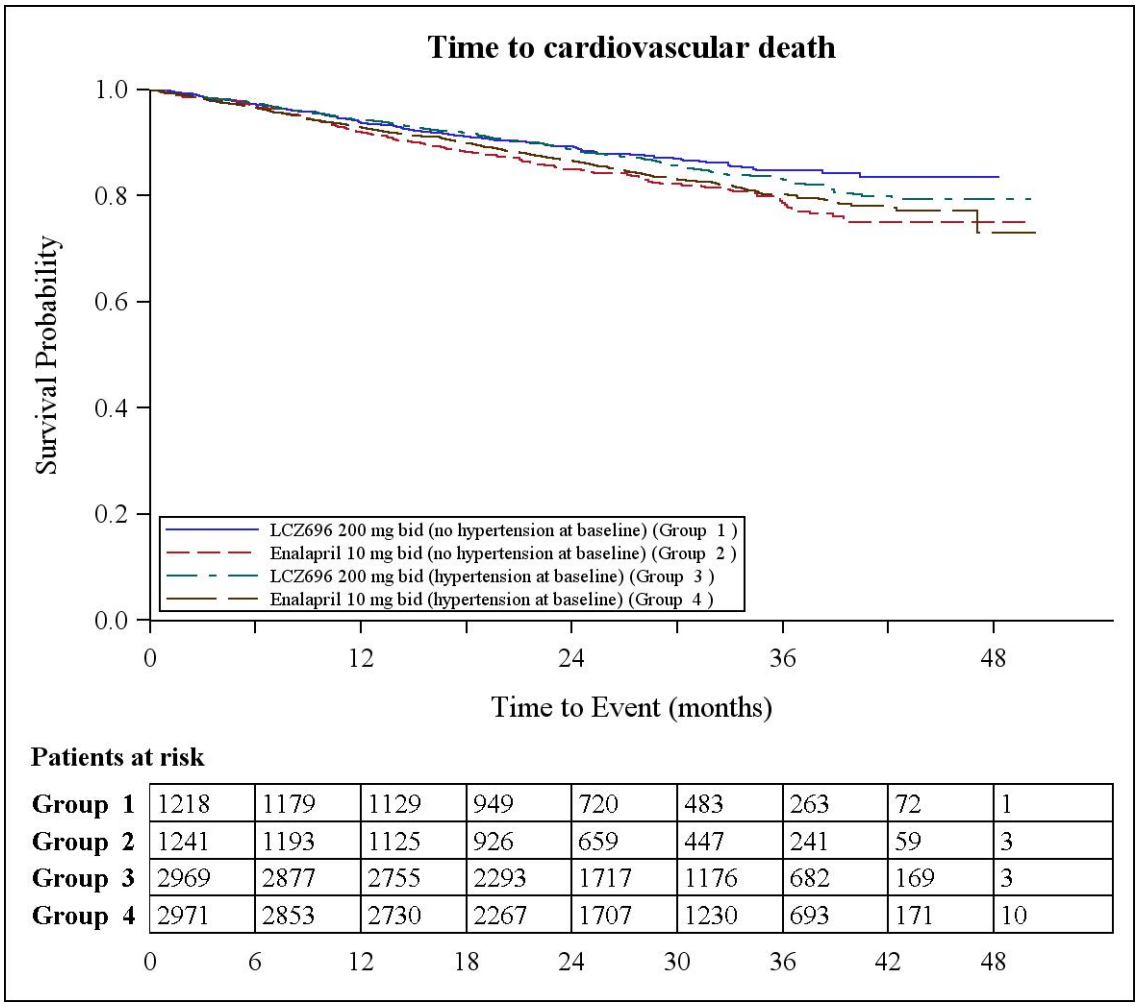


Abbildung 21: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ARB	**N=3258**	**N=3249**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	410 (12,58)	533 (16,41)	0,73 [0,64; 0,84] < 0,001	0,77 [0,68; 0,86] < 0,001	-3,82 [-5,53; -2,11] < 0,001
Vortherapie mit ARB	**N=929**	**N=963**			
Anzahl Patienten mit kardiovaskulärem Tod - n (%)	148 (15,93)	160 (16,61)	0,94 [0,74; 1,21] 0,650	0,96 [0,78; 1,18] 0,687	-0,68 [-4,01; 2,64] 0,687
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,080		

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-17-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne ARB-Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Überlebenszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ARB				
N'	3258	3249		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,75 [0,66; 0,86]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	47,1 [47,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ARB				
N'	929	963		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,96 [0,77; 1,20]	0,706
25 %-Quantil [95 %-KI]	40,5 [38,0; n.b.]	41,8 [36,8; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,068

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-2-17-4

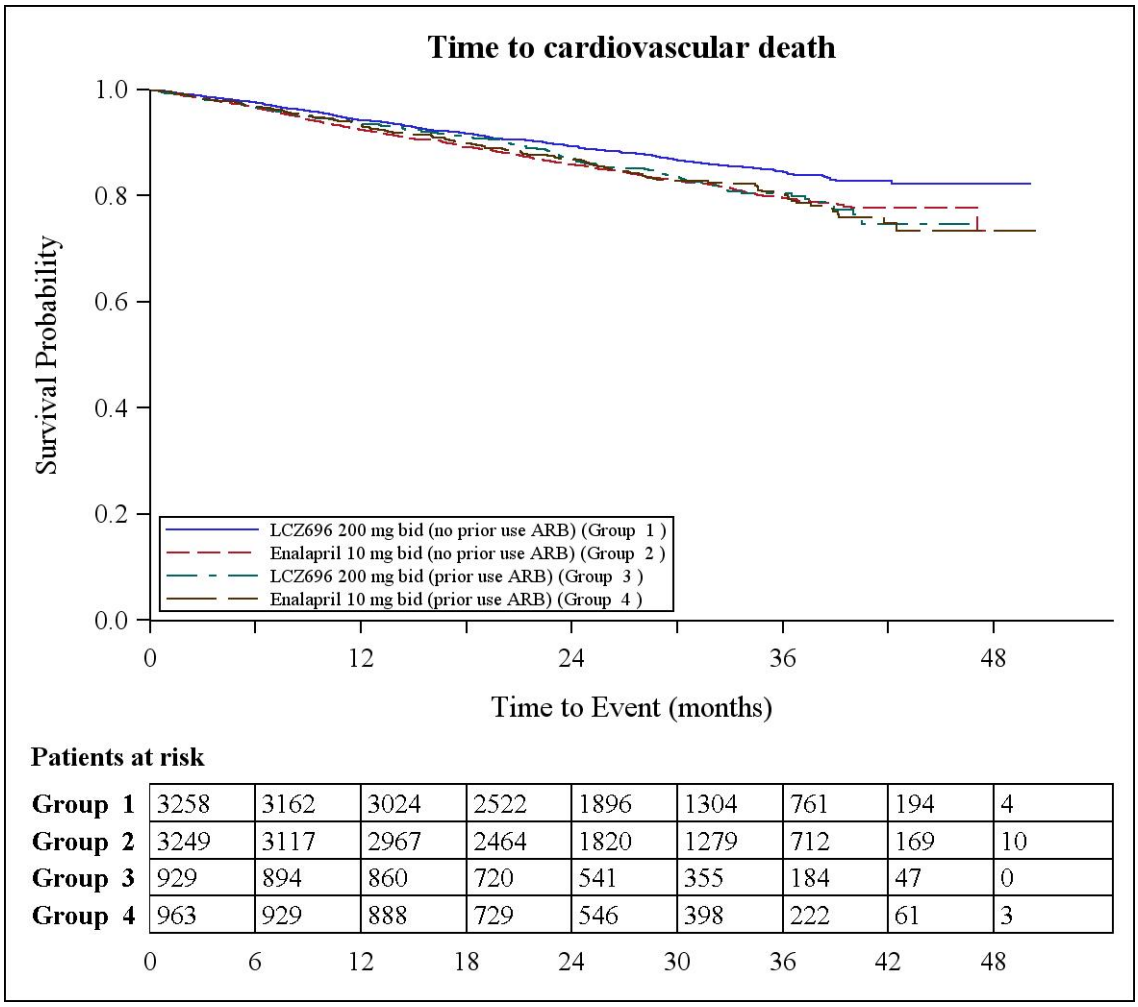


Abbildung 22: Kaplan-Meier Plot der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne ARB-Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

4.3.1.3.2.3 Gesamthospitalisierung – RCT

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit der Gesamthospitalisierung		Zeit bis zur ersten Hospitalisierung		Jährliche Hospitalisierungsrate	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,007	Beleg	0,013	Beleg	0,020	Beleg
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,111	Hinweis	0,117	Hinweis	0,194	Hinweis
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,798	-	0,702	-	0,735	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,421	-	0,467	-	0,704	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,822	-	0,613	-	0,826	-
NYHA Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,070	Hinweis	0,095	Hinweis	0,089	Hinweis
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,336	-	0,315	-	0,501	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,863	-	0,927	-	0,535	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,360	-	0,284	-	0,154	Hinweis
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,558	-	0,665	-	0,636	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,227	-	0,326	-	0,464	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,355	-	0,322	-	0,003	Beleg

	Häufigkeit der Gesamthospitalisierung		Zeit bis zur ersten Hospitalisierung		Jährliche Hospitalisierungsrate	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,730	-	0,894	-	0,508	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,438	-	0,358	-	0,628	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,378	-	0,800	-	0,686	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,694	-	0,419	-	0,012	Beleg
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,609	-	0,957	-	0,887	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,652	-	0,966	-	0,884	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,194	Hinweis	0,244	-	0,852	-

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association

$p < 0,05$: Beleg für Interaktion
$p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion
Interaktionstest aus folgenden Modellen:
Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
Jährliche Rate: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe, geografische Region,* Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log(Zeit in der Studie)* als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83)

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ergibt sich für alle drei Operationalisierungen des Endpunkts Gesamthospitalisierung ein Beleg für eine Interaktion. Weitere statistische Belege für eine Interaktion finden sich bezüglich der jährlichen Hospitalisierungsraten für die Subgruppenmerkmale Zeit seit Erstdiagnose und Hypertonie bei Baseline.

Hinweise auf eine Interaktion finden sich bei allen drei Operationalisierungen für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) sowie NYHA-Klasse bei Baseline.

Weiterhin finden sich für die Subgruppenmerkmale systolischer Blutdruck sowie MRA-Therapie bei Baseline bezüglich der jährlichen Hospitalisierungsrate bzw. der Häufigkeiten der Gesamthospitalisierung jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 65 Jahre	**N=2111**	**N=2168**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	709 (33,59)	872 (40,22)	0,75 [0,66; 0,85] < 0,001	0,84 [0,77; 0,90]* < 0,001	-6,64 [-9,52; -3,75] < 0,001
Alter ≥ 65 Jahre	**N=2076**	**N=2044**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	951 (45,81)	955 (46,72)	0,95 [0,84; 1,08] 0,450	0,98 [0,92; 1,05] 0,557	-0,91 [-3,96; 2,13] 0,557
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,007		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

*exaktes 95 %-KI: [0,772; 0,904]

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-2-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Gesamthospitalisierung zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 65 Jahre				
N'	2111	2168		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,80 [0,72; 0,88]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	15,4 [13,9; 17,5]	12,0 [10,8; 13,3]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	46,3 [43,6; n.b.]	39,9 [35,4; n.b.]		
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	2076	2044		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,95 [0,87; 1,04]	0,228
25 %-Quantil [95 %-KI]	10,6 [9,4; 12,0]	10,5 [9,5; 11,3]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	32,2 [29,6; 35,6]	30,5 [27,8; 33,3]		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,013

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-2-2

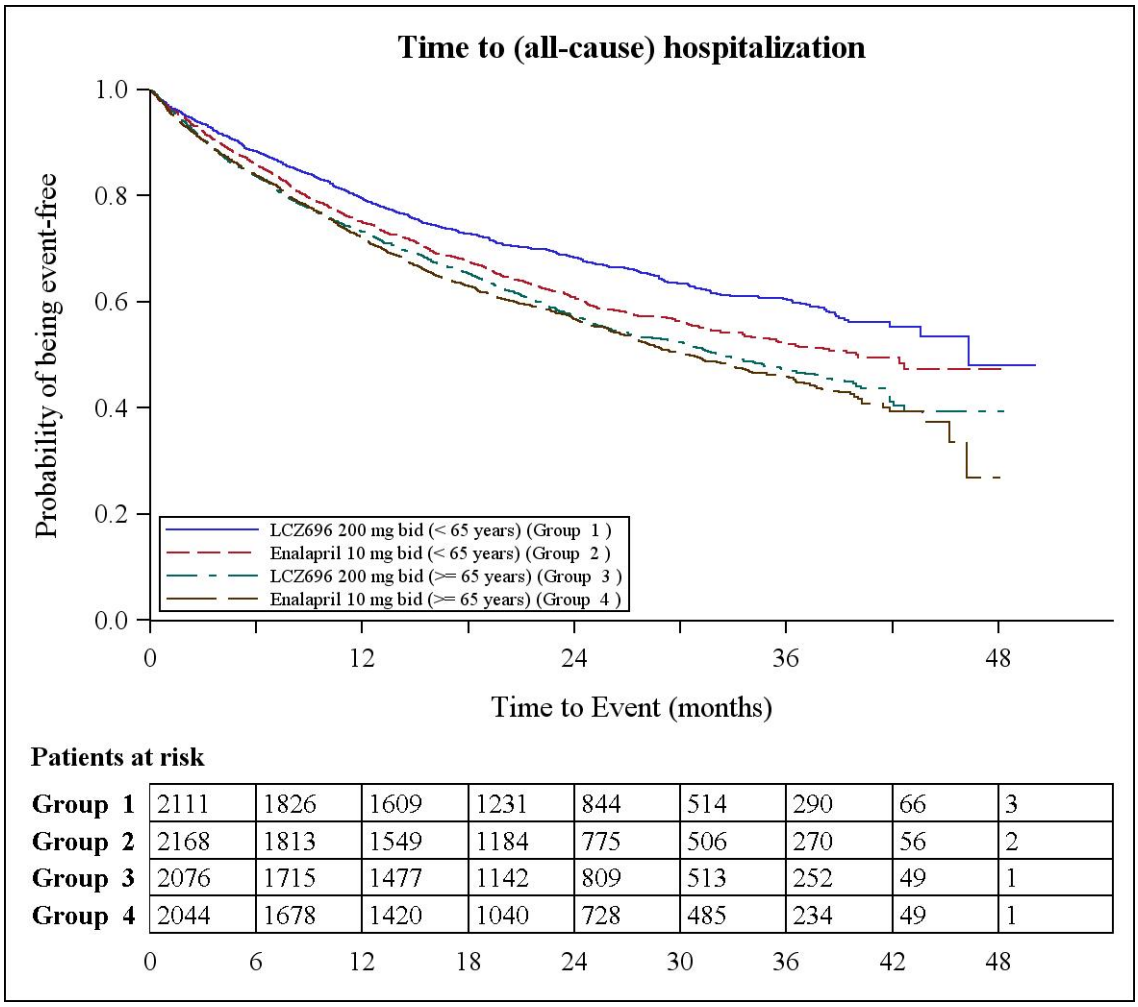


Abbildung 23: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 65 Jahre				
N'	2111	2168		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,36 [0,33; 0,39]	0,47 [0,43; 0,51]	0,76 [0,68; 0,85]	< 0,001
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	2076	2044		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,48 [0,45; 0,52]	0,53 [0,49; 0,57]	0,92 [0,82; 1,02]	0,120
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,020

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe, geografische Region,* Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log(Zeit in der Studie)* als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-2-5

Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 75 Jahre	**N=3403**	**N=3433**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	1258 (36,97)	1427 (41,57)	0,82 [0,74; 0,90] < 0,001	0,89 [0,84; 0,94] < 0,001	-4,60 [-6,91; -2,29] < 0,001
Alter ≥ 75 Jahre	**N=784**	**N=779**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	402 (51,28)	400 (51,35)	0,98 [0,80; 1,20] 0,860	1,00* [0,91; 1,10] 0,977	-0,07 [-5,03; 4,88] 0,977
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,111		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

* nicht gerundetes RR < 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-3-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Gesamthospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten < 75 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril erkennbar. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ist aufgrund der gleichgerichteten Effekt nicht anzunehmen.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 75 Jahre				
N'	3403	3433		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,85 [0,79; 0,92]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	14,0 [12,9; 15,3]	11,9 [11,0; 12,9]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	43,6 [41,7; n.b.]	35,7 [33,5; 40,3]		
Alter ≥ 75 Jahre				
N'	784	779		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,97 [0,84; 1,11]	0,635
25 %-Quantil [95 %-KI]	9,3 [7,7; 11,3]	9,1 [7,6; 10,4]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	25,7 [23,0; 30,4]	26,1 [23,0; 31,0]		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,117

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-3-2

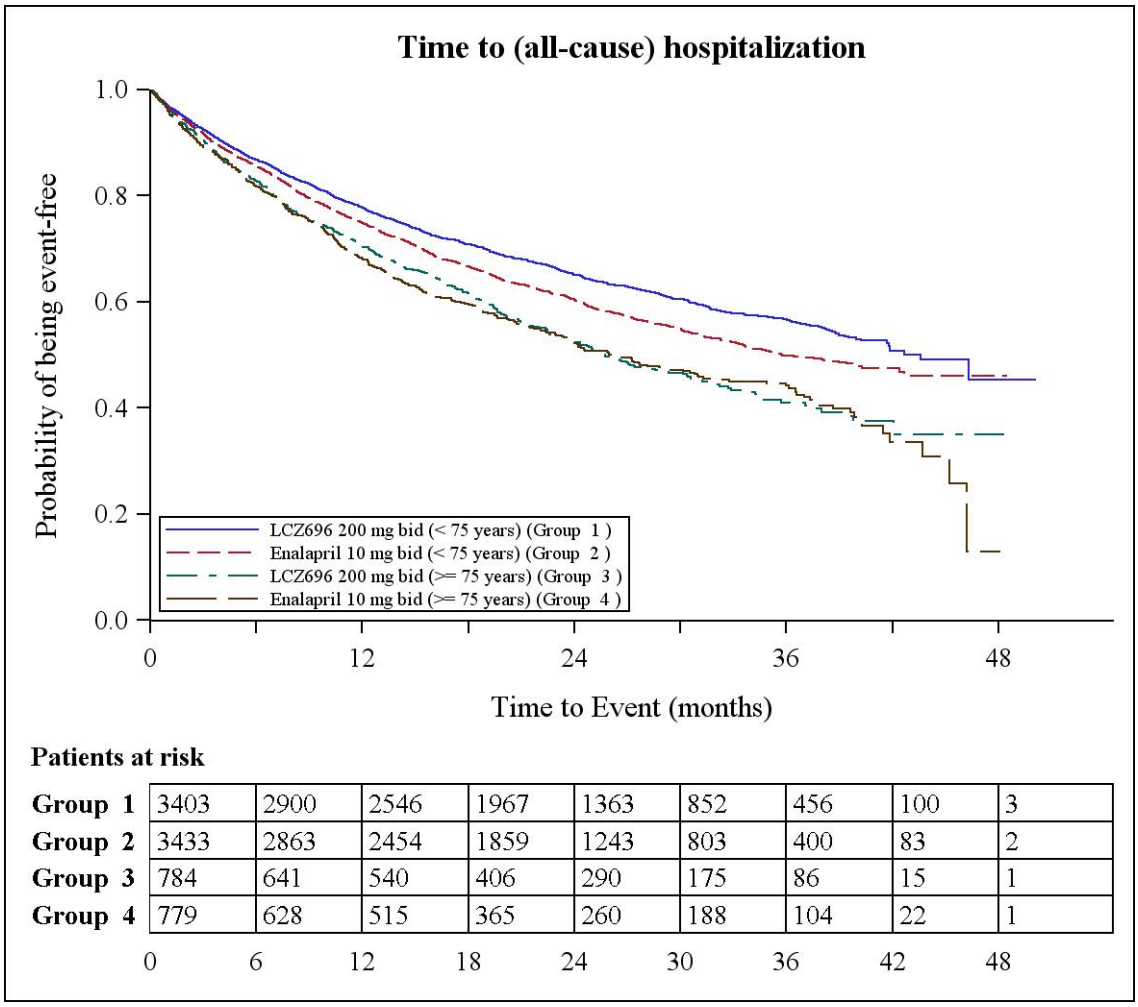


Abbildung 24: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten < 75 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ≥ 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 75 Jahre				
N'	3403	3433		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,39 [0,37; 0,42]	0,48 [0,45; 0,51]	0,82 [0,75; 0,89]	< 0,001
Alter ≥ 75 Jahre				
N'	784	779		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,54 [0,48; 0,62]	0,58 [0,51; 0,66]	0,93 [0,78; 1,11]	0,448
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,194

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-3-5

Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten < 75 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ≥ 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4180	4206			
NYHA I/II	**N=3178**	**N=3130**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	1205 (37,92)	1335 (42,65)	0,81 [0,73; 0,90] < 0,001	0,89 [0,84; 0,94] < 0,001	-4,73 [-7,15; -2,32] < 0,001
NYHA III/IV	**N=1002**	**N=1076**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	452 (45,11)	489 (45,45)	0,98 [0,82; 1,17] 0,822	0,99 [0,90; 1,09] 0,878	-0,34 [-4,62; 3,95] 0,878
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,070		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-5-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Gesamthospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit NYHA-Klasse I/II ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4180	4206		
NYHA I/II				
N'	3178	3130		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,85 [0,79; 0,92]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	14,5 [13,2; 15,8]	11,7 [10,9; 12,8]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	41,8 [38,8; n.b.]	35,8 [32,9; 39,4]		
NYHA III/IV				
N'	1002	1076		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,97 [0,85; 1,10]	0,614
25 %-Quantil [95 %-KI]	9,6 [7,8; 10,7]	9,2 [7,6; 10,7]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	32,1 [27,1; 42,7]	30,4 [26,0; 34,9]		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,095

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NYHA: New York Heart Association

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-5-2

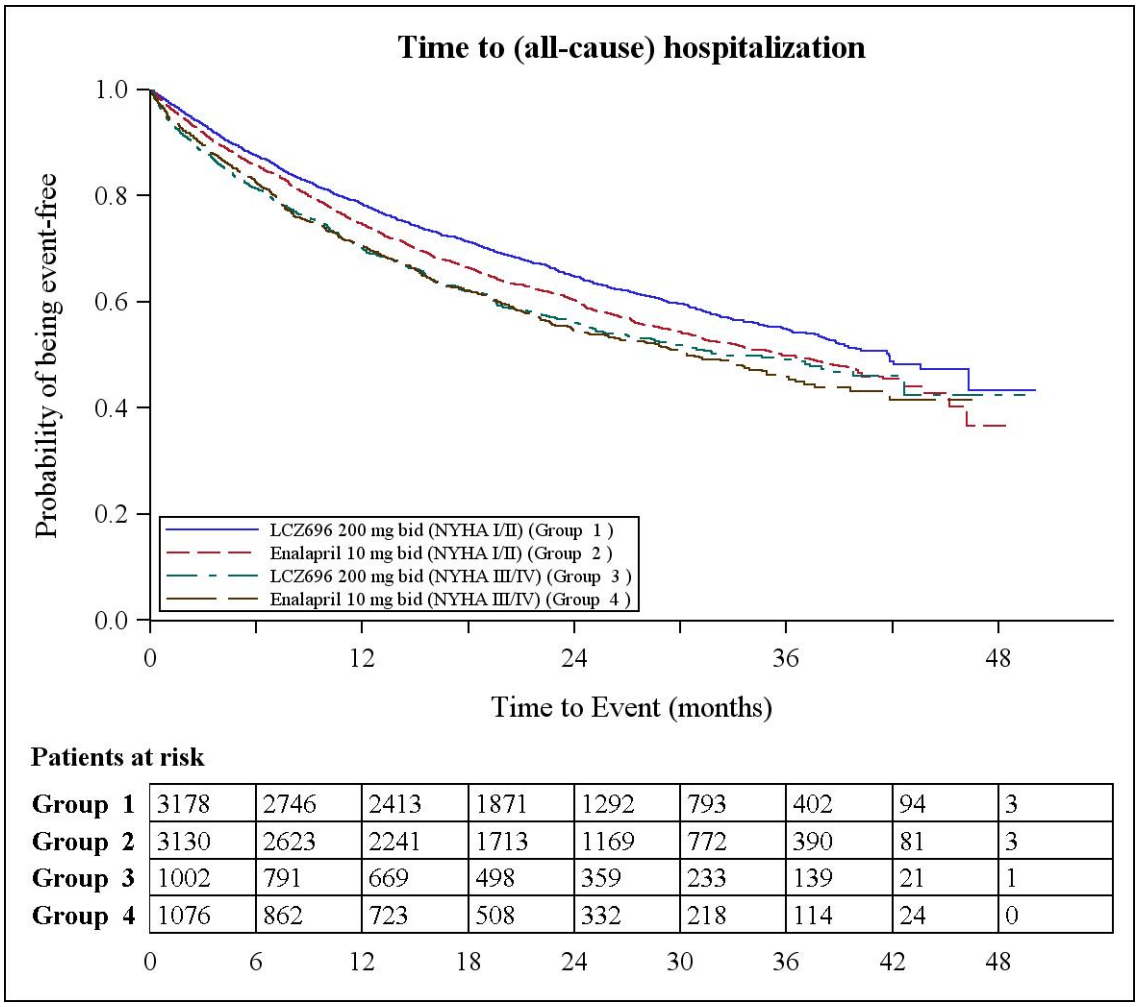


Abbildung 25: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Hospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit NYHA-Klasse I/II ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA Klasse bei Baseline – jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4180	4206		
NYHA I/II				
N'	3178	3130		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,39 [0,36; 0,41]	0,48 [0,45; 0,51]	0,81 [0,74; 0,88]	< 0,001
NYHA III/IV				
N'	1002	1076		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,54 [0,48; 0,61]	0,57 [0,51; 0,64]	0,94 [0,81; 1,10]	0,466
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,089

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-5-5

Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit NYHA-Klasse I/II ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Blutdruck ≤ 120 mmHg				
N'	2298	2299		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,42 [0,38; 0,45]	0,52 [0,48; 0,56]	0,80 [0,72; 0,89]	< 0,001
Blutdruck > 120 mmHg				
N'	1889	1913		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,42 [0,39; 0,46]	0,47 [0,43; 0,51]	0,90 [0,80; 1,01]	0,069
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,154

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-7-5

Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem Blutdruck ≤ 120 mmHg ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem Blutdruck > 120mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr				
N'	1275	1248		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,27 [0,24; 0,30]	0,37 [0,33; 0,41]	0,73 [0,62; 0,85]	< 0,001
Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren				
N'	1621	1611		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,46 [0,42; 0,51]	0,47 [0,43; 0,51]	1,00* [0,88; 1,13]	0,942
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre				
N'	1291	1353		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,51 [0,46; 0,56]	0,64 [0,58; 0,70]	0,79 [0,69; 0,90]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,003

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.

* nicht gerundetes RR < 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-12-5

Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate zeigt sich für die Zeit seit Erstdiagnose ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr und einer Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – jährliche Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Hypertonie bei Baseline				
N'	1218	1241		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,34 [0,30; 0,38]	0,47 [0,43; 0,53]	0,71 [0,62; 0,83]	< 0,001
Hypertonie bei Baseline				
N'	2969	2971		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,45 [0,42; 0,48]	0,51 [0,47; 0,54]	0,90 [0,82; 0,98]	0,018
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,012

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log(Zeit in der Studie)* als Offset-Variable.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-15-5

Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine MRA-Therapie bei Baseline	**N=1916**	**N=1812**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung- n (%)	800 (41,75)	850 (46,91)	0,79 [0,70; 0,91] <0,001	0,89 [0,83; 0,96] 0,002	-5,16 [-8,34; -1,97] 0,002
MRA-Therapie bei Baseline	**N=2271**	**N=2400**			
Anzahl Patienten mit Hospitalisierung - n (%)	860 (37,87)	977 (40,71)	0,89 [0,79; 1,01] 0,062	0,93 [0,87; 1,00] 0,047	-2,84 [-5,64; -0,04] 0,047
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,194		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-18-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Gesamthospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung		Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung		Jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,218	-	0,244	-	0,713	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,521	-	0,549	-	0,919	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,653	-	0,571	-	0,300	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,582	-	0,615	-	0,808	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,723	-	0,770	-	0,899	-
NYHA Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	< 0,001	Beleg	< 0,001	Beleg	0,007	Beleg
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,885	-	0,734	-	0,967	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,995	-	0,968	-	0,268	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,656	-	0,734	-	0,674	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,054	Hinweis	0,048	Beleg	0,094	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,049	Beleg	0,054	Hinweis	0,191	Hinweis
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,185	Hinweis	0,127	Hinweis	0,021	Beleg

	Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung		Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung		Jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,918	-	0,952	-	0,544	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,329	-	0,337	-	0,766	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,822	-	0,815	-	0,682	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,212	-	0,314	-	0,482	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,409	-	0,330	-	0,365	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,377	-	0,300	-	0,316	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,019	Beleg	0,025	Beleg	0,127	Hinweis

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association

$p < 0,05$: Beleg für Interaktion
$p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion
Interaktionstest aus folgenden Modellen:
Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
Jährliche Rate: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region* sowie *log(Zeit in der Studie)* als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83)

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für die Subgruppenmerkmale NYHA-Klasse bei Baseline, NT-proBNP bei Baseline (nur für die Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (nur für die Häufigkeitsanalyse), Zeit seit Erstdiagnose (nur für die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate) und MRA-Therapie bei Baseline (nur für die Häufigkeits- und Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) ergeben sich statistische Belege für eine Effektmodifikation.

Hinweise auf eine mögliche Interaktion ergeben sich für die Subgruppenmerkmale NT-proBNP bei Baseline (für die Häufigkeitsanalyse und die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (für die Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate), Zeit seit Erstdiagnose (für die Häufigkeits- und Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) und MRA-Therapie bei Baseline (für die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4180	4206			
NYHA I/II	**N=3178**	**N=3130**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung- n (%)	352 (11,08)	480 (15,34)	0,68 [0,59; 0,79] < 0,001	0,72 [0,64; 0,82] < 0,001	-4,26 [-5,93; -2,59] < 0,001
NYHA III/IV	**N=1002**	**N=1076**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	184 (18,36)	178 (16,54)	1,14 [0,91; 1,43] 0,271	1,11 [0,92; 1,34] 0,274	1,82 [-1,45; 5,09] 0,275
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			< 0,001		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-5-3

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich für die NYHA-Klasse bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4180	4206		
NYHA I/II				
N'	3178	3130		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,70 [0,61; 0,80]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [46,3; n.b.]	n.b. [45,2; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
NYHA III/IV				
N'	1002	1076		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,07 [0,87; 1,32]	0,493
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [32,0; n.b.]	n.b. [41,9; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				< 0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NYHA: New York Heart Association

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-5-4

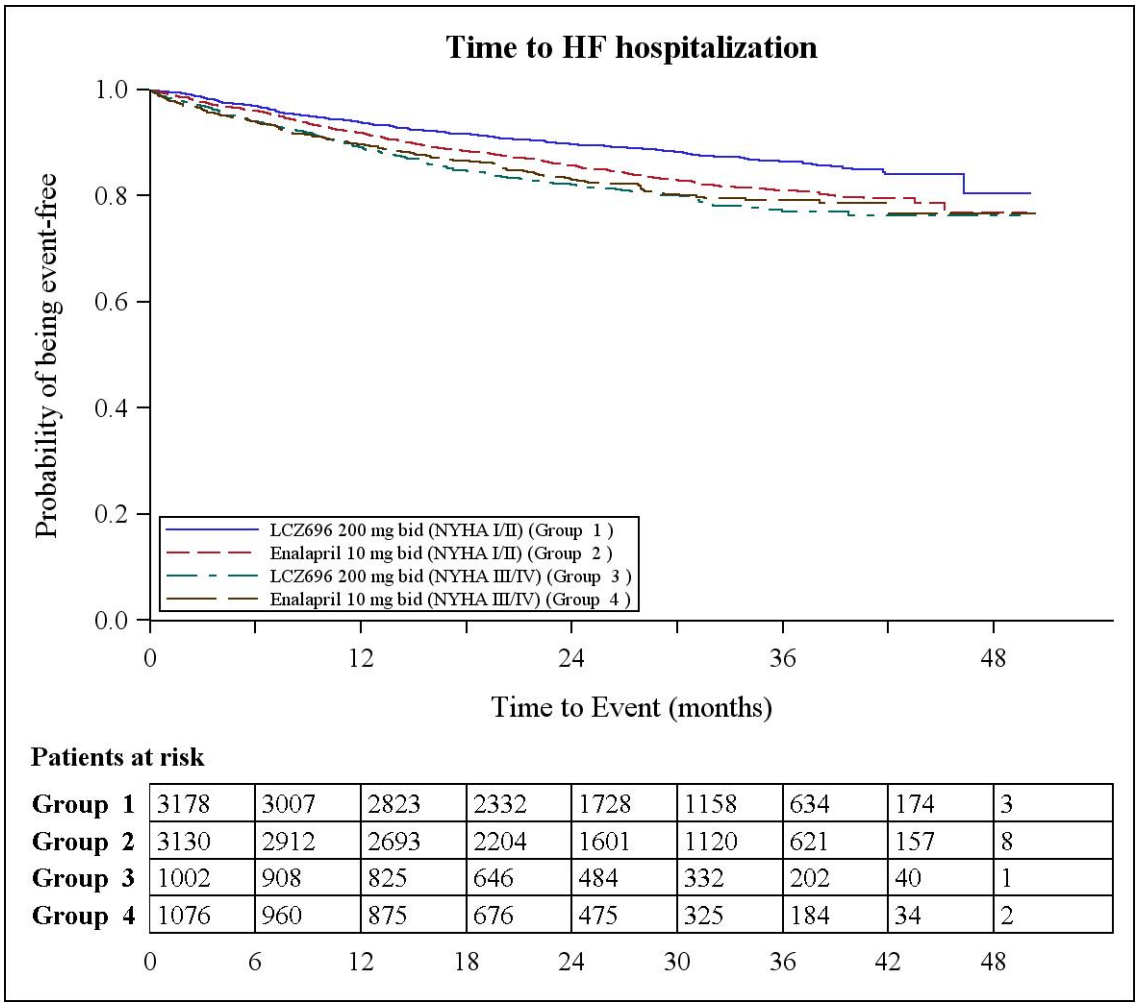


Abbildung 26: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

In der Ereigniszeitanalyse bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich für die NYHA-Klasse bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4180	4206		
NYHA I/II				
N'	3178	3130		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,09 [0,08; 0,10]	0,13 [0,12; 0,15]	0,67 [0,57; 0,79]	< 0,001
NYHA III/IV				
N'	1002	1076		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,16 [0,13; 0,20]	0,16 [0,13; 0,19]	1,04 [0,79; 1,36]	0,795
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,007

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-5-6

In der Subgruppenanalyse zur jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate zeigt sich für die NYHA-Klasse bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4182	4203			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l	**N=2152**	**N=2190**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	183 (8,50)	263 (12,01)	0,67 [0,55; 0,82] < 0,001	0,71 [0,59; 0,85] < 0,001	-3,51 [-5,31; -1,70] < 0,001
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l	**N=2030**	**N=2013**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	353 (17,39)	393 (19,52)	0,87 [0,74; 1,02] 0,079	0,89 [0,78; 1,01] 0,081	-2,13 [-4,52; 0,26] 0,080
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,054		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-10-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4182	4203		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
N'	2152	2190		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,68 [0,56; 0,82]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [46,3; n.b.]	n.b. [45,2; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
N'	2030	2013		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,87 [0,75; 1,00]	0,050*
25 %-Quantil [95 %-KI]	41,8 [36,0; n.b.]	37,8 [31,0; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,048

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

* p-Wert < 0,050

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-10-4

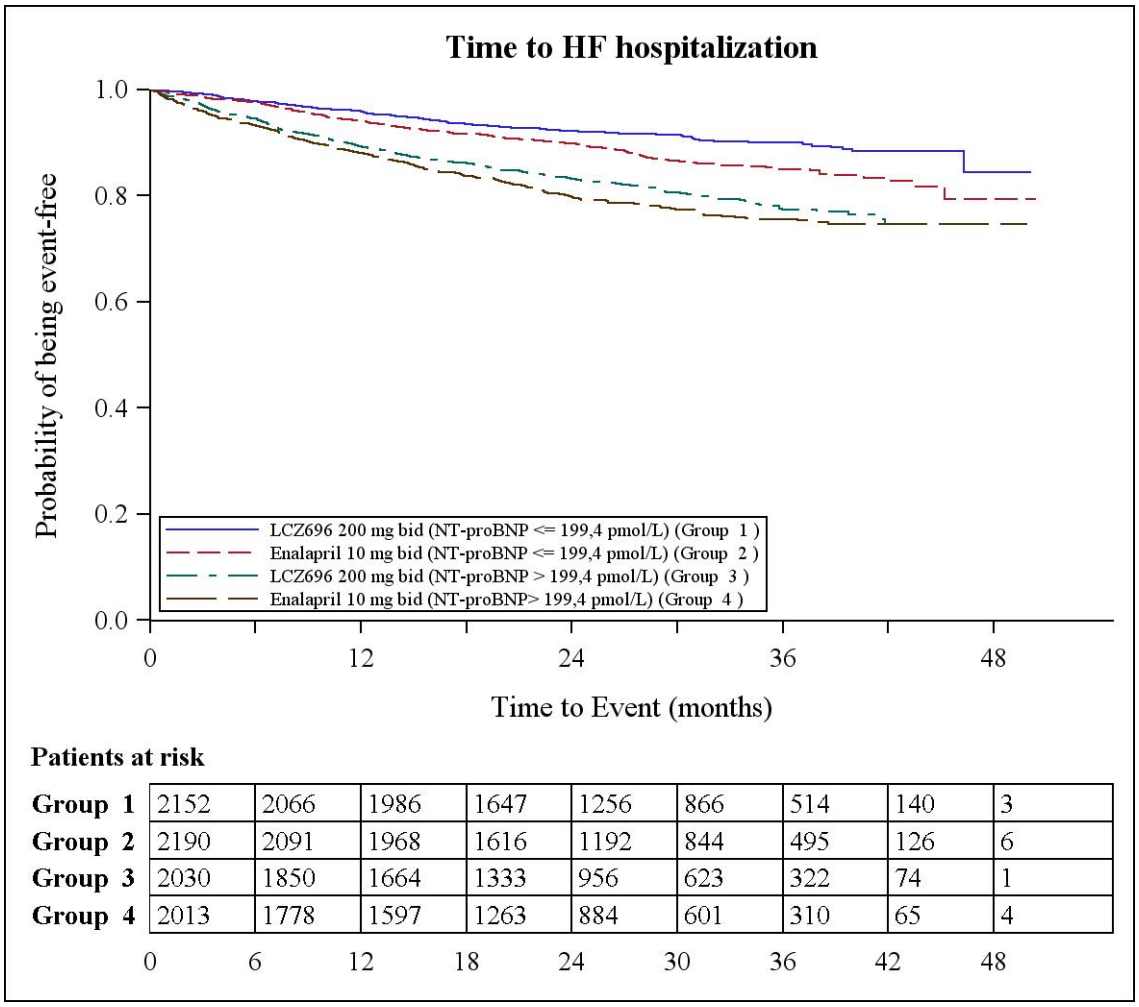


Abbildung 27: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4182	4203		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
N'	2152	2190		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,06 [0,05; 0,07]	0,09 [0,08; 0,10]	0,66 [0,53; 0,81]	< 0,001
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
N'	2030	2013		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,16 [0,14; 0,18]	0,19 [0,16; 0,21]	0,84 [0,69; 1,01]	0,063
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,094

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-10-6

Bei Betrachtung der jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=1580**	**N=1545**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	123 (7,78)	176 (11,39)	0,65 [0,51; 0,82] < 0,001	0,68 [0,55; 0,85] < 0,001	-3,61 [-5,67; -1,54] < 0,001
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=2607**	**N=2667**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	414 (15,88)	482 (18,07)	0,86 [0,74; 0,99] 0,036	0,88 [0,78; 0,99] 0,034	-2,19 [-4,22; -0,17] 0,034
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,049		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-11-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich für das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	1580	1545		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,66 [0,52; 0,83]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [45,2; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	2607	2667		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,85 [0,75; 0,97]	0,019
25 %-Quantil [95 %-KI]	46,3 [46,3; n.b.]	43,5 [38,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,054

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-11-4

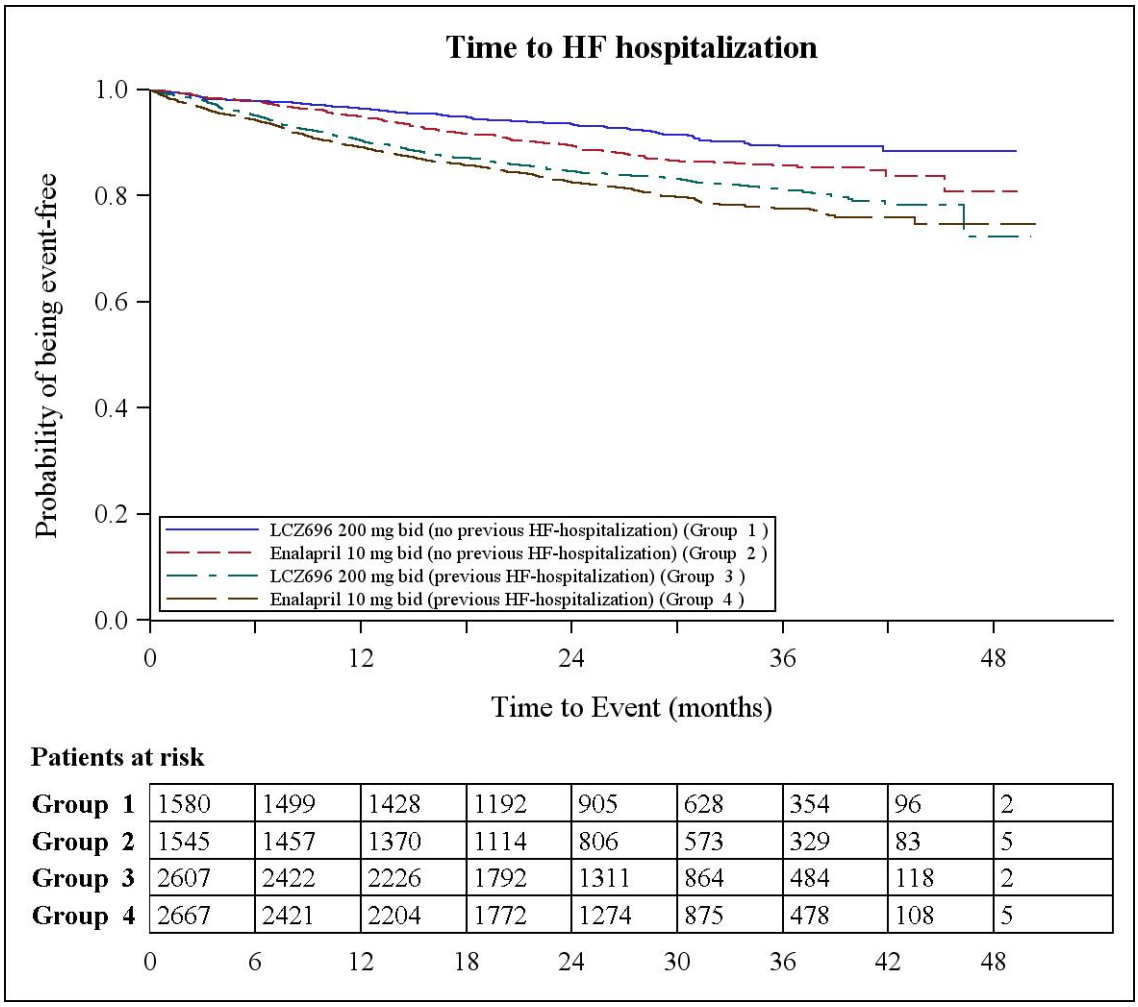


Abbildung 28: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	1580	1545		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,05 [0,04; 0,07]	0,08 [0,07; 0,10]	0,66 [0,51; 0,86]	0,002
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	2607	2667		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,14 [0,12; 0,16]	0,17 [0,15; 0,19]	0,81 [0,69; 0,96]	0,016
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,191

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b. nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-11-6

Bei Betrachtung der jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr	**N=1275**	**N=1248**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	99 (7,76)	126 (10,10)	0,75 [0,57; 0,99] 0,040	0,77 [0,60; 0,99] 0,041	-2,33 [-4,56; -0,11] 0,040
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre	**N=1621**	**N=1611**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	238 (14,68)	254 (15,77)	0,91 [0,75; 1,10] 0,335	0,93 [0,79; 1,10] 0,391	-1,08 [-3,56; 1,39] 0,391
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre	**N=1291**	**N=1353**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	200 (15,49)	278 (20,55)	0,71 [0,58; 0,86] < 0,001	0,75 [0,64; 0,89] < 0,001	-5,06 [-7,98; -2,13] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,185		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-12-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr und Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

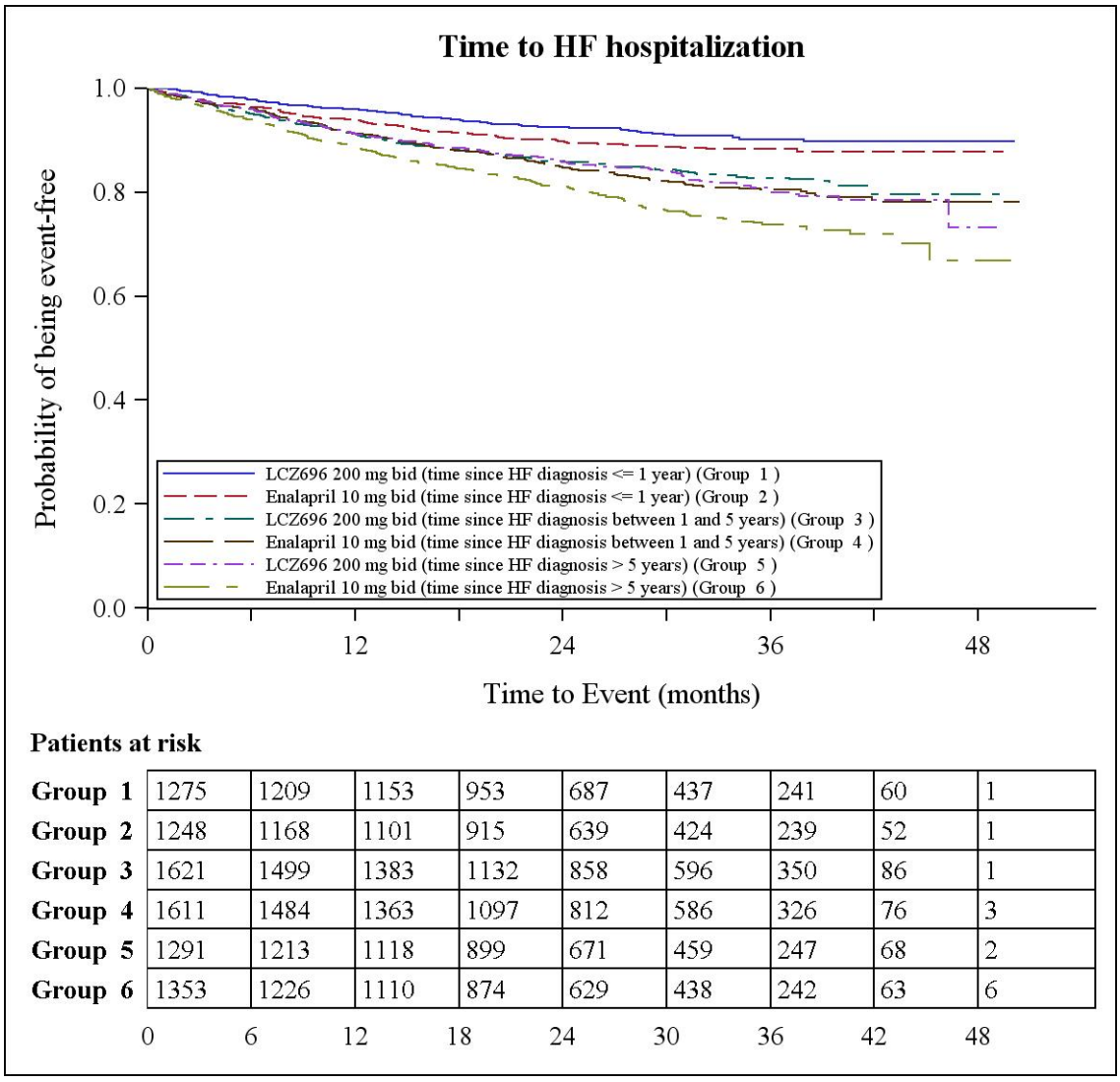
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr				
N'	1275	1248		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,75 [0,58; 0,98]	0,034
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre				
N'	1621	1611		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,92 [0,77; 1,09]	0,332
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [41,9; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre				
N'	1291	1353		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,71 [0,59; 0,85]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	46,3 [46,3; n.b.]	33,3 [28,1; 43,5]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,127

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-12-4



Patients at risk

Group 1	1275	1209	1153	953	687	437	241	60	1
Group 2	1248	1168	1101	915	639	424	239	52	1
Group 3	1621	1499	1383	1132	858	596	350	86	1
Group 4	1611	1484	1363	1097	812	586	326	76	3
Group 5	1291	1213	1118	899	671	459	247	68	2
Group 6	1353	1226	1110	874	629	438	242	63	6

0 6 12 18 24 30 36 42 48

Abbildung 29: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr und Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr				
N'	1275	1248		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,05 [0,04; 0,07]	0,09 [0,07; 0,11]	0,61 [0,46; 0,82]	< 0,001
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre				
N'	1621	1611		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,12 [0,11; 0,15]	0,13 [0,11; 0,15]	0,98 [0,78; 1,22]	0,843
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre				
N'	1291	1353		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,13 [0,11; 0,16]	0,19 [0,16; 0,22]	0,69 [0,55; 0,87]	0,002
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,021

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b. nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe*, *geografische Region*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *log*(*Zeit in der Studie*) als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-12-6

Bei Betrachtung der jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate zeigt sich für die Zeit seit Erstdiagnose ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr und Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine MRA-Therapie bei Baseline	**N=1916**	**N=1812**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung- n (%)	221 (11,53)	292 (16,11)	0,67 [0,55; 0,81] <0,001	0,72 [0,61; 0,84] <0,001	-4,58 [-6,80; -2,36] <0,001
MRA-Therapie bei Baseline	**N=2271**	**N=2400**			
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - n (%)	316 (13,91)	366 (15,25)	0,90 [0,77; 1,06] 0,216	0,91 [0,79; 1,05] 0,197	-1,34 [-3,36; 0,69] 0,196
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,019		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-18-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit der Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich für eine MRA-Therapie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne MRA-Therapie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
N'	1916	1812		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,69 [0,58; 0,82]	<0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [43,5; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	2271	2400		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,90 [0,77; 1,04]	0,149
25 %-Quantil [95 %-KI]	46,3 [46,3; n.b.]	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [46,3; n.b.]	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,025

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-18-4

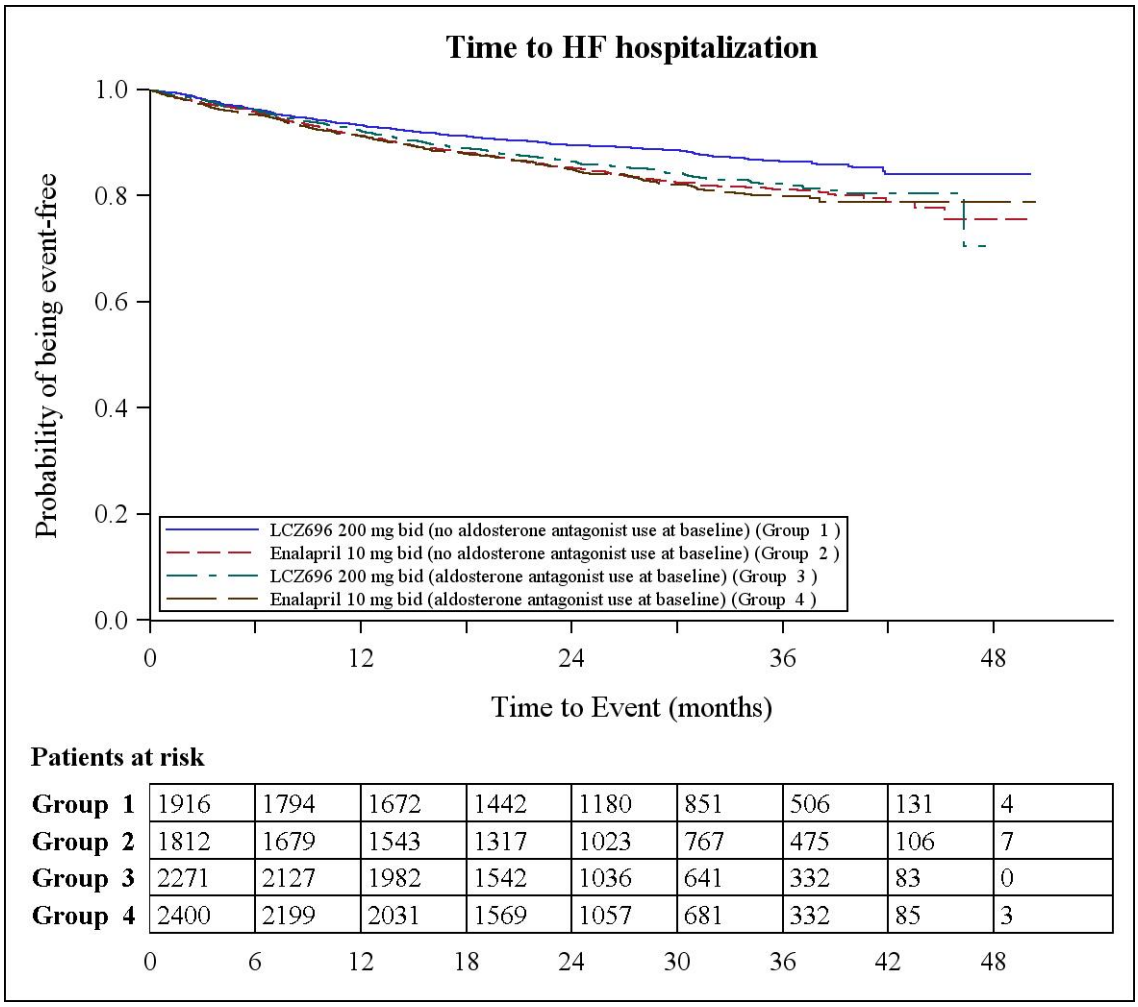


Abbildung 30: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten der ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich für eine MRA-Therapie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne MRA-Therapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierung für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**RV [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
N'	1916	1812		
Jährliche Rate [95 % KI]	0,09 [0,08; 0,10]	0,13 [0,11; 0,15]	0,68 [0,55; 0,85]	< 0,001
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	2271	2400		
Jährliche Rate [95 %-KI]	0,12 [0,11; 0,14]	0,14 [0,12; 0,16]	0,85 [0,71; 1,03]	0,102
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,127

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b. nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für RV: negatives binomiales Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe, geografische Region, Interaktion Behandlung*Subgruppe und log(Zeit in der Studie) als Offset-Variable.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-7-18-6

Bei Betrachtung der jährlichen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne MRA-Therapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

4.3.1.3.2.5 Nicht-tödlicher MI – RCT

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit eines nicht-tödlichen MI		Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen MI	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,172	Hinweis	0,188	Hinweis
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,806	-	0,793	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,488	-	0,499	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,748	-	0,763	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,761	-	0,795	-
NYHA Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,710	-	0,636	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,062	Hinweis	0,080	Hinweis
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,220	-	0,229	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,573	-	0,526	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,752	-	0,768	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,437	-	0,449	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,252	-	0,226	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,647	-	0,614	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,895	-	0,915	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,961	-	0,933	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,132	Hinweis	0,112	Hinweis
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,843	-	0,790	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,934	-	0,877	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,290	-	0,304	-

	Häufigkeit eines nicht-tödlichen MI		Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen MI	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg einer Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf eine Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für den Endpunkt nicht-tödlicher MI ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30%, > 30%), sowie Hypertonie bei Baseline Hinweise auf eine Interaktion.

Ein Beleg für eine Interaktion wird für diesen Endpunkt nicht beobachtet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis auf eine Interaktion sind in der Folge detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 65 Jahre	**N=2111**	**N=2168**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	40 (1,89)	50 (2,31)	0,81 [0,53; 1,24] 0,335	0,82 [0,54; 1,24] 0,349	-0,41 [-1,27; 0,45] 0,348
Alter ≥ 65 Jahre	**N=2076**	**N=2044**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	67 (3,23)	55 (2,69)	1,20 [0,83; 1,72] 0,331	1,20 [0,84; 1,70] 0,310	0,54 [-0,50; 1,57] 0,309
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,172		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-2-1

Für die Häufigkeit eines nicht-tödlichen MI ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 65 Jahre				
N'	2111	2168		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,81 [0,54; 1,23]	0,324
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	2076	2044		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,17 [0,82; 1,67]	0,384
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,188

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-2-2

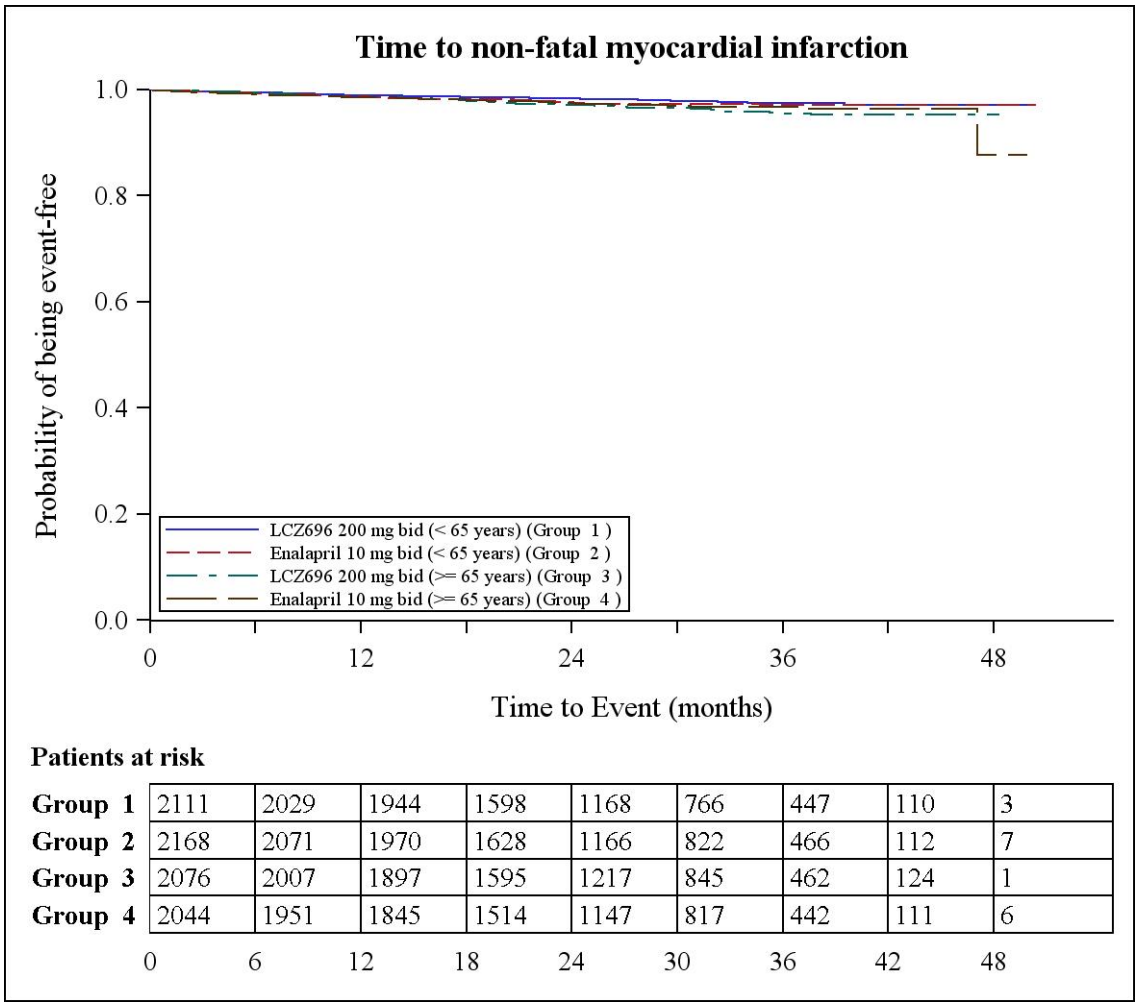


Abbildung 31: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Für die Zeit bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4211			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %	**N=2239**	**N=2275**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	50 (2,23)	63 (2,77)	0,80 [0,55; 1,16] 0,236	0,81 [0,56; 1,16] 0,250	-0,54 [-1,45; 0,37] 0,249
Ejektionsfraktion > 30 %	**N=1948**	**N=1936**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	57 (2,93)	42 (2,17)	1,35 [0,90; 2,02] 0,148	1,35 [0,91; 2,00] 0,136	0,76 [-0,23; 1,75] 0,134
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,062		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-8-1

Für die Häufigkeit eines nicht-tödlichen MI ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4211		
Ejektionsfraktion ≤30 %				
N'	2239	2275		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,80 [0,55; 1,16]	0,246
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Ejektionsfraktion > 30 %				
N'	1948	1936		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,31 [0,88; 1,95]	0,189
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,080

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-8-2

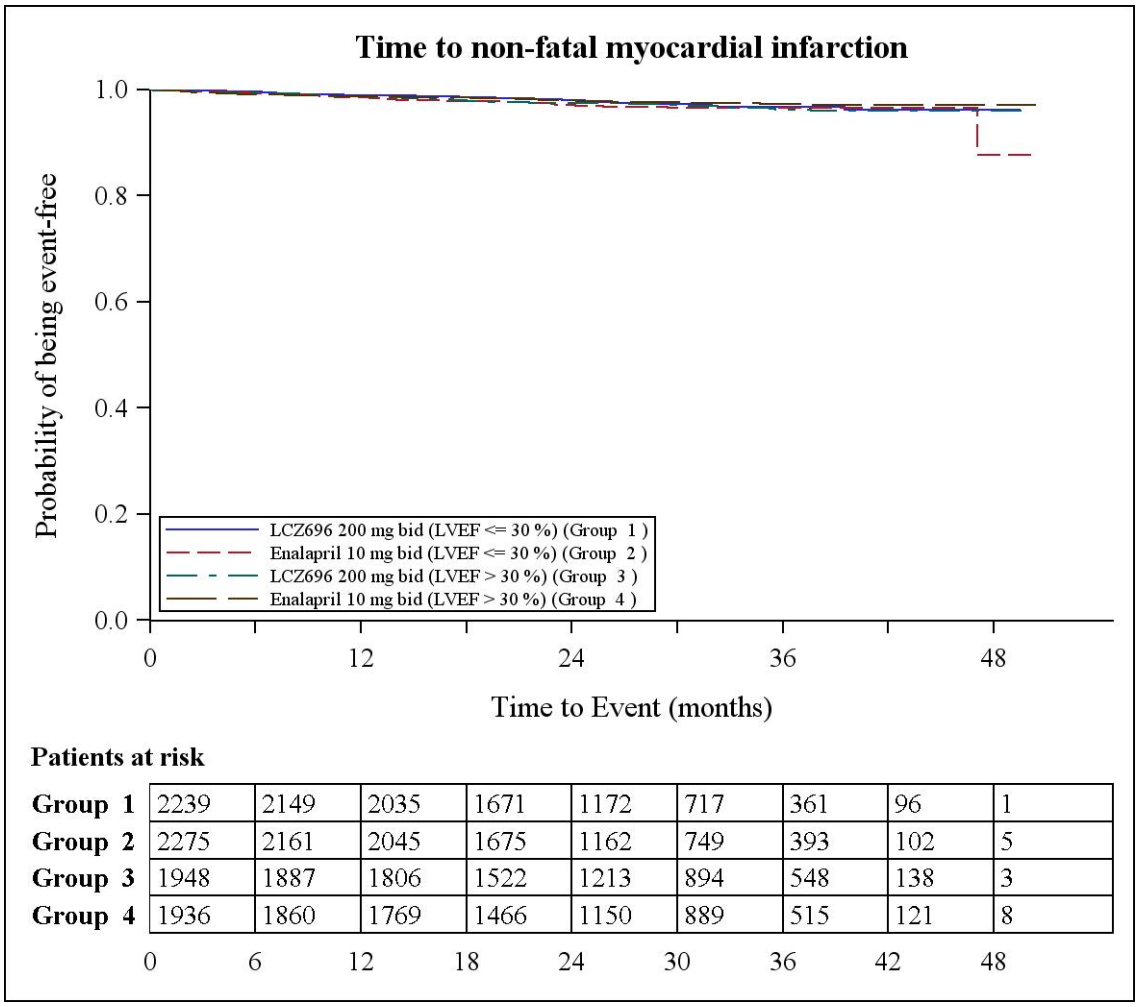


Abbildung 32: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Für die Zeit bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Hypertonie bei Baseline	**N=1218**	**N=1241**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	15 (1,23)	23 (1,85)	0,65 [0,34; 1,25] 0,192	0,66 [0,35; 1,27] 0,215	-0,62 [-1,59; 0,35] 0,210
Hypertonie bei Baseline	**N=2969**	**N=2971**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem MI - n (%)	92 (3,10)	82 (2,76)	1,13 [0,83; 1,52] 0,444	1,12 [0,84; 1,51] 0,439	0,34 [-0,52; 1,20] 0,439
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,132		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-15-1

Für die Häufigkeit eines nicht-tödlichen MI ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

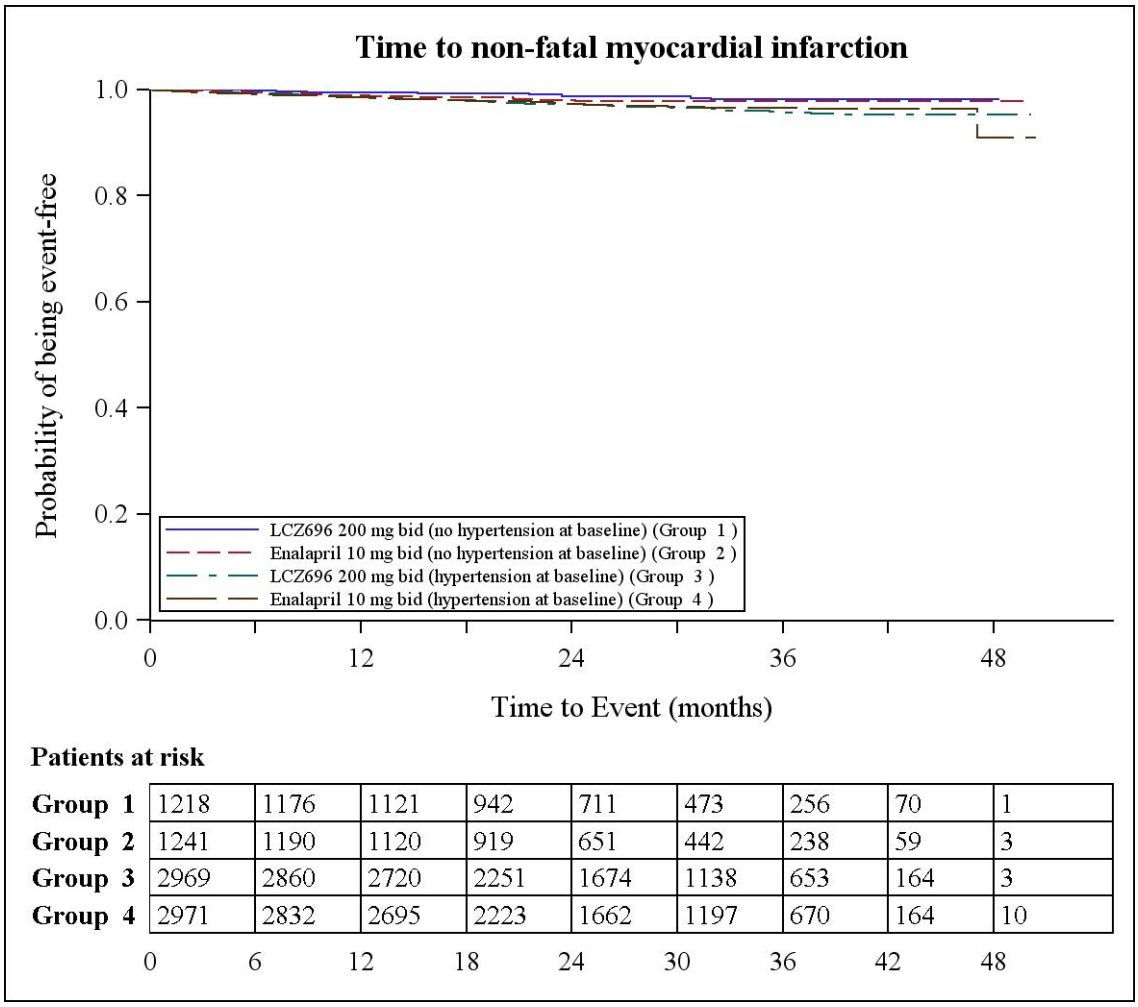
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher MI für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Hypertonie bei Baseline				
N'	1218	1241		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,63 [0,33; 1,20]	0,160
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Hypertonie bei Baseline				
N'	2969	2971		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,12 [0,83; 1,51]	0,453
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,112

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-15-2



Patients at risk

Group 1	1218	1176	1121	942	711	473	256	70	1
Group 2	1241	1190	1120	919	651	442	238	59	3
Group 3	2969	2860	2720	2251	1674	1138	653	164	3
Group 4	2971	2832	2695	2223	1662	1197	670	164	10
	0	6	12	18	24	30	36	42	48

Abbildung 33: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Für die Zeit bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen MI ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Nicht-tödlicher Schlaganfall – RCT

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit eines nicht-tödlichen Schlaganfalls		Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,635	-	0,586	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,034	Beleg	0,032	Beleg
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,311	-	0,293	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,966	-	0,957	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,481	-	0,486	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,592	-	0,708	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,574	-	0,650	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,045	Beleg	0,047	Beleg
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,585	-	0,536	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,801	-	0,817	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,496	-	0,465	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,339	-	0,306	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,790	-	0,799	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,770	-	0,750	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,385	-	0,383	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,295	-	0,249	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,727	-	0,803	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,871	-	0,961	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,465	-	0,473	-

	Häufigkeit eines nicht-tödlichen Schlaganfalls		Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg einer Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf eine Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) und Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35%, > 35%) statistische Belege für eine Interaktion. Es finden sich keine weiteren Hinweise auf Interaktionen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem statistischen Beleg für eine Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 75 Jahre	**N=3403**	**N=3433**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall - n (%)	91 (2,67)	79 (2,30)	1,16 [0,86; 1,58] 0,337	1,16 [0,86; 1,56] 0,323	0,37 [-0,37; 1,11] 0,322
Alter ≥ 75 Jahre	**N=784**	**N=779**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall - n (%)	15 (1,91)	28 (3,59)	0,54 [0,29; 1,02] 0,059	0,53 [0,29; 0,99] 0,046	-1,68 [-3,30; -0,06] 0,042
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,034		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-3-1

In der Subgruppenanalyse für die Häufigkeit eines nicht-tödlichen Schlaganfalls zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ein Beleg für eine Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem Alter < 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Altersgruppe II kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 75 Jahre				
N'	3403	3433		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,15 [0,85; 1,55]	0,377
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 75 Jahre				
N'	784	779		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,53 [0,29; 1,00]	0,050
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,032

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-3-2

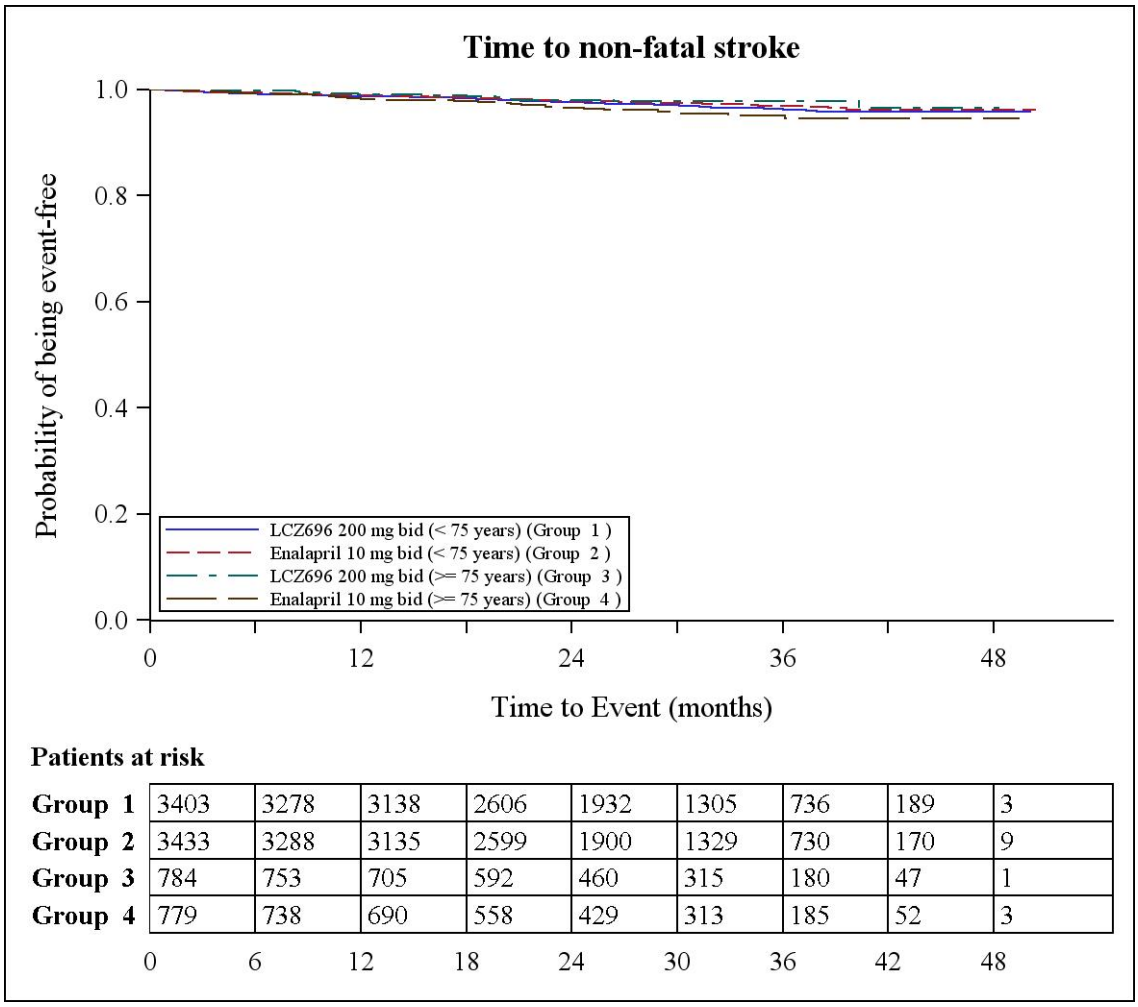


Abbildung 34: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %	**N=3715**	**N=3722**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall - n (%)	78 (2,10)	90 (2,42)	0,87 [0,64; 1,18] 0,364	0,87 [0,64; 1,17] 0,356	-0,32 [-0,99; 0,36] 0,355
Ejektionsfraktion > 35 %	**N=472**	**N=489**			
Anzahl Patienten mit nicht-tödlichem Schlaganfall - n (%)	28 (5,93)	17 (3,48)	1,75 [0,95; 3,25] 0,075	1,71 [0,95; 3,08] 0,075	2,46 [-0,22; 5,13] 0,072
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,045		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-9-1

Für die Häufigkeit eines nicht-tödlichen Schlaganfalls ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Schlaganfall für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Ejektionsfraktion ≤ 35 %				
N'	3715	3722		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,86 [0,63; 1,16]	0,316
25 %-Quantil [9 5%-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Ejektionsfraktion > 35 %				
N'	472	489		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,70 [0,93; 3,10]	0,085
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,047

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-9-2

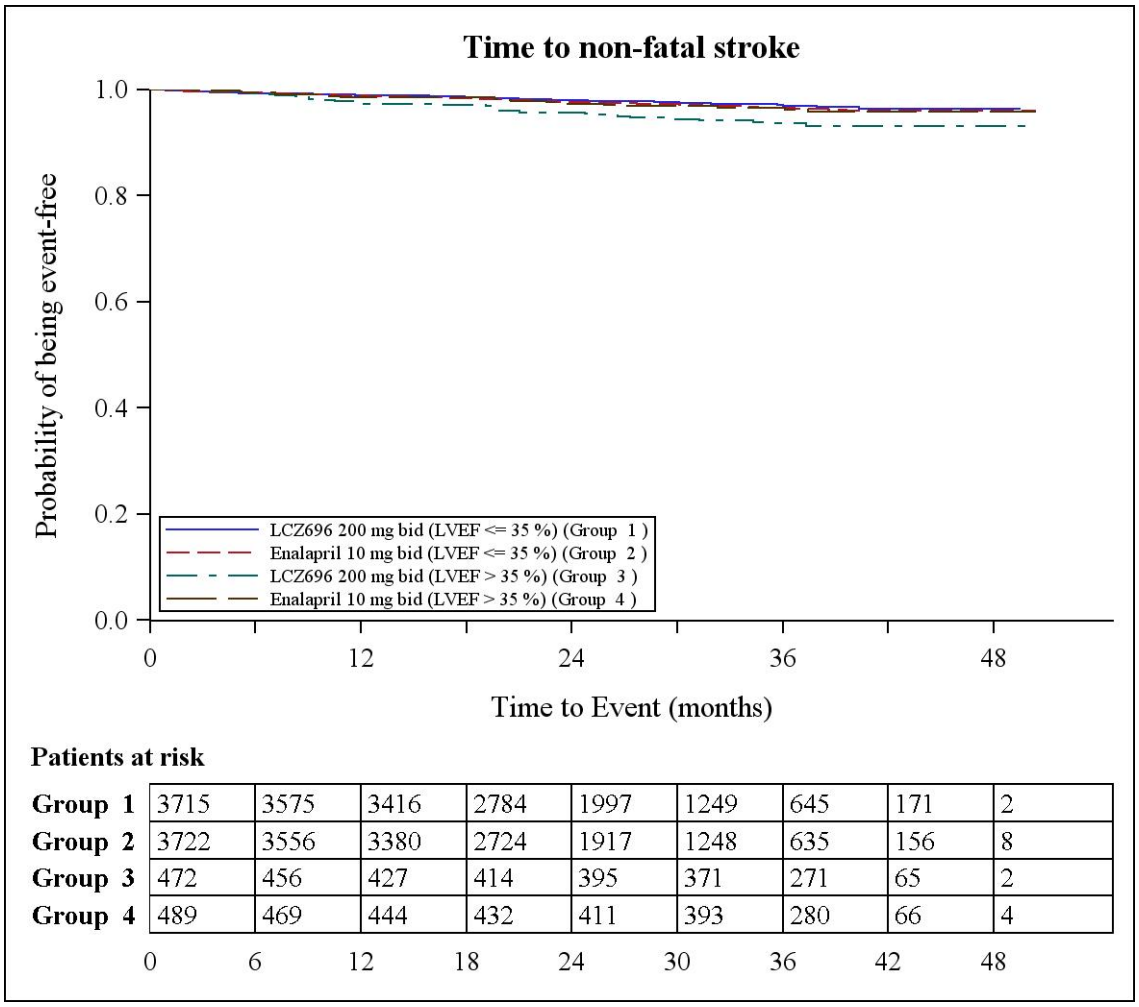


Abbildung 35: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten des ersten nicht-tödlichen Schlaganfalls ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Koronare Revaskularisierung – RCT

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit koronarer Revaskularisierung		Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisierung	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,012	Beleg	0,014	Beleg
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,088	Hinweis	0,082	Hinweis
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,081	Hinweis	0,079	Hinweis
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,162	Hinweis	0,167	Hinweis
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,466	-	0,487	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,061	Hinweis	0,077	Hinweis
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,362	-	0,424	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,083	Hinweis	0,085	Hinweis
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,704	-	0,782	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,380	-	0,416	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,253	-	0,257	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,447	-	0,427	-
eGFR bei Baseline (<60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,931	-	0,889	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,478	-	0,489	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,834	-	0,865	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,576	-	0,502	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,045	Beleg	0,057	Hinweis
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,034	Beleg	0,044	Beleg
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,731	-	0,683	-

	Häufigkeit koronarer Revaskularisierung		Zeit bis zur ersten koronaren Revaskularisierung	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association p < 0,05: Beleg für Interaktion p < 0,20: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit Faktoren Behandlung, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Bei der Betrachtung des Endpunkts koronare Revaskularisierung zeigen sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Vortherapie mit ACE-Hemmer (nur für Häufigkeiten) sowie Vortherapie mit ARB statistische Belege für eine mögliche Effektmodifikation.

Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation werden für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Geschlecht, ethnische Gruppe, NYHA-Klasse bei Baseline und Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) sowie Vortherapie mit ACE-Hemmer (nur für Ereigniszeitanalyse) beobachtet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Effektmodifikation sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 65 Jahre	**N=2111**	**N=2168**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	33 (1,56)	51 (2,35)	0,66 [0,42; 1,03] 0,066	0,66 [0,43; 1,03] 0,065	-0,79 [-1,62; 0,04] 0,062
Alter ≥ 65 Jahre	**N=2076**	**N=2044**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	46 (2,22)	30 (1,47)	1,50 [0,94; 2,39] 0,086	1,51 [0,96; 2,38] 0,077	0,75 [-0,07; 1,57] 0,074
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,012		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-2-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 65 Jahre				
N'	2111	2168		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,66 [0,43; 1,03]	0,065
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	2076	2044		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,47 [0,93; 2,33]	0,101
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,014

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-2-8

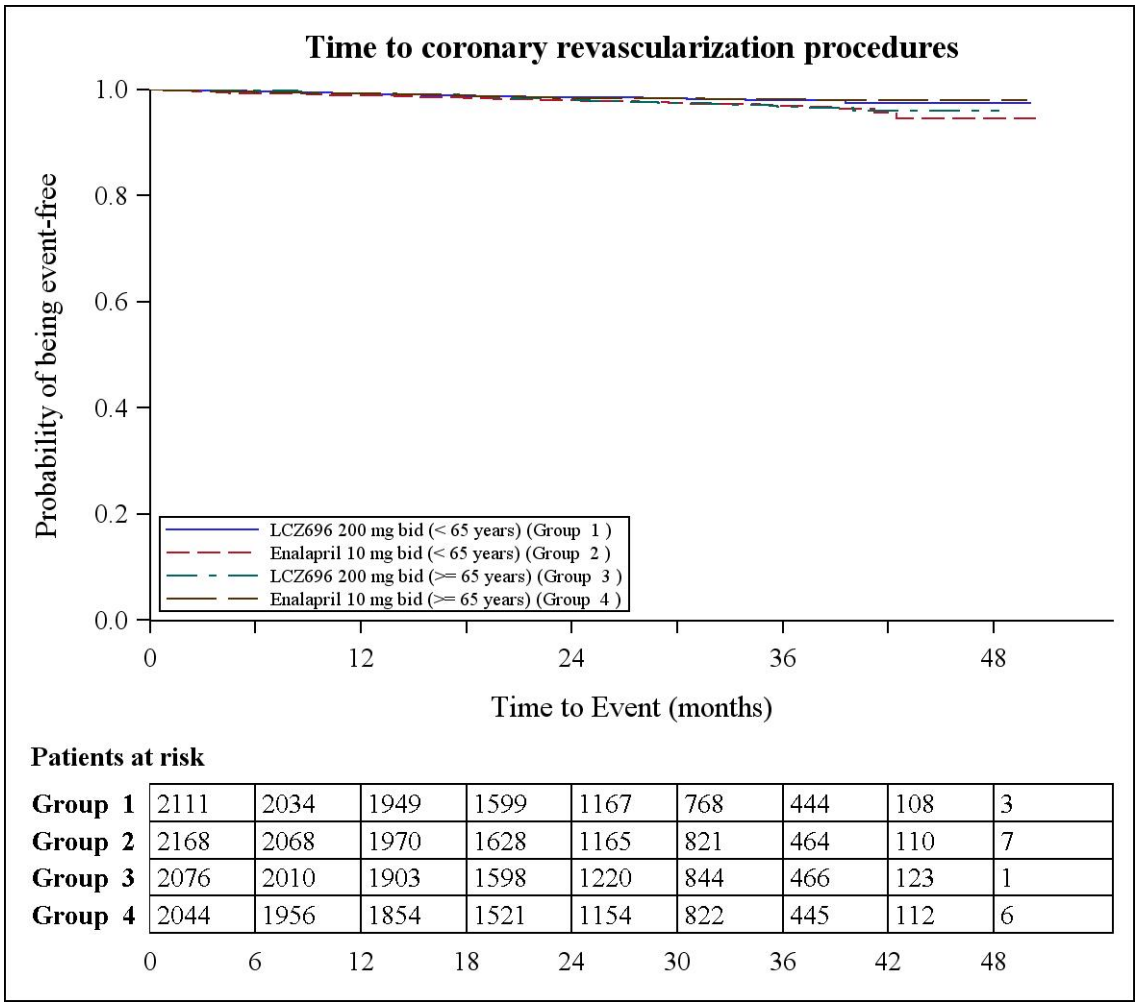


Abbildung 36: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 75 Jahre	**N=3403**	**N=3433**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	61 (1,79)	71 (2,07)	0,86 [0,61; 1,21] 0,384	0,87 [0,62; 1,22] 0,408	-0,28 [-0,93; 0,38] 0,407
Alter ≥ 75 Jahre	**N=784**	**N=779**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	18 (2,30)	10 (1,28)	1,80 [0,83; 3,94] 0,139	1,79 [0,83; 3,85] 0,137	1,01 [-0,30; 2,33] 0,131
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,088		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-3-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ausgegangen.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 75 Jahre				
N'	3403	3433		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,85 [0,60; 1,19]	0,342
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 75 Jahre				
N'	784	779		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,79 [0,83; 3,89]	0,138
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,082

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-3-8

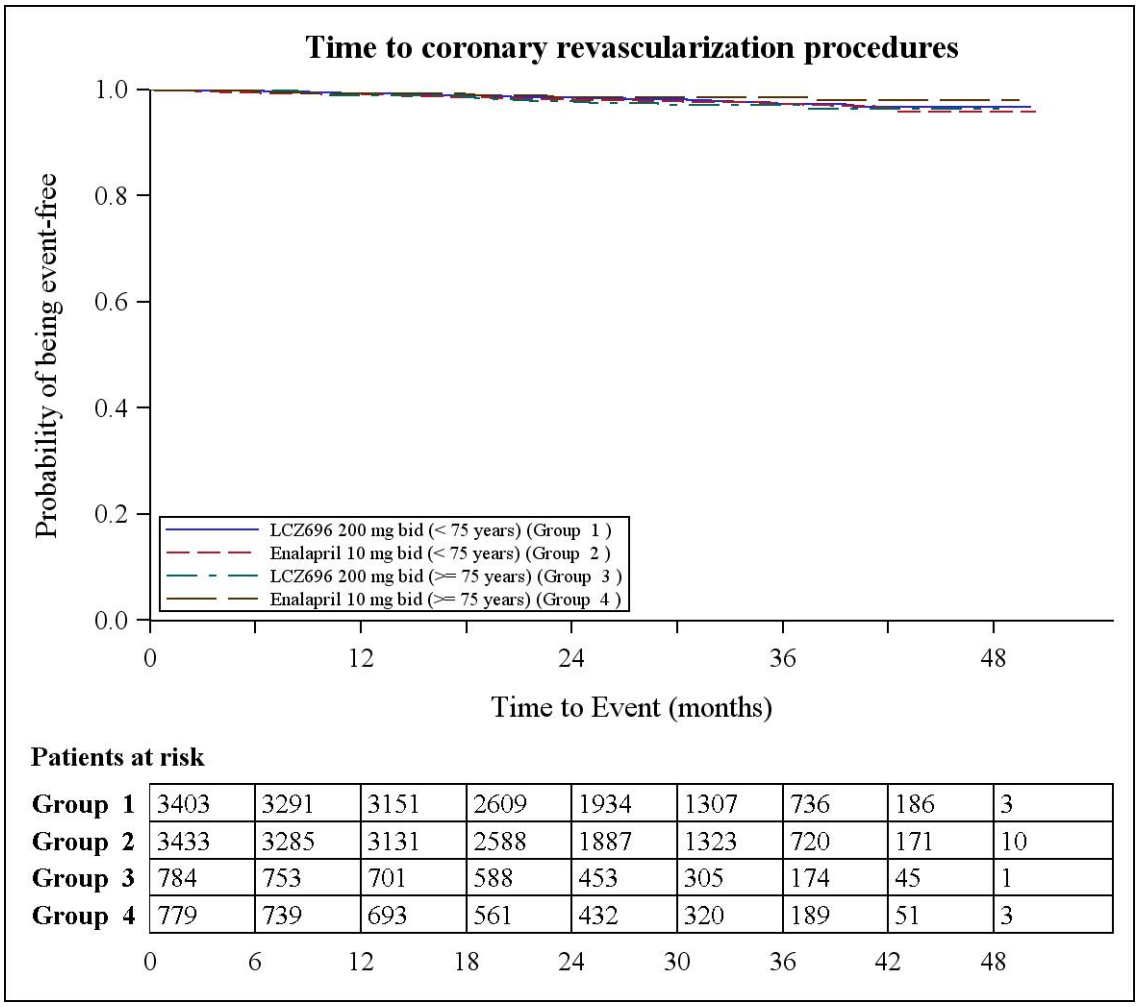


Abbildung 37: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Männlich	**N=3308**	**N=3259**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	67 (2,03)	75 (2,30)	0,87 [0,62; 1,22] 0,414	0,88 [0,64; 1,22] 0,442	-0,28 [-0,98; 0,43] 0,442
Weiblich	**N=879**	**N=953**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	12 (1,37)	6 (0,63)	2,20 [0,82; 5,88] 0,118	2,17 [0,82; 5,75] 0,120	0,74 [-0,18; 1,65] 0,116
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,081		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-4-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Geschlecht ausgegangen.

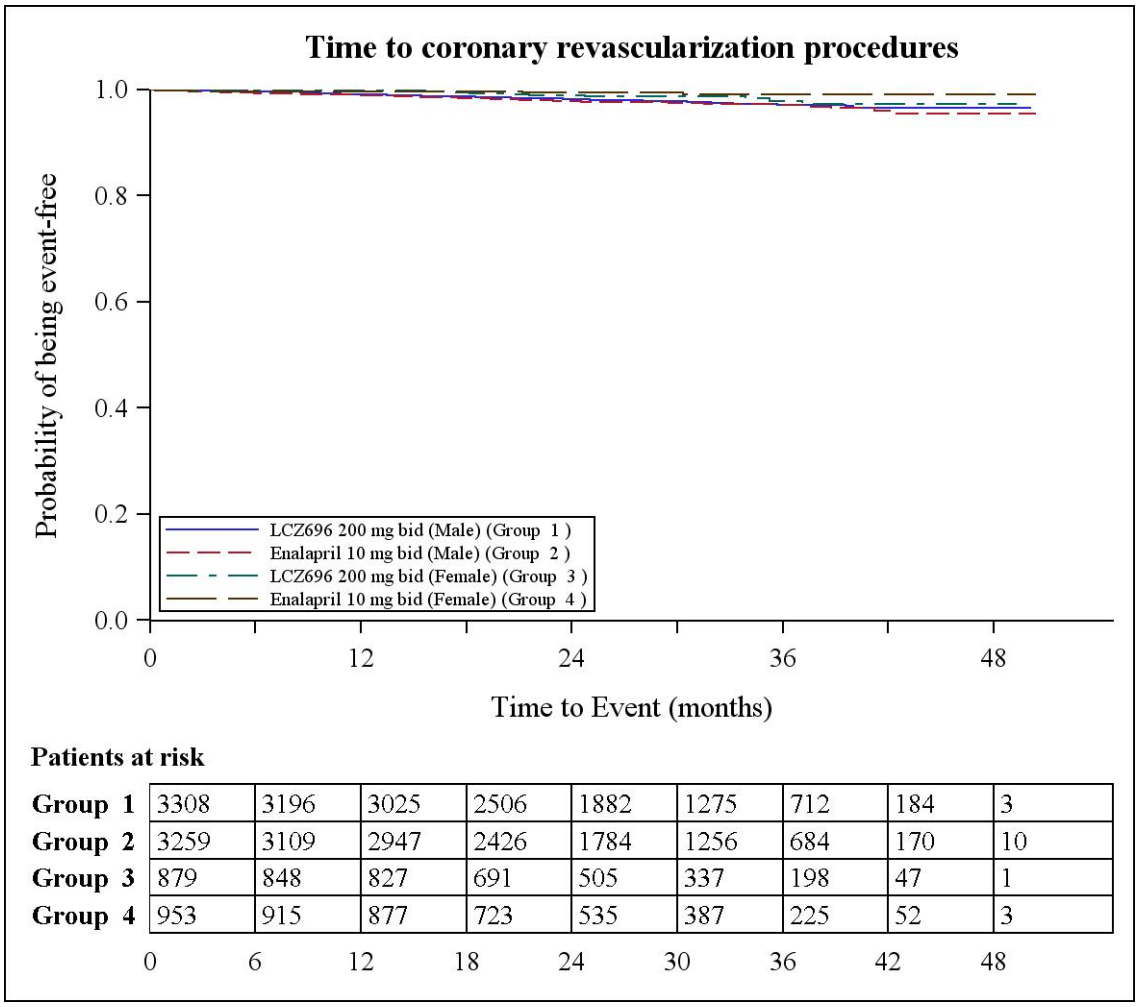
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Männlich				
N'	3308	3259		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,86 [0,62; 1,20]	0,372
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Weiblich				
N'	879	953		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			2,17 [0,82; 5,79]	0,121
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,079

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-4-8



Patients at risk

Group 1	3308	3196	3025	2506	1882	1275	712	184	3
Group 2	3259	3109	2947	2426	1784	1256	684	170	10
Group 3	879	848	827	691	505	337	198	47	1
Group 4	953	915	877	723	535	387	225	52	3

0 6 12 18 24 30 36 42 48

Abbildung 38: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Geschlecht ausgegangen.

Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Kaukasisch	**N=2763**	**N=2781**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	69 (2,50)	60 (2,16)	1,15 [0,81; 1,63] 0,432	1,16 [0,82; 1,63] 0,402	0,34 [-0,45; 1,13] 0,401
Schwarz	**N=213**	**N=215**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	2 (0,94)	3 (1,40)	0,67 [0,11; 4,07] 0,664	0,67 [0,11; 3,99] 0,663	-0,46 [-2,49; 1,58] 0,660
Asiatisch	**N=759**	**N=750**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	6 (0,79)	9 (1,20)	0,65 [0,23; 1,85] 0,421	0,66 [0,24; 1,84] 0,426	-0,41 [-1,41; 0,59] 0,423
Andere	**N=452**	**N=466**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	2 (0,44)	9 (1,93)	0,22 [0,05; 1,03] 0,055	0,23 [0,05; 1,05] 0,059	-1,49 [-2,88; -0,10] 0,036
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,162		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-19-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die ethnische Gruppe. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die ethnische Gruppe ausgegangen.

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe - Ereigniszeitanalyse

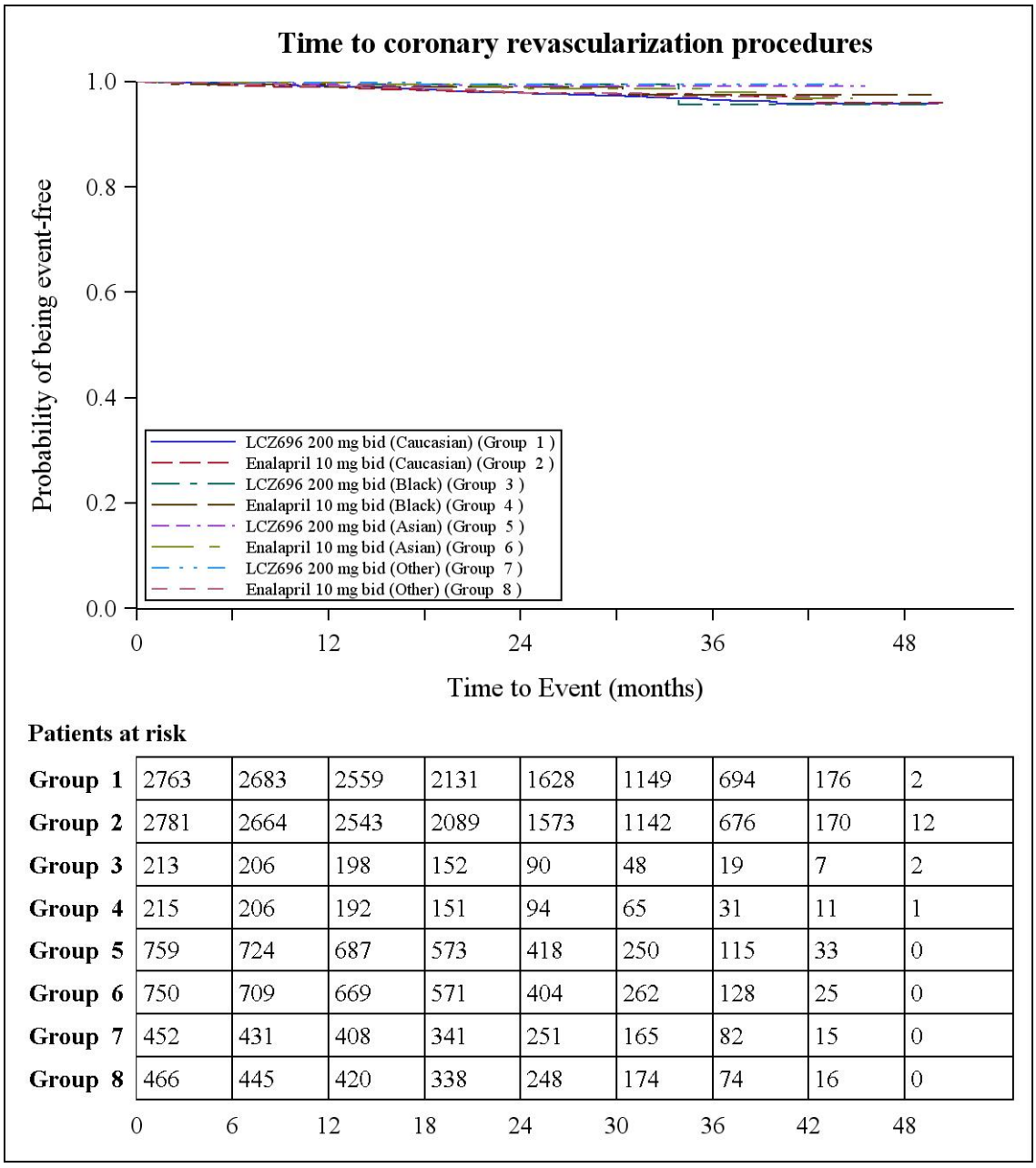
	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Kaukasisch				
N'	2763	2781		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,13 [0,80; 1,60]	0,486
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Schwarz				
N'	213	215		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,70 [0,12; 4,20]	0,698
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Asiatisch				
N'	759	750		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,66 [0,23; 1,84]	0,423
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Andere				
N'	452	466		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,22 [0,05; 1,01]	0,052
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,167

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-19-8



Patients at risk

Group 1	2763	2683	2559	2131	1628	1149	694	176	2
Group 2	2781	2664	2543	2089	1573	1142	676	170	12
Group 3	213	206	198	152	90	48	19	7	2
Group 4	215	206	192	151	94	65	31	11	1
Group 5	759	724	687	573	418	250	115	33	0
Group 6	750	709	669	571	404	262	128	25	0
Group 7	452	431	408	341	251	165	82	15	0
Group 8	466	445	420	338	248	174	74	16	0

0 6 12 18 24 30 36 42 48

Abbildung 39: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die ethnische Gruppe. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die ethnische Gruppe ausgegangen.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4180	4206			
NYHA I/II	**N=3178**	**N=3130**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	54 (1,70)	65 (2,08)	0,81 [0,56; 1,16] 0,247	0,82 [0,57; 1,17] 0,271	-0,38 [-1,05; 0,29] 0,271
NYHA III/IV	**N=1002**	**N=1076**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	24 (2,40)	16 (1,49)	1,63 [0,86; 3,09] 0,135	1,61 [0,86; 3,01] 0,136	0,91 [-0,28; 2,10] 0,135
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,061		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-5-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4180	4206		
NYHA I/II				
N'	3178	3130		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,81 [0,56; 1,16]	0,245
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
NYHA III/IV				
N'	1002	1076		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,56 [0,83; 2,94]	0,169
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,077

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NYHA: New York Heart Association

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-5-8

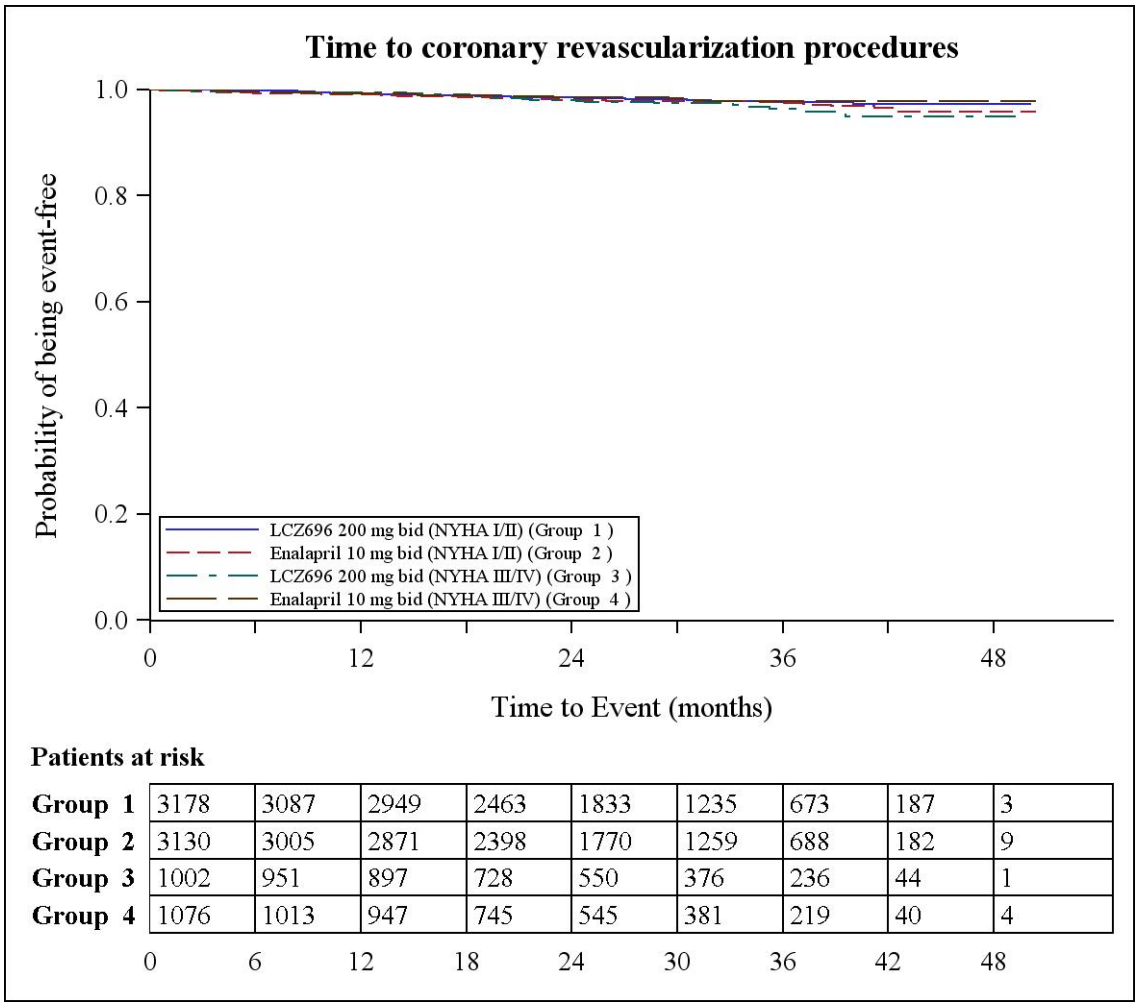


Abbildung 40: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4211			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %	**N=3715**	**N=3722**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	63 (1,70)	72 (1,93)	0,86 [0,61; 1,22] 0,404	0,88 [0,63; 1,23] 0,441	-0,24 [-0,85; 0,37] 0,441
Ejektionsfraktion > 35 %	**N=472**	**N=489**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	16 (3,39)	9 (1,84)	1,91 [0,83; 4,38] 0,125	1,84 [0,82; 4,13] 0,138	1,55 [-0,47; 3,57] 0,133
p-Wert Interaktionstest			0,083		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-9-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4211		
Ejektionsfraktion ≤ 35 %				
N'	3715	3722		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,86 [0,61; 1,20]	0,367
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Ejektionsfraktion > 35 %				
N'	472	489		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,86 [0,82; 4,21]	0,136
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,085

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-9-8

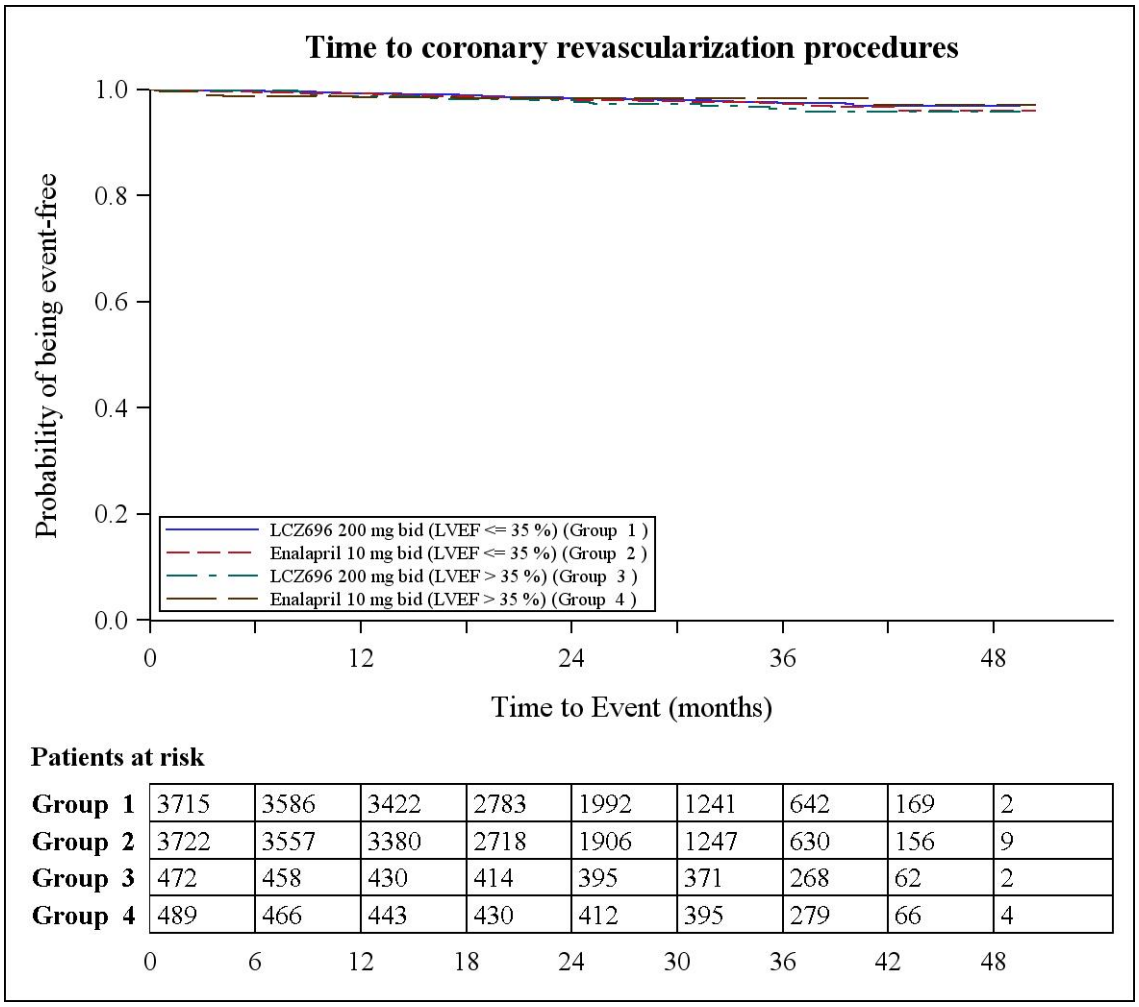


Abbildung 41: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=921**	**N=946**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	13 (1,41)	25 (2,64)	0,53 [0,27; 1,05] 0,069	0,53 [0,27; 1,04] 0,064	-1,23 [-2,51; 0,04] 0,058
Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=3266**	**N=3266**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	66 (2,02)	56 (1,71)	1,17 [0,82; 1,68] 0,392	1,18 [0,83; 1,68] 0,361	0,31 [-0,35; 0,96] 0,361
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,045		

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-16-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für die Vortherapie mit ACE-Hemmer bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit ACE-Hemmer bei Baseline ausgegangen.

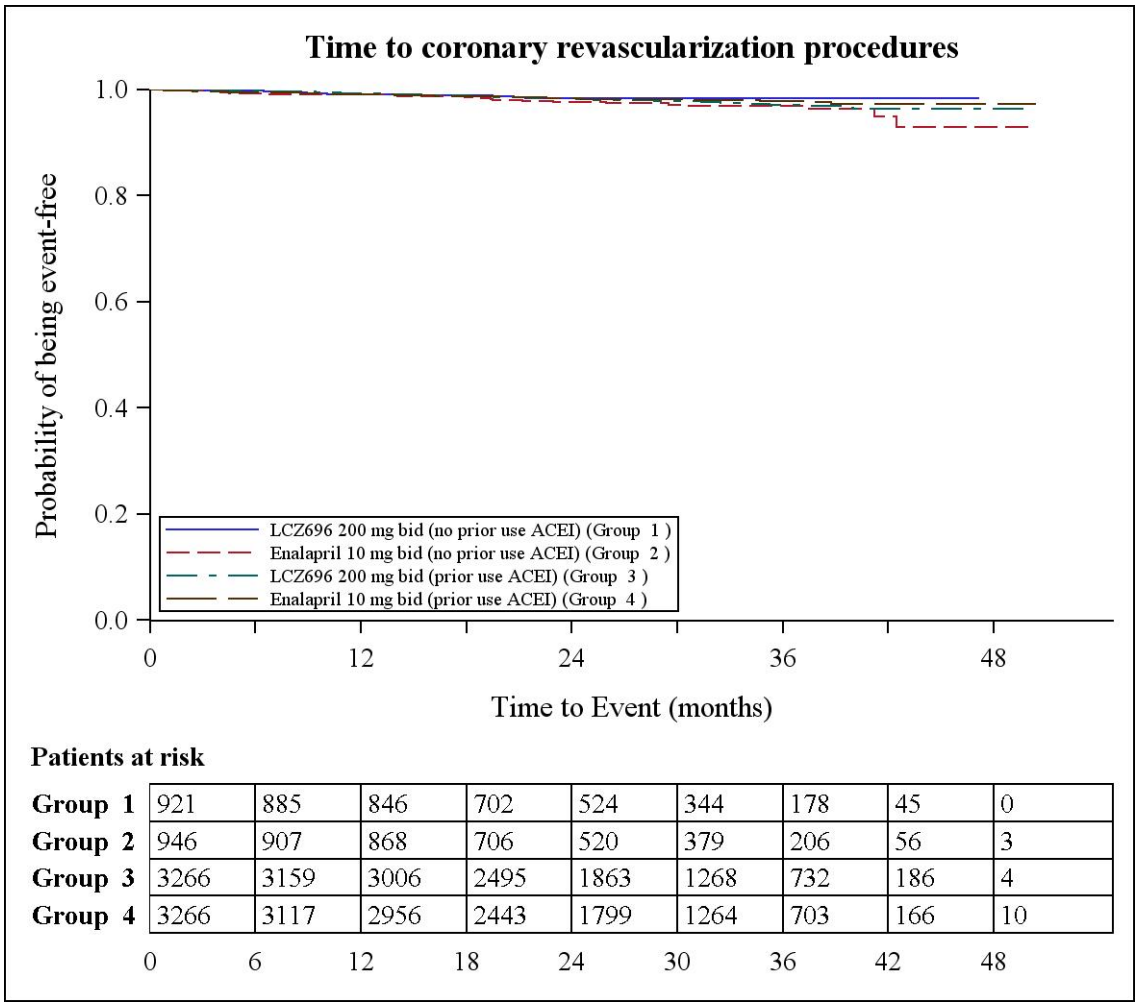
Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	921	946		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,55 [0,28; 1,07]	0,079
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	3266	3266		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,15 [0,80; 1,64]	0,452
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,057

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-16-8



Patients at risk

Group 1	921	885	846	702	524	344	178	45	0
Group 2	946	907	868	706	520	379	206	56	3
Group 3	3266	3159	3006	2495	1863	1268	732	186	4
Group 4	3266	3117	2956	2443	1799	1264	703	166	10

0 6 12 18 24 30 36 42 48

Abbildung 42: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für eine Vortherapie mit ACE-Hemmer bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ARB	**N=3258**	**N=3249**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	66 (2,03)	55 (1,69)	1,19 [0,83; 1,71] 0,350	1,20 [0,84; 1,71] 0,321	0,33 [-0,32; 0,99] 0,320
Vortherapie mit ARB	**N=929**	**N=963**			
Anzahl Patienten mit koronarer Revaskularisierung - n (%)	13 (1,40)	26 (2,70)	0,52 [0,26; 1,02] 0,056	0,52 [0,27; 1,00] 0,051	-1,30 [-2,57; -0,03] 0,045
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,034		

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-17-7

Für die Häufigkeit koronarer Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für die Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB ausgegangen.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt koronare Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ARB				
N'	3258	3249		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,16 [0,81; 1,66]	0,408
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ARB				
N'	929	963		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,53 [0,27; 1,04]	0,065
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,044

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-17-8

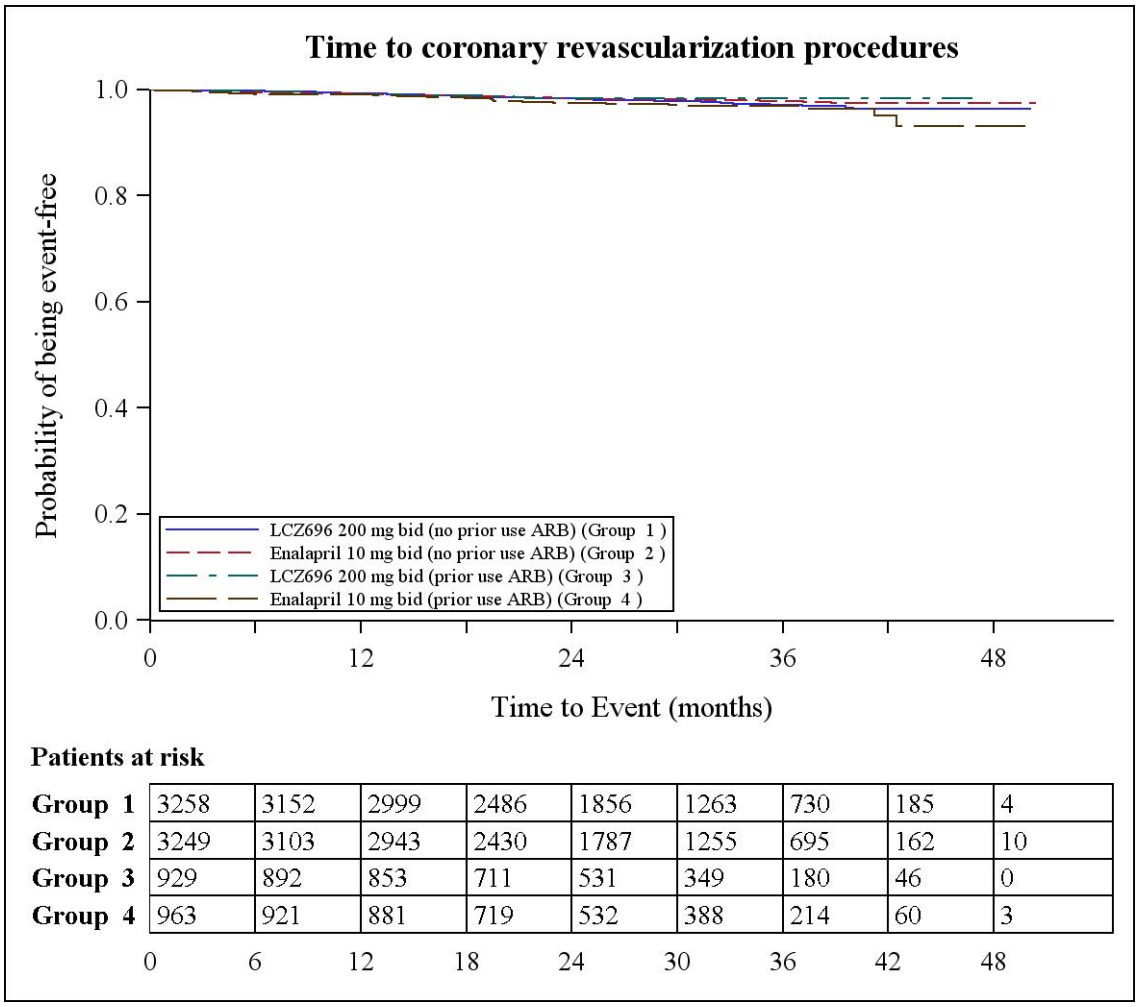


Abbildung 43: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Für die Ereigniszeitanalyse bis zur Durchführung der ersten koronaren Revaskularisierung ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Nicht-tödlicher Herzstillstand – RCT

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt nicht-tödlicher Herzstillstand - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit nicht-tödlicher Herzstill-stand		Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Herzstillstand	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,845	-	0,861	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,782	-	0,793	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,552	-	0,561	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	1,000	-	1,000	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,991	-	0,990	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,705	-	0,726	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,779	-	0,762	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,941	-	0,983	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,829	-	0,865	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,496	-	0,497	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,790	-	0,789	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,322	-	0,315	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,608	-	0,602	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,378	-	0,379	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,907	-	0,925	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,302	-	0,322	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,945	-	0,927	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,871	-	0,892	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,362	-	0,370	-

	Häufigkeit nicht-tödlicher Herzstillstand		Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Herzstillstand	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Bei der Betrachtung des Endpunkts nicht-tödlicher Herzstillstand zeigen sich keine Hinweise oder Belege des Interaktionstests für eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.9 Neuauftreten von Vorhofflimmern – RCT

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit eines neuaufgetretenen Vorhofflimmerns		Zeit bis zum neuaufgetretenen Vorhofflimmern	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,015	Beleg	0,017	Beleg
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,095	Hinweis	0,095	Hinweis
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,575	-	0,583	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,211	-	0,209	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,418	-	0,409	-
NYHA Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,655	-	0,715	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,711	-	0,644	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,917	-	0,940	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,050	Hinweis	0,040	Beleg
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,143	Hinweis	0,150	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,839	-	0,838	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,723	-	0,685	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,446	-	0,461	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,255	-	0,267	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	n.b.		n.b.	
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,261	-	0,319	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,308	-	0,334	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,136	Hinweis	0,153	Hinweis
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,117	Hinweis	0,107	Hinweis

	Häufigkeit eines neuaufgetretenen Vorhofflimmerns		Zeit bis zum neuaufgetretenen Vorhofflimmern	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association n.b.: nicht berechenbar: die Berechnung eines "Neuaufgetretenen Vorhofflimmerns" macht keinen Sinn bei Patienten, die bereits in der Anamnese ein Vorhofflimmern aufwiesen. p < 0,05: Beleg für Interaktion p < 0,20: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (82) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und systolischer Blutdruck bei Baseline (Ereigniszeitanalyse) einen statistischen Beleg für eine Interaktion.

Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen zeigen sich in den Subgruppenmerkmalen Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), systolischer Blutdruck bei Baseline (Häufigkeiten), NT-proBNP, Vortherapie mit ARB und MRA-Therapie bei Baseline.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 65 Jahre	**N=2111**	**N=2168**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	31 (1,47)	48 (2,21)	0,66 [0,42; 1,04] 0,073	0,66 [0,42; 1,04] 0,072	-0,75 [-1,55; 0,06] 0,069
Alter ≥ 65 Jahre	**N=2076**	**N=2044**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	55 (2,65)	38 (1,86)	1,42 [0,94; 2,16] 0,098	1,43 [0,95; 2,14] 0,090	0,79 [-0,12; 1,70] 0,087
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,015		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-2-3

Für die Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 65 Jahre				
N'	2111	2168		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,66 [0,42; 1,04]	0,070
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 65 Jahre				
N'	2076	2044		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,39 [0,92; 2,10]	0,118
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,017

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-2-4

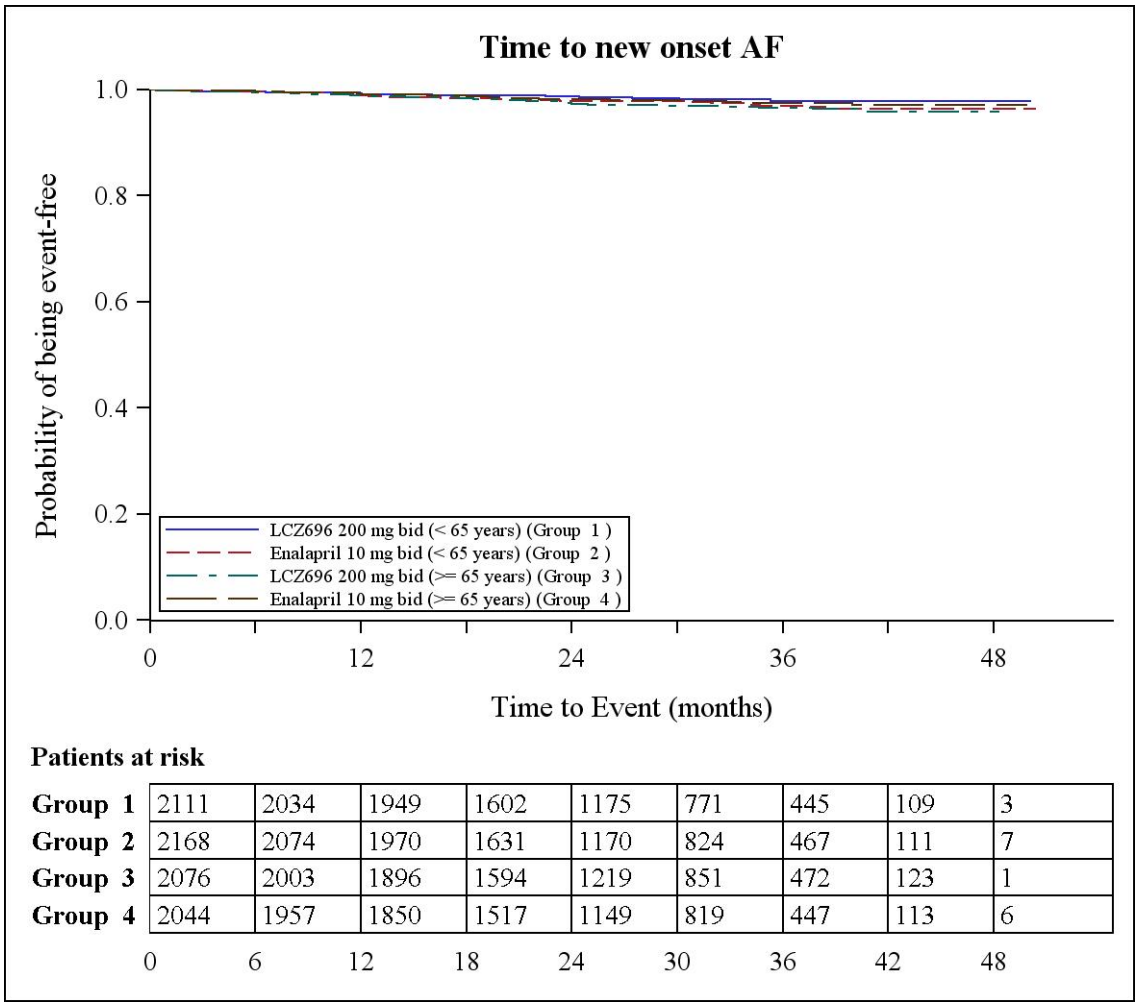


Abbildung 44: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 75 Jahre	**N=3403**	**N=3433**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	64 (1,88)	73 (2,13)	0,88 [0,62; 1,23] 0,451	0,88 [0,63; 1,23] 0,469	-0,25 [-0,91; 0,42] 0,468
Alter ≥ 75 Jahre	**N=784**	**N=779**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	22 (2,81)	13 (1,67)	1,69 [0,85; 3,39] 0,136	1,68 [0,85; 3,31] 0,133	1,14 [-0,33; 2,60] 0,128
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,095		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-3-3

Für die Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ausgegangen.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 75 Jahre				
N'	3403	3433		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,87 [0,62; 1,21]	0,410
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 75 Jahre				
N'	784	779		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,67 [0,84; 3,31]	0,145
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,095

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-3-4

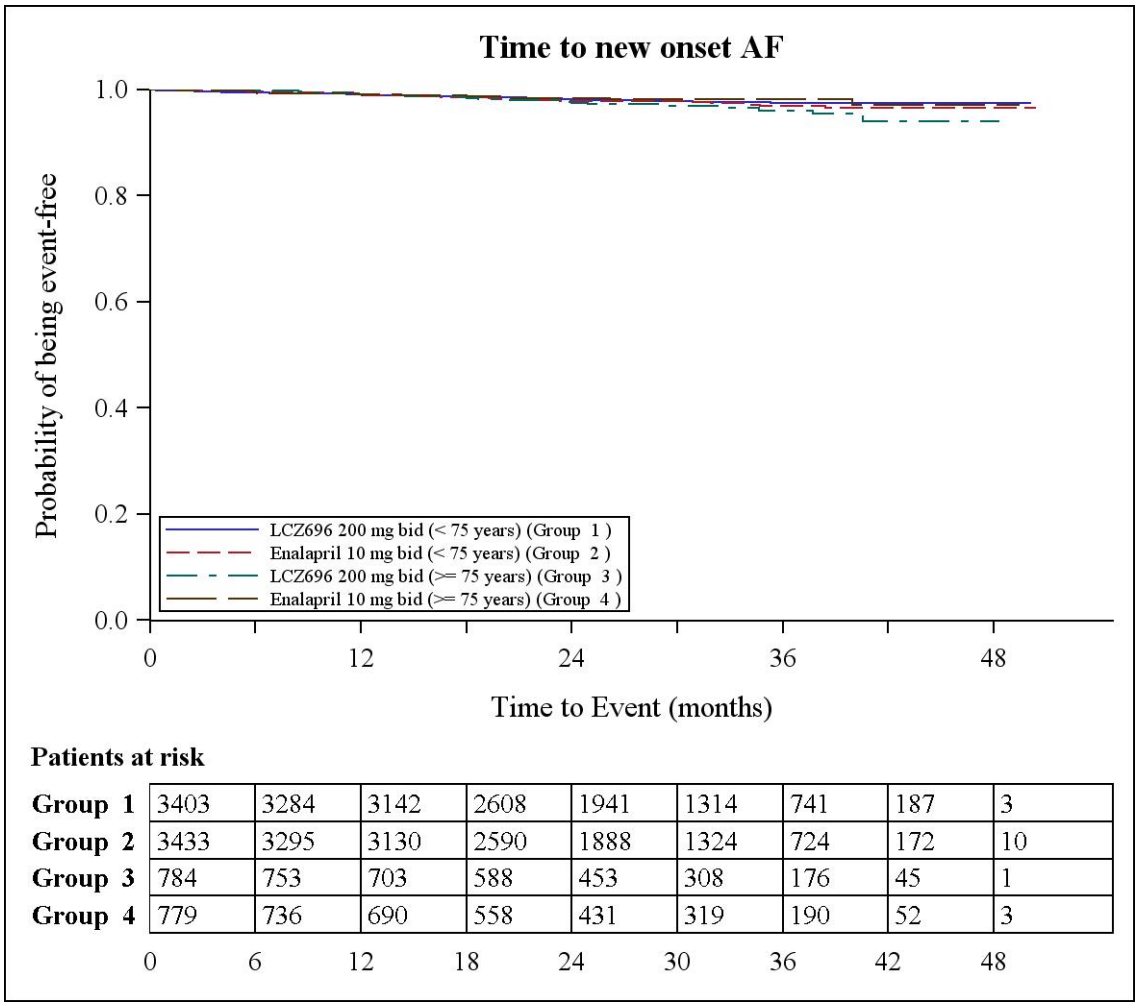


Abbildung 45: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ausgegangen.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Blutdruck ≤ 120 mmHg	**N=2298**	**N=2299**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	45 (1,96)	57 (2,48)	0,78 [0,52; 1,15] 0,210	0,79 [0,54; 1,16] 0,232	-0,52 [-1,37; 0,33] 0,230
Blutdruck > 120 mmHg	**N=1889**	**N=1913**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	41 (2,17)	29 (1,52)	1,45 [0,89; 2,34] 0,132	1,43 [0,89; 2,29] 0,136	-0,65 [-0,20; 1,51] 0,134
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,050		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-7-3

Für die Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Blutdruck ≤ 120 mmHg				
N'	2298	2299		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,76 [0,51; 1,12]	0,165
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Blutdruck > 120 mmHg				
N'	1889	1913		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,45 [0,90; 2,33]	0,128
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,040

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-7-4

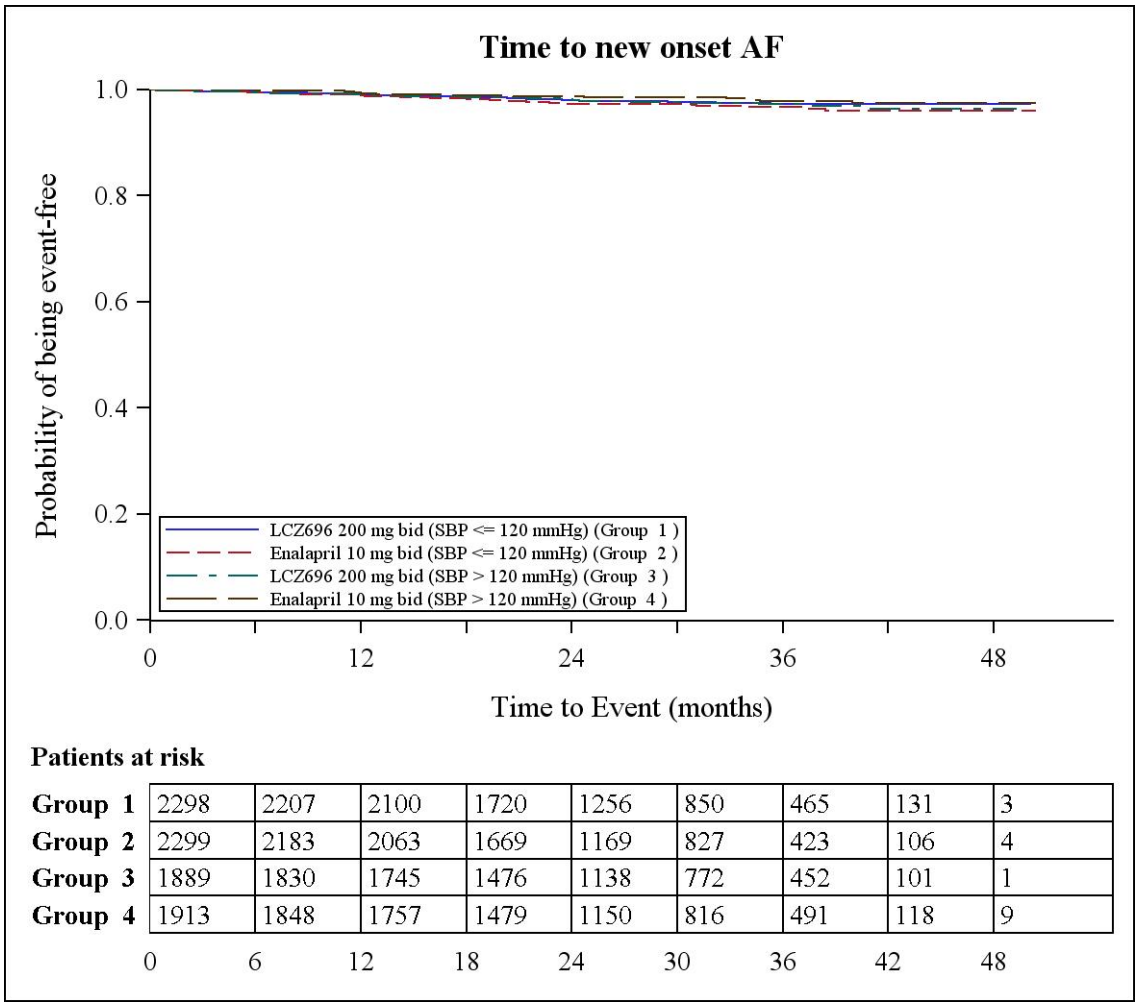


Abbildung 46: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4182	4203			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l	**N=2152**	**N=2190**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	42 (1,95)	33 (1,51)	1,29 [0,82; 2,05] 0,275	1,30 [0,82; 2,04] 0,262	0,44 [-0,33; 1,22] 0,261
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l	**N=2030**	**N=2013**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	44 (2,17)	53 (2,63)	0,82 [0,54; 1,23] 0,328	0,82 [0,55; 1,22] 0,334	-0,47 [-1,41; 0,48] 0,334
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,143		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-10-3

Für die Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4182	4203		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
N'	2152	2190		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,27 [0,80; 2,00]	0,305
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
N'	2030	2013		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,81 [0,55; 1,21]	0,311
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,150

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-10-4

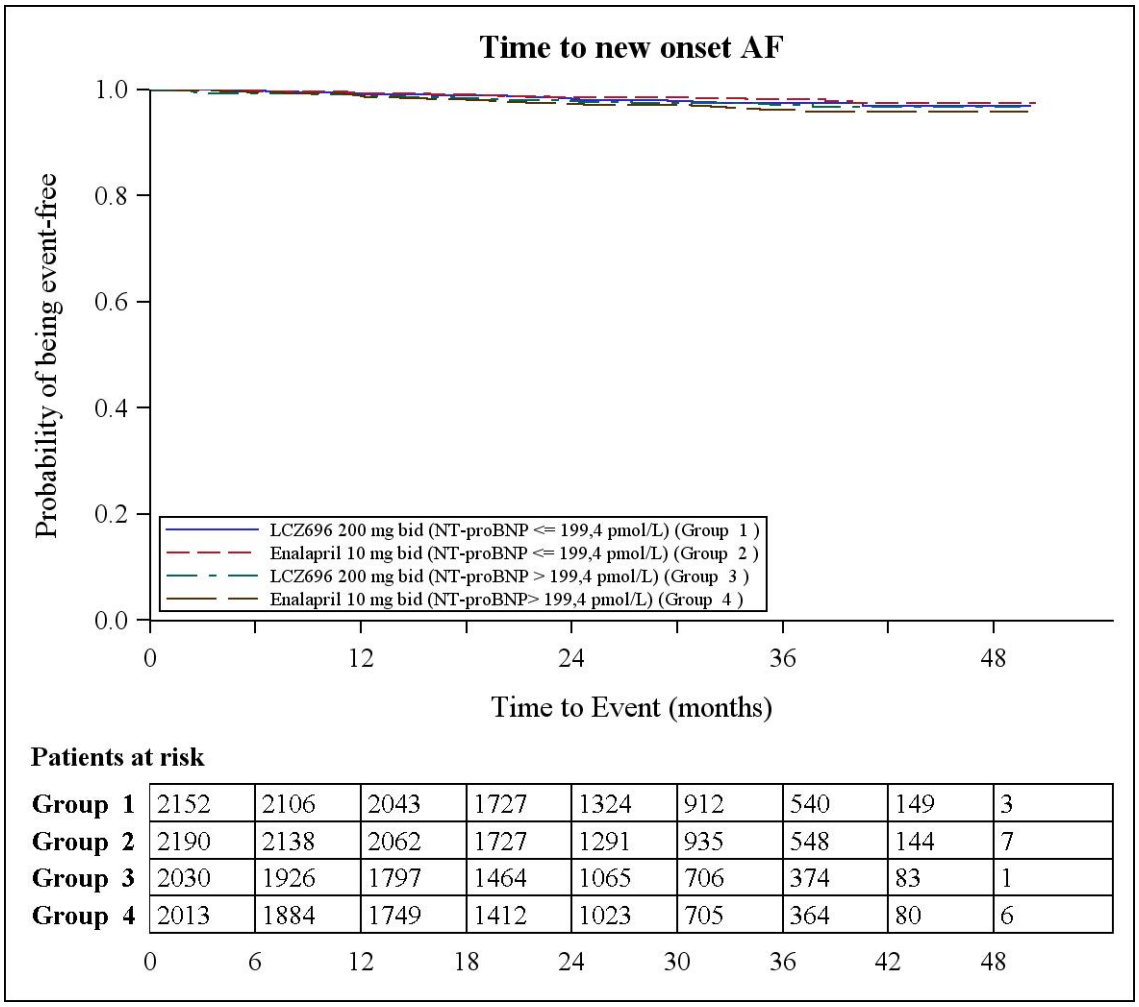


Abbildung 47: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP-Spiegel bei Baseline

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ARB	**N=3258**	**N=3249**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	71 (2,18)	62 (1,91)	1,14 [0,80; 1,60] 0,468	1,14 [0,82; 1,60] 0,440	0,27 [-0,42; 0,96] 0,440
Vortherapie mit ARB	**N=929**	**N=963**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	15 (1,61)	24 (2,49)	0,65 [0,34; 1,24] 0,192	0,65 [0,34; 1,23] 0,183	-0,88 [-2,15; 0,40] 0,177
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,136		

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-17-3

Für die Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB ausgegangen.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ARB				
N'	3258	3249		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,12 [0,79; 1,57]	0,529
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ARB				
N'	929	963		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,66 [0,34; 1,25]	0,199
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,153

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-17-4

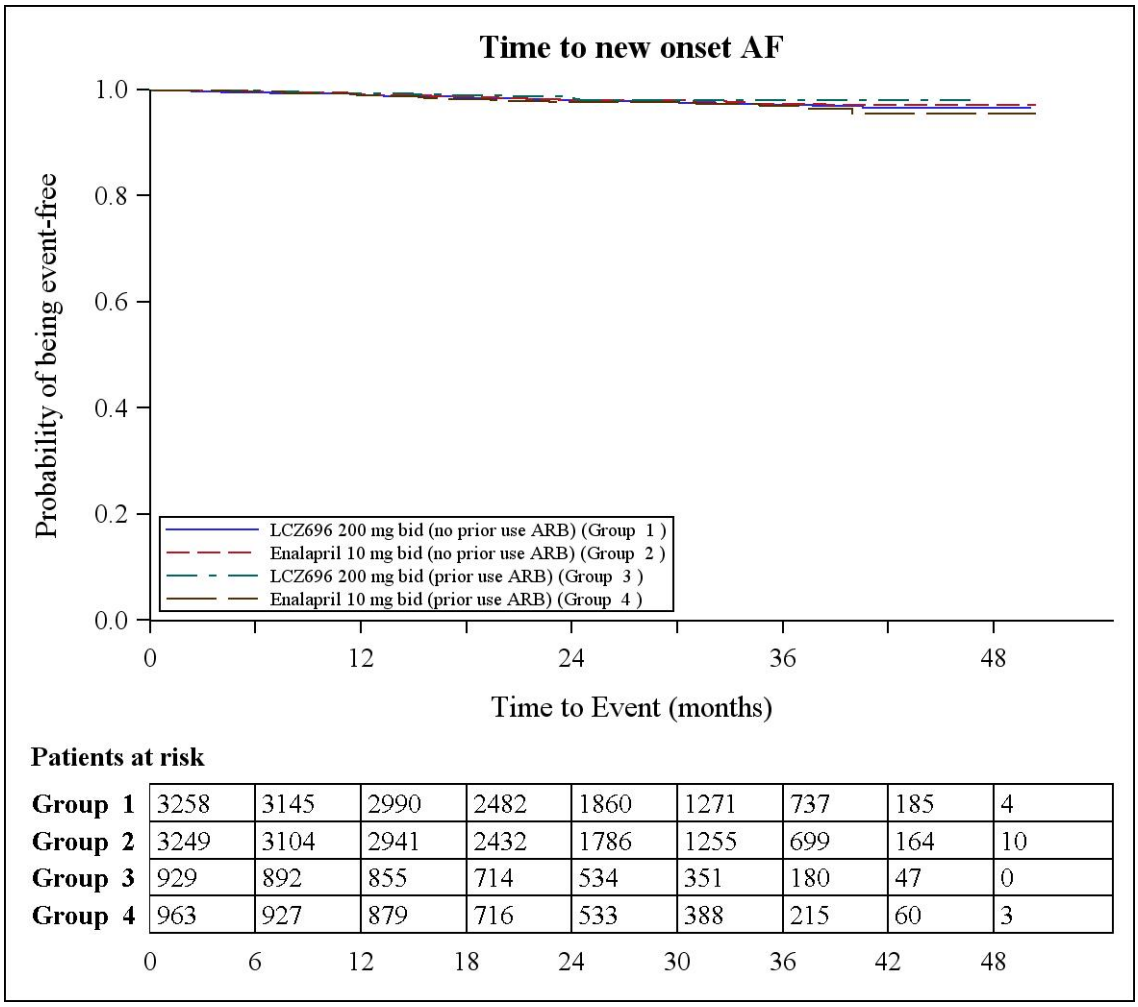


Abbildung 48: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB ausgegangen.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine MRA-Therapie bei Baseline	**N=1916**	**N=1812**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	48 (2,51)	35 (1,93)	1,29 [0,83; 2,00] 0,261	1,30 [0,84; 2,00] 0,237	0,57 [-0,37; 1,52] 0,234
MRA-Therapie bei Baseline	**N=2271**	**N=2400**			
Anzahl Patienten mit Vorhofflimmern - n (%)	38 (1,67)	51 (2,13)	0,79 [0,52; 1,21] 0,275	0,79 [0,52; 1,19] 0,260	-0,45 [-1,23; 0,33] 0,257
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,117		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-18-3

Für die Häufigkeit des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	1916	1812		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,28 [0,83; 1,98]	0,264
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	2271	2400		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,78 [0,51; 1,19]	0,245
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,107

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (82), Tabelle A-3-18-4

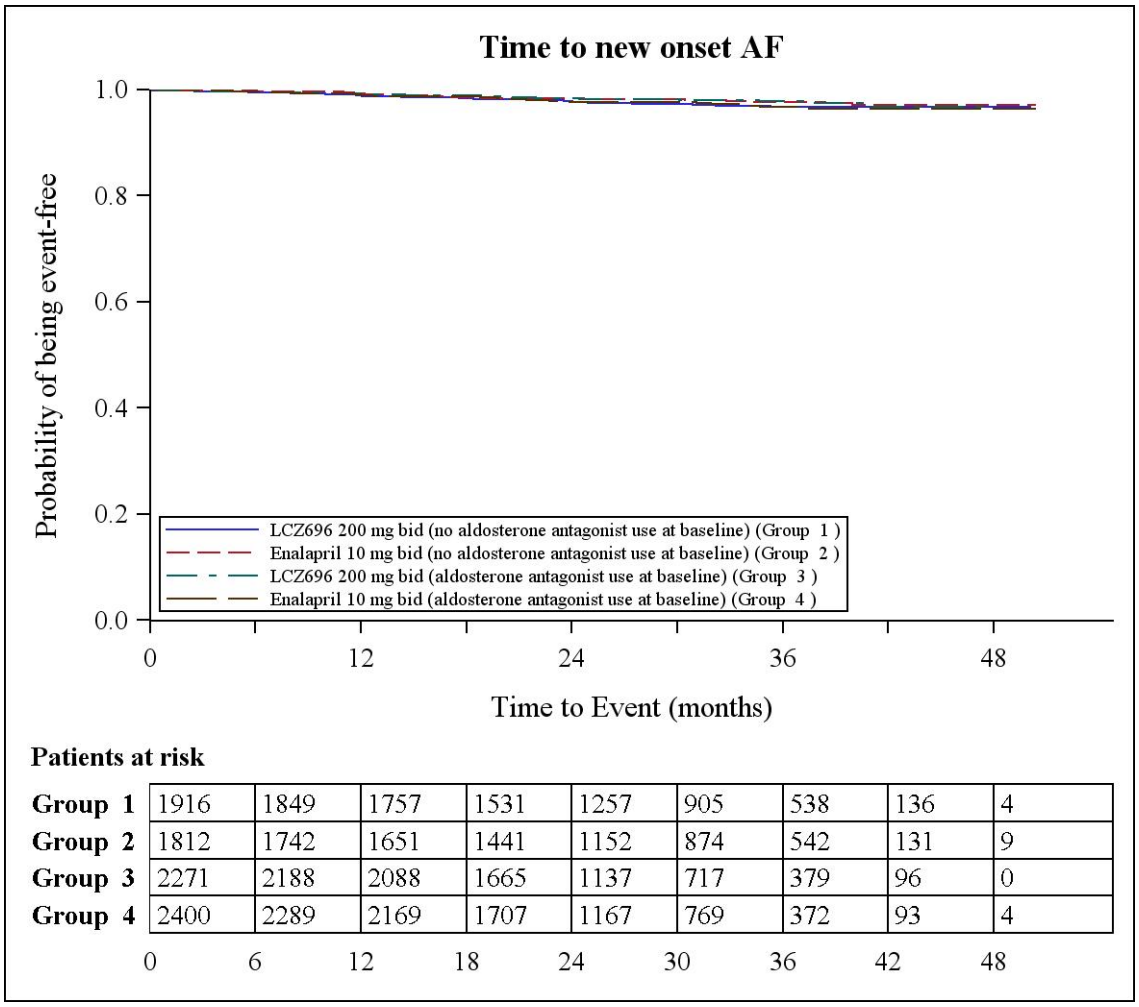


Abbildung 49: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Auch für die Ereigniszeitanalyse des Neuauftretens von Vorhofflimmern ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 Terminale Niereninsuffizienz – RCT

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz		Zeit bis zu einer terminalen Niereninsuffizienz	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,631	-	0,662	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,197	Hinweis	0,178	Hinweis
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,643	-	0,587	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,999	-	1,000	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,797	-	0,793	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,596	-	0,608	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,036	Beleg	0,033	Beleg
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,956	-	0,992	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,736	-	0,682	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,348	-	0,341	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,151	Hinweis	0,167	Hinweis
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,223	-	0,216	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,931	-	0,910	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,171	Hinweis	0,175	Hinweis
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,982	-	0,921	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,775	-	0,696	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,747	-	0,777	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,757	-	0,790	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,668	-	0,638	-

	Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz		Zeit bis zu einer terminalen Niereninsuffizienz	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association p < 0,05: Beleg für Interaktion p < 0,20: Hinweis auf Interaktion p-Wert der Interaktion aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis kardiovaskulären Tod: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (83) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz ergibt sich für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) ein Beleg für eine Interaktion.

Hinweise auf mögliche Interaktionen zeigen sich in den Subgruppenmerkmalen Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und Vorhofflimmern in der Anamnese.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Effektmodifikation sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**RD [95 % KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Alter < 75 Jahre	**N=3403**	**N=3433**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	5 (0,15)	14 (0,41)	0,36 [0,10; 1,05] 0,063 *	0,36 [0,13; 1,00] 0,050[1]	-0,26 [-0,51; -0,01] 0,040
Alter ≥ 75 Jahre	**N=784**	**N=779**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	3 (0,38)	2 (0,26)	1,38 [0,16; 16,60] 1,000 *	1,49 [0,25; 8,90] 0,662	0,13 [-0,43; 0,69] 0,659
p-Wert Interaktionstest			0,197		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

[1] exakter p-Wert: 0,0498

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-3-1

Für das Subgruppenmerkmal Altersklasse II ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten < 75 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ≥ 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 % KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Alter < 75 Jahre				
N'	3403	3433		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,36 [0,13; 0,99]	0,047
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Alter ≥ 75 Jahre				
N'	784	779		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,47 [0,24; 8,77]	0,676
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,178

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-3-2

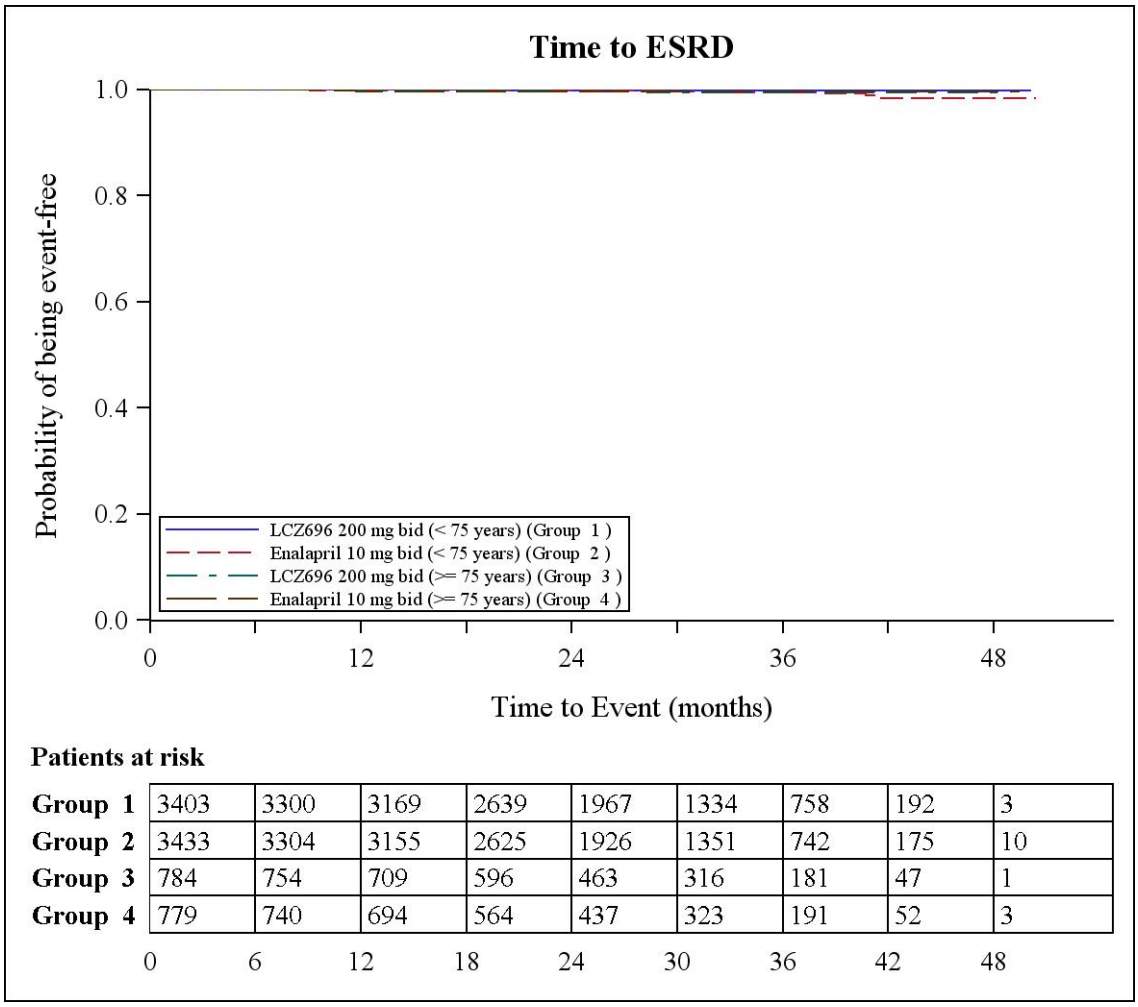


Abbildung 50: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten < 75 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ≥ 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied von LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**RD [95 % KI] p-Wert**
N'	4187	4211			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %	**N=2239**	**N=2275**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	7 (0,31)	6 (0,26)	1,16 [0,33; 4,20] 1,000 *	1,19 [0,40; 3,52] 0,759	0,05 [-0,26; 0,36] 0,759
Ejektionsfraktion > 30 %	**N=1948**	**N=1936**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	1 (0,05)	10 (0,52)	0,09 [0,00; 0,67] 0,009 *	0,10 [0,01; 0,78] 0,028	-0,47 [-0,80; -0,13] 0,006
p-Wert Interaktionstest			0,036		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-8-1

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 % KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4211		
Ejektionsfraktion ≤ 30 %				
N'	2239	2275		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,19 [0,40; 3,55]	0,750
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Ejektionsfraktion > 30 %				
N'	1948	1936		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,10 [0,01; 0,74]	0,025
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,033

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-8-2

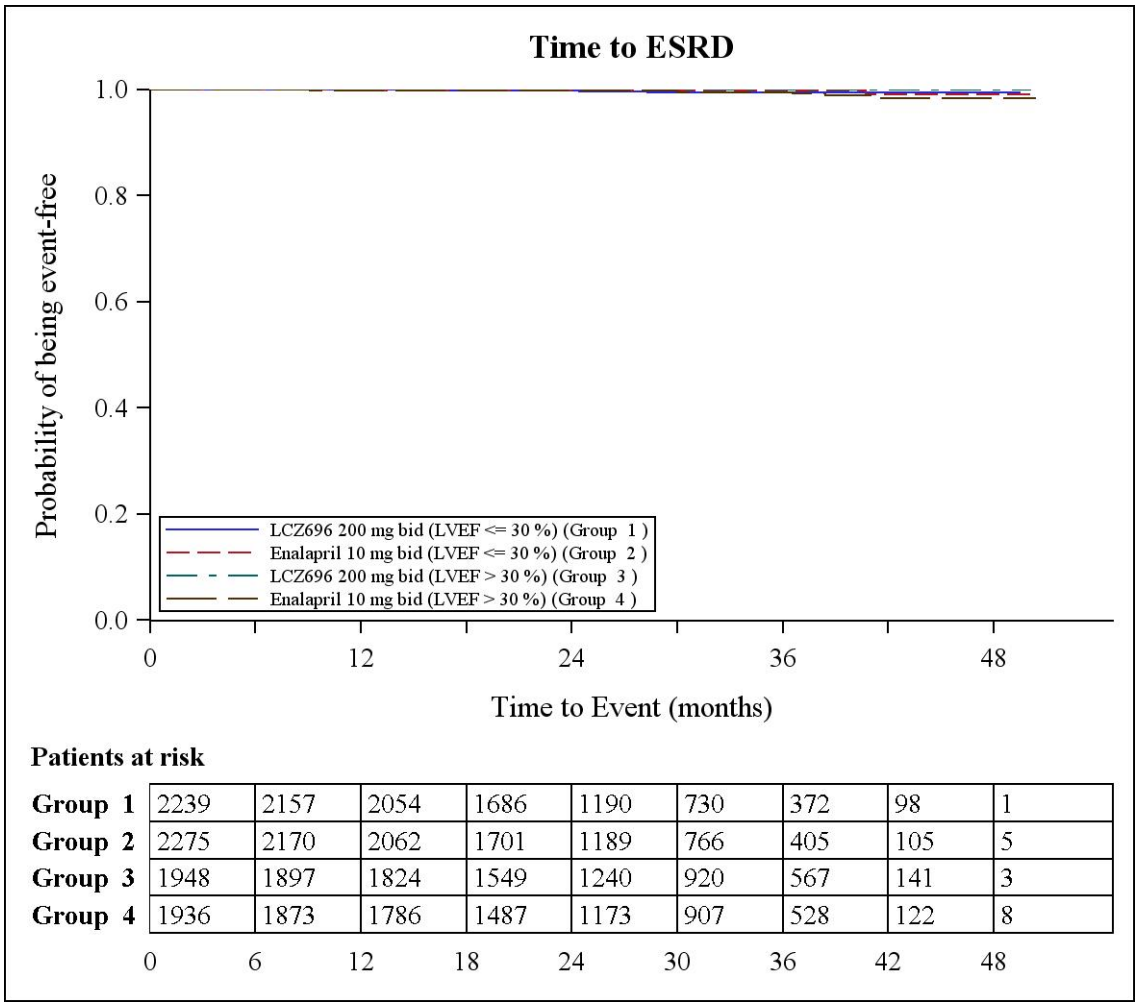


Abbildung 51: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

In der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**RD [95 % KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=1580**	**N=1545**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	4 (0,25)	3 (0,19)	1,18 [0,20; 8,12] 1,000 *	1,30 [0,29; 5,82] 0,728	0,06 [-0,27; 0,39] 0,727
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=2607**	**N=2667**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	4 (0,15)	13 (0,49)	0,31 [0,07; 1,02] 0,054 *	0,31 [0,10; 0,96] 0,043	-0,33 [-0,64; -0,03] 0,031
p-Wert Interaktionstest			0,151		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-11-1

Für das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit früherer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 % KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	1580	1545		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			1,21 [0,27; 5,43]	0,799
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	2607	2667		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,32 [0,11; 1,00]	0,049
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,167

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), A-6-11-2

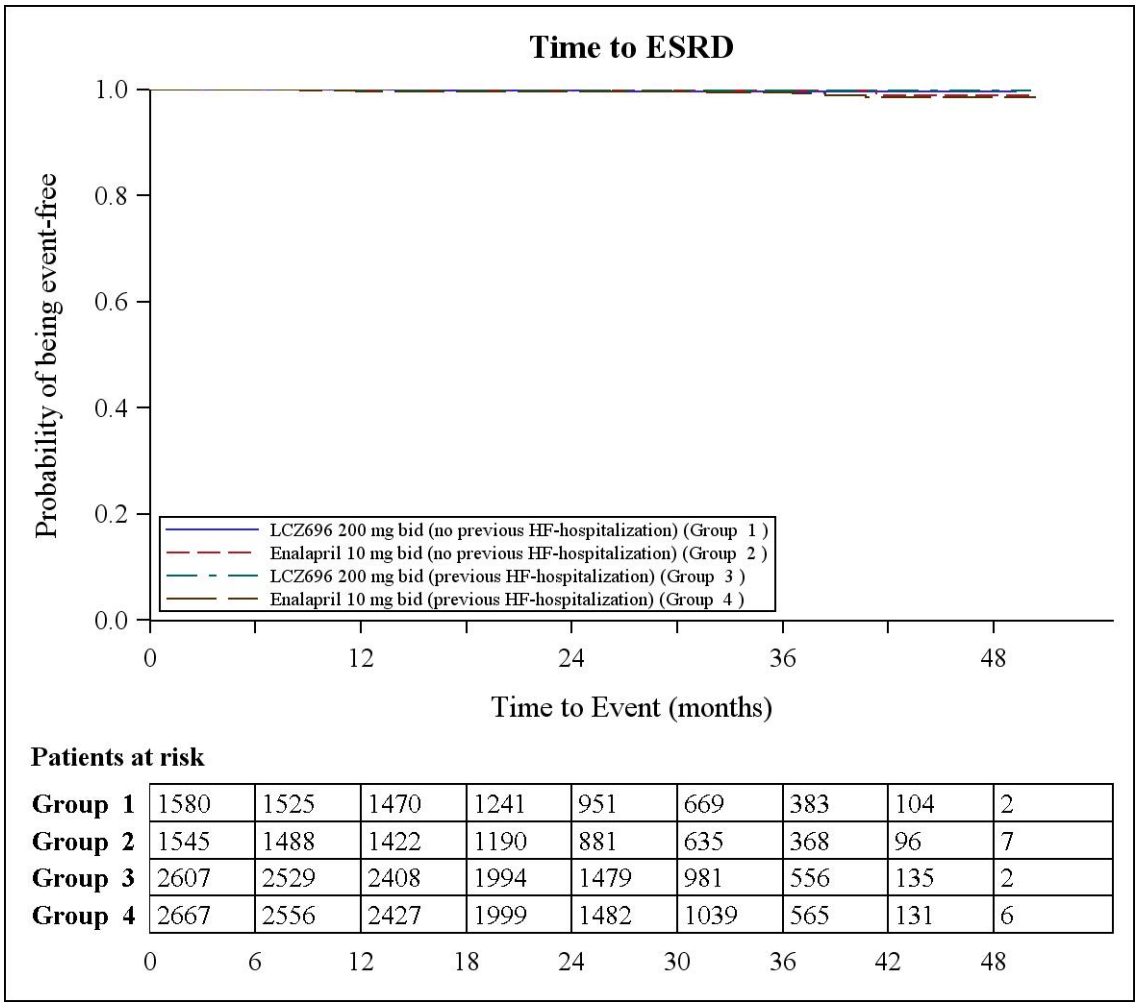


Abbildung 52: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Für das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Ereigniszeit bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**RD [95 % KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=2670**	**N=2638**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	6 (0,22)	7 (0,27)	0,84 [0,23; 2,92] 0,966 *	0,85 [0,28; 2,52] 0,765	-0,04 [-0,31; 0,23] 0,765
Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=1517**	**N=1574**			
Anzahl Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz - n (%)	2 (0,13)	9 (0,57)	0,23 [0,02; 1,09] 0,070 *	0,23 [0,05; 1,07] 0,060	-0,44 [-0,85; -0,03] 0,038
p-Wert Interaktionstest			0,171		

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), A-6-14-1

Für die Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für ein Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese ausgegangen.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 % KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vorhofflimmern in der Anamnese				
N'	2670	2638		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,84 [0,28; 2,49]	0,749
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vorhofflimmern in der Anamnese				
N'	1517	1574		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,23 [0,05; 1,05]	0,058
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,175

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)

Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-6-14-2

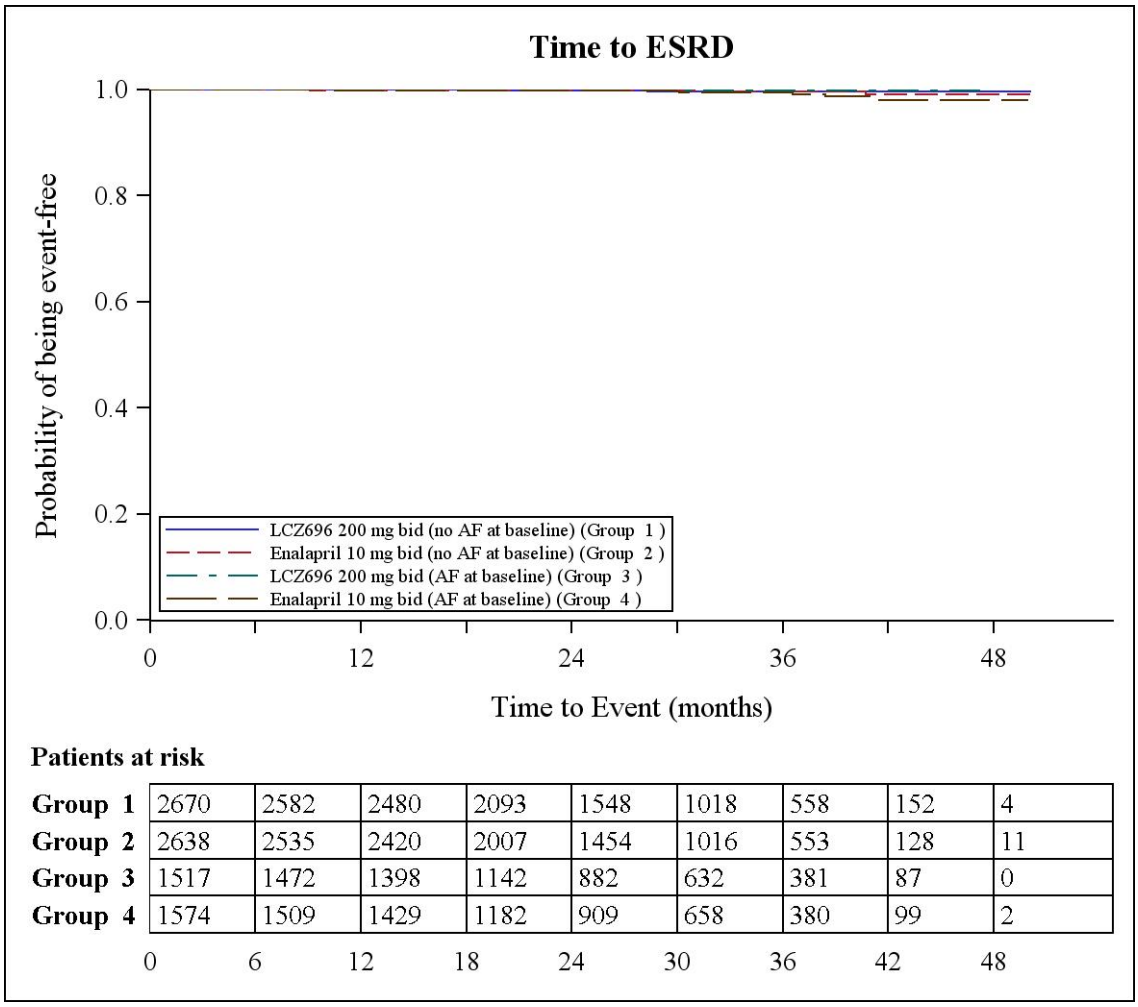


Abbildung 53: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Für die Ereigniszeitanalyse bis zum Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für ein Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern ausgegangen.

4.3.1.3.2.11 Veränderung der NYHA-Klasse – RCT

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,061	Hinweis	0,093	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,972	-	0,645	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,421	-	0,472	-
Patienten mit Verbesserung	0,847	-	0,534	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,521	-	0,541	-
Patienten mit Verbesserung	0,799	-	0,390	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,983	-	0,691	-
Patienten mit Verbesserung	0,798	-	0,264	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,468	-	0,760	-
Patienten mit Verbesserung	0,525	-	0,837	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,677	-	0,984	-
Patienten mit Verbesserung	0,332	-	0,396	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				-
Patienten mit Verschlechterung	0,051	Hinweis	0,260	-
Patienten mit Verbesserung	0,872	-	0,983	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,100	Hinweis	0,678	-
Patienten mit Verbesserung	0,043	Beleg	0,203	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,062	Hinweis	0,322	-
Patienten mit Verbesserung	0,736	-	0,742	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)				
Patienten mit Verschlechterung	0,741	-	0,818	-
Patienten mit Verbesserung	0,061	Hinweis	0,752	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,932	-	0,234	-
Patienten mit Verbesserung	0,485	-	0,272	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				-
Patienten mit Verschlechterung	0,352	-	0,207	-
Patienten mit Verbesserung	0,796	-	0,131	Hinweis
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,023	Beleg	0,031	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,913	-	0,700	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,302	-	0,162	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,449	-	0,764	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,468	-	0,042	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,569	-	0,507	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	< 0,001	Beleg	0,005	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,381	-	0,891	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,277	-	0,177	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,015	Beleg	0,372	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,226	-	0,207	-
Patienten mit Verbesserung	0,042	Beleg	0,401	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,316	-	0,355	-
Patienten mit Verbesserung	0,905	-	0,035	Beleg

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF (FAS)	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association

$p < 0,05$: Beleg für Interaktion
$p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion
Interaktionstest aus folgenden Modellen:
logistisches Regressionsmodell mit Faktoren *Behandlung, Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30)

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Statistische Belege für eine Interaktion bezüglich der Veränderung der NYHA-Klasse ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Ejektionsfraktion II bei Baseline (Ereigniszeitanalyse, Verbesserung, Monat 8), eGFR bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8 und Studienende), Diabetes bei Baseline (Verschlechterung, Studienende), Hypertonie bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8 und Studienende), Vortherapie mit ACE-Hemmer (Verbesserung, Monat 8), Vortherapie mit ARB (Verbesserung, Monat 8) sowie MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Studienende).

Hinweise auf eine Interaktion finden sich in den Subgruppenmerkmalen Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, Monat 8 und Studienende), Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %, Verschlechterung, Monat 8), Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %, Verschlechterung, Monat 8), systolischer Blutdruck bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8), NT-proBNP bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), Zeit seit Erstdiagnose (Verbesserung, Studienende), Vorhofflimmern in der Anamnese (Verschlechterung, Studienende) sowie Vortherapie mit ACE-Hemmer (Verschlechterung, Studienende).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Alter < 65 Jahre					
N'	2110	2165			
NYHA Klasse I	109 (5,17)	131 (6,05)			
NYHA Klasse II	1569 (74,36)	1544 (71,32)			
NYHA Klasse III	419 (19,86)	474 (21,89)			
NYHA Klasse IV	13 (0,62)	16 (0,74)			
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	2070	2041			
NYHA Klasse I	71 (3,43)	78 (3,82)			
NYHA Klasse II	1429 (69,03)	1377 (67,47)			
NYHA Klasse III	550 (26,57)	575 (28,17)			
NYHA Klasse IV	20 (0,97)	11 (0,54)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
Alter < 65 Jahre					
N'	1943	1991			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	113 (5,82)	128 (6,43)	0,88 [0,68; 1,15] 0,351	0,90 [0,71; 1,16] 0,423	-0,61 [-2,11; 0,88] 0,422
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	1890	1834			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	92 (4,87)	138 (7,52)	0,61 [0,47; 0,81] < 0,001	0,65 [0,50; 0,84] < 0,001	-2,66 [-4,21; -1,11] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,061		
Studienende*					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4125	4144			
Alter < 65 Jahre					
N'	2082	2139			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	456 (21,90)	505 (23,61)	0,91 [0,79; 1,05] 0,184	0,93 [0,83; 1,04] 0,186	-1,71 [-4,24; 0,82] 0,186
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	2043	2005			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	510 (24,96)	607 (30,27)	0,76 [0,67; 0,88] < 0,001	0,82 [0,75; 0,91] < 0,001	-5,31 [-8,06; -2,56] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,093		

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-2-2

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigt sich sowohl bei Monat 8 als auch bei Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten < 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	2235	2272			
NYHA Klasse I	114 (5,10)	142 (6,25)			
NYHA Klasse II	1639 (73,33)	1605 (70,64)			
NYHA Klasse III	472 (21,12)	513 (22,58)			
NYHA Klasse IV	10 (0,45)	12 (0,53)			
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1945	1933			
NYHA Klasse I	66 (3,39)	67 (3,47)			
NYHA Klasse II	1359 (69,87)	1315 (68,03)			
NYHA Klasse III	497 (25,55)	536 (27,73)			
NYHA Klasse IV	23 (1,18)	15 (0,78)			
Monat 8					
N'	3833	3824			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	2028	2048			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	113 (5,57)	170 (8,30)	0,63 [0,49; 0,81] < 0,001	0,67 [0,53; 0,84] < 0,001	-2,73 [-4,29; -1,17] < 0,001
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1805	1776			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	92 (5,10)	96 (5,41)	0,93 [0,69; 1,25] 0,631	0,94 [0,71; 1,25] 0,679	-0,31 [-1,77; 1,15] 0,679
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,051		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse NYHA: New York Heart Association OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe* Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-8-2					

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigt sich bei Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3709	3718			
NYHA Klasse I	170 (4,58)	195 (5,24)			
NYHA Klasse II	2672 (72,04)	2583 (69,47)			
NYHA Klasse III	842 (22,70)	918 (24,69)			
NYHA Klasse IV	25 (0,67)	22 (0,59)			
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	471	487			
NYHA Klasse I	10 (2,12)	14 (2,87)			
NYHA Klasse II	326 (69,21)	337 (69,20)			
NYHA Klasse III	127 (26,96)	131 (26,90)			
NYHA Klasse IV	8 (1,70)	5 (1,03)			
Monat 8					
N'	3833	3824			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3391	3381			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	182 (5,37)	246 (7,28)	0,70 [0,57; 0,86] < 0,001	0,74 [0,61; 0,89] 0,001	-1,91 [-3,07; -0,75] 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	580 (17,10)	534 (15,79)	1,13 [0,99; 1,30] 0,072	1,08 [0,97; 1,21] 0,146	1,31 [-0,46; 3,08] 0,146
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	442	443			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	23 (5,20)	20 (4,51)	1,21 [0,65; 2,25] 0,544	1,15 [0,64; 2,07] 0,634	0,69 [-2,14; 3,52] 0,634

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	59 (13,35)	35 (7,90)	1,85 [1,17; 2,92] 0,008	1,69 [1,14; 2,51] 0,010	5,45 [1,40; 9,49] 0,008
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,100		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,043		

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-9-2

Bei Betrachtung der Verbesserung der NYHA-Klasse zu Monat 8 zeigt sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 35 % zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 35 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppe systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2294	2295			
NYHA Klasse I	112 (4,88)	128 (5,58)			
NYHA Klasse II	1689 (73,63)	1655 (72,11)			
NYHA Klasse III	485 (21,14)	502 (21,87)			
NYHA Klasse IV	8 (0,35)	10 (0,44)			
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1886	1911			
NYHA Klasse I	68 (3,61)	81 (4,24)			
NYHA Klasse II	1309 (69,41)	1266 (66,25)			
NYHA Klasse III	484 (25,66)	547 (28,62)			
NYHA Klasse IV	25 (1,33)	17 (0,89)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2100	2076			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	112 (5,33)	166 (8,00)	0,64 [0,49; 0,82] < 0,001	0,67 [0,53; 0,84] < 0,001	-2,66 [-4,17; -1,15] < 0,001
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1733	1749			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	95 (5,37)	100 (5,72)	0,92 [0,68; 1,23] 0,559	0,94 [0,71; 1,23] 0,651	-0,35 [-1,87; 1,17] 0,651
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,062		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse NYHA: New York Heart Association OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe* Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-7-2					

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigt sich zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem Blutdruck ≤ 120 mmHg ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem Blutdruck > 120 mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal NT-pro BNP bei Baseline

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2149	2186			
NYHA Klasse I	99 (4,61)	120 (5,49)			
NYHA Klasse II	1618 (75,29)	1579 (72,23)			
NYHA Klasse III	423 (19,68)	478 (21,87)			
NYHA Klasse IV	9 (0,42)	9 (0,41)			
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	2026	2011			
NYHA Klasse I	81 (4,00)	89 (4,43)			
NYHA Klasse II	1376 (67,92)	1335 (66,38)			
NYHA Klasse III	546 (26,95)	569 (28,29)			
NYHA Klasse IV	23 (1,14)	18 (0,90)			
Monat 8					
N'	3828	3816			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2028	2053			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	335 (16,52)	280 (13,64)	1,33 [1,11; 1,59] 0,002	1,21 [1,05; 1,40] 0,010	2,88 [0,69; 5,07] 0,010
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1800	1763			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	302 (16,78)	287 (16,28)	1,04 [0,86; 1,25] 0,712	1,03 [0,89; 1,19] 0,689	0,50 [-1,94; 2,94] 0,689
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,061		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse NYHA: New York Heart Association OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe* Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-10-2					

Bei Betrachtung der Verbesserung der NYHA-Klasse zeigt sich bei Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1274	1246			
NYHA Klasse I	63 (4,95)	88 (7,06)			
NYHA Klasse II	1007 (79,04)	917 (73,60)			
NYHA Klasse III	198 (15,54)	237 (19,02)			
NYHA Klasse IV	6 (0,47)	4 (0,32)			
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1616	1607			
NYHA Klasse I	67 (4,15)	73 (4,54)			
NYHA Klasse II	1092 (67,57)	1103 (68,64)			
NYHA Klasse III	439 (27,17)	418 (26,01)			
NYHA Klasse IV	18 (1,11)	13 (0,81)			
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1290	1353			
NYHA Klasse I	50 (3,88)	48 (3,55)			
NYHA Klasse II	899 (69,69)	901 (66,59)			
NYHA Klasse III	332 (25,74)	394 (29,12)			
NYHA Klasse IV	9 (0,70)	10 (0,74)			
Studienende*					
N'	4125	4144			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1254	1226			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	290 (23,13)	266 (21,70)	1,15 [0,95; 1,41] 0,151	1,07 [0,92; 1,23] 0,394	1,43 [-1,85; 4,71] 0,393
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1596	1587			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verbesserung -n (%)	292 (18,30)	272 (17,14)	1,05 [0,87; 1,27] 0,627	1,07 [0,92; 1,24] 0,393	1,16 [-1,50; 3,81] 0,393
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1275	1331			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	198 (15,53)	163 (12,25)	1,42 [1,13; 1,79] 0,003	1,27 [1,05; 1,54] 0,016	3,28 [0,63; 5,94] 0,015
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,131		

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-12-2

Bei Betrachtung der Verbesserung der NYHA-Klasse zeigt sich zum Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten, mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr oder einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1538	1517			
NYHA Klasse I	58 (3,77)	62 (4,09)			
NYHA Klasse II	1082 (70,35)	1002 (66,05)			
NYHA Klasse III	388 (25,23)	443 (29,20)			
NYHA Klasse IV	10 (0,65)	10 (0,66)			
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2642	2689			
NYHA Klasse I	122 (4,62)	147 (5,47)			
NYHA Klasse II	1916 (72,52)	1919 (71,36)			
NYHA Klasse III	581 (21,99)	606 (22,54)			
NYHA Klasse IV	23 (0,87)	17 (0,63)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1391	1354			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	78 (5,61)	121 (8,94)	0,56 [0,42; 0,76] < 0,001	0,63 [0,48; 0,83] < 0,001	-3,33 [-5,27; -1,39] < 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2442	2471			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	127 (5,20)	145 (5,87)	0,89 [0,69; 1,13] 0,333	0,89 [0,70; 1,12] 0,307	-0,67 [-1,95; 0,61] 0,306
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,023		
Studienende*					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4125	4144			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1520	1492			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	400 (26,32)	491 (32,91)	0,73 [0,62; 0,85] < 0,001	0,80 [0,72; 0,89] < 0,001	-6,59 [-9,85; -3,34] < 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2605	2652			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	566 (21,73)	621 (23,42)	0,91 [0,80; 1,03] 0,142	0,93 [0,84; 1,03] 0,143	-1,69 [-3,95; 0,57] 0,143
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,031		

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-6-2

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigt sich zu Monat 8 bzw. zum Studienende für die eGFR bei Baseline jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zeigt sich zu beiden Zeitpunkten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	2668	2634			
NYHA Klasse I	140 (5,25)	157 (5,96)			
NYHA Klasse II	2011 (75,37)	1943 (7,77)			
NYHA Klasse III	503 (18,85)	524 (19,89)			
NYHA Klasse IV	14 (0,52)	10 (0,38)			
Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	1512	1572			
NYHA Klasse I	40 (2,65)	52 (3,31)			
NYHA Klasse II	987 (65,28)	978 (62,21)			
NYHA Klasse III	466 (30,82)	525 (33,40)			
NYHA Klasse IV	19 (1,26)	17 (1,08)			
Studienende*					
N'	4125	4144			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	2630	2590			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	598 (22,74)	647 (24,98)	0,88 [0,78; 1,00] 0,055	0,91 [0,83; 1,00] 0,057	-2,24 [-4,56; 0,07] 0,057
Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	1495	1554			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	368 (24,62)	465 (29,92)	0,76 [0,65; 0,90] < 0,001	0,82 [0,73; 0,92] 0,001	-5,31 [-8,46; -2,15] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,162		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin					
bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse NYHA: New York Heart Association OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.					
Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-14-2					

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigt sich zum Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vorhofflimmern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Vorhofflimmern in der Anamnese ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2731	2750			
NYHA Klasse I	131 (4,80)	143 (5,20)			
NYHA Klasse II	1999 (73,20)	1924 (69,96)			
NYHA Klasse III	583 (21,35)	665 (24,18)			
NYHA Klasse IV	18 (0,66)	18 (0,65)			
Diabetes bei Baseline					
N'	1449	1456			
NYHA Klasse I	49 (3,38)	66 (4,53)			
NYHA Klasse II	999 (68,94)	997 (68,48)			
NYHA Klasse III	386 (26,64)	384 (26,37)			
NYHA Klasse IV	15 (1,04)	9 (0,62)			
Studienende*					
N'	4125	4144			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2698	2705			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	569 (21,09)	697 (25,77)	0,77 [0,68; 0,87] < 0,001	0,82 [0,74; 0,90] < 0,001	-4,68 [-6,93; -2,42] < 0,001
Diabetes bei Baseline					
N'	1427	1439			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	397 (27,82)	415 (28,84)	0,95 [0,81; 1,12] 0,547	0,96 [0,86; 1,08] 0,545	-1,02 [-4,32; 2,28] 0,545
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,042		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-13-2

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1217	1237			
NYHA Klasse I	61 (5,01)	78 (6,31)			
NYHA Klasse II	936 (76,91)	958 (77,45)			
NYHA Klasse III	212 (17,42)	198 (16,01)			
NYHA Klasse IV	8 (0,66)	3 (0,24)			
Hypertonie bei Baseline					
N'	2963	2969			
NYHA Klasse I	119 (4,02)	131 (4,41)			
NYHA Klasse II	2062 (69,59)	1963 (66,12)			
NYHA Klasse III	757 (25,55)	851 (28,66)			
NYHA Klasse IV	25 (0,84)	24 (0,81)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1127	1121			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	39 (3,46)	90 (8,03)	0,41 [0,28; 0,60] < 0,001	0,43 [0,30; 0,62] < 0,001	-4,57 [-6,48; -2,65] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2706	2704			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	166 (6,13)	176 (6,51)	0,91 [0,73; 1,14] 0,428	0,94 [0,77; 1,16] 0,572	-0,37 [-1,67; 0,92] 0,572
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			< 0,001		
Studienende*					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4125	4144			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1206	1217			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	250 (20,73)	343 (28,18)	0,66 [0,55; 0,80] < 0,001	0,74 [0,64; 0,85] < 0,001	-7,45 [-10,86; -4,05] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2919	2927			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	716 (24,53)	769 (26,27)	0,91 [0,81; 1,03] 0,122	0,93 [0,86; 1,02] 0,126	-1,74 [-3,97; 0,49] 0,126
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,005		

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-15-2

Bei Betrachtung der Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Monat 8 bzw. zum Studienende zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Hypertonie bei Baseline zeigt sich zu beiden Zeitpunkten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Hypertonie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	921	945			
NYHA Klasse I	50 (5,43)	54 (5,71)			
NYHA Klasse II	675 (73,29)	669 (70,79)			
NYHA Klasse III	190 (20,63)	214 (22,65)			
NYHA Klasse IV	6 (0,65)	8 (0,85)			
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	3259	3261			
NYHA Klasse I	130 (3,99)	155 (4,75)			
NYHA Klasse II	2323 (71,28)	2252 (69,06)			
NYHA Klasse III	779 (23,90)	835 (25,61)			
NYHA Klasse IV	27 (0,83)	19 (0,58)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	843	870			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	162 (19,22)	124 (14,25)	1,57 [1,20; 2,06] < 0,001	1,35 [1,09; 1,67] 0,006	4,96 [1,43; 8,50] 0,006
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	2990	2955			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	477 (15,95)	445 (15,06)	1,08 [0,93; 1,25] 0,323	1,06 [0,94; 1,19] 0,341	0,89 [-0,95; 2,73] 0,341
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,015		
Studienende*					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4125	4144			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	911	935			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	238 (26,13)	255 (27,27)	0,94 [0,77; 1,16] 0,580	0,96 [0,82; 1,11] 0,578	-1,15 [-5,18; 2,89] 0,577
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	3214	3209			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	728 (22,65)	857 (26,71)	0,80 [0,72; 0,90] < 0,001	0,85 [0,78; 0,92] < 0,001	-4,06 [-6,16; -1,95] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,177		

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-16-2

Bei Betrachtung der Verbesserung der NYHA-Klasse zu Monat 8 zeigt sich für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne eine derartige Vortherapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung des Endpunkts Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigt sich zum Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer derartigen Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ACE-Hemmer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB– Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	3251	3244			
NYHA Klasse I	132 (4,06)	154 (4,75)			
NYHA Klasse II	2315 (71,21)	2239 (69,02)			
NYHA Klasse III	778 (23,93)	833 (25,68)			
NYHA Klasse IV	26 (0,80)	18 (0,55)			
Vortherapie mit ARB					
N'	929	962			
NYHA Klasse I	48 (5,17)	55 (5,72)			
NYHA Klasse II	683 (73,52)	682 (70,89)			
NYHA Klasse III	191 (20,56)	216 (22,45)			
NYHA Klasse IV	7 (0,75)	9 (0,94)			
Monat 8					
N'	3833	3825			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	2984	2937			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	481 (16,12)	442 (15,05)	1,09 [0,94; 1,27] 0,242	1,07 [0,95; 1,21] 0,257	1,07 [-0,78; 2,92] 0,256
Vortherapie mit ARB					
N'	849	888			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	158 (18,61)	127 (14,30)	1,50 [1,15; 1,96] 0,003	1,30 [1,05; 1,61] 0,016	4,31 [0,82; 7,79] 0,015
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,042		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin					
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse NYHA: New York Heart Association OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*					
Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-17-2					

Bei Betrachtung der Verbesserung der NYHA-Klasse zu Monat 8 zeigt sich für eine Vortherapie mit einem ARB ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einer derartigen Vortherapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4180	4206			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1913	1809			
NYHA Klasse I	82 (4,29)	91 (5,03)			
NYHA Klasse II	1447 (75,64)	1298 (71,75)			
NYHA Klasse III	364 (19,03)	410 (22,66)			
NYHA Klasse IV	20 (1,05)	10 (0,55)			
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2267	2397			
NYHA Klasse I	98 (4,32)	118 (4,92)			
NYHA Klasse II	1551 (68,42)	1623 (67,71)			
NYHA Klasse III	605 (26,69)	639 (26,66)			
NYHA Klasse IV	13 (0,57)	17 (0,71)			
Studienende*					
N'	4125	4144			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1884	1781			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	361 (19,16)	279 (15,67)	1,36 [1,14; 1,62] <0,001	1,22 [1,06; 1,41] 0,005	3,50 [1,04; 5,95] 0,005
MRA- Therapie bei Baseline					
N'	2241	2363			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	419 (18,70)	422 (17,86)	1,06 [0,90; 1,23] 0,497	1,05 [0,93; 1,18] 0,462	0,84 [-1,40; 3,07] 0,462
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,035		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung der NYHA-Klasse: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung der NYHA-Klasse: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA-Klasse (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-18-2

Bei Betrachtung der Verbesserung der NYHA-Klasse zeigt sich zum Studienende ein Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne MRA-Therapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

4.3.1.3.2.12 EQ-5D – RCT

Tabelle 4-227: Ergebnisse für die Dimension Beweglichkeit / Mobilität - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,160	Hinweis	0,389	-
Patienten mit Verbesserung	0,975	-	0,746	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,344	-	0,363	-
Patienten mit Verbesserung	0,587	-	0,151	Hinweis
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,758	-	0,530	-
Patienten mit Verbesserung	0,593	-	0,946	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,319	-	0,708	-
Patienten mit Verbesserung	0,350	-	0,472	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,183	Hinweis	0,079	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,829	-	0,198	Hinweis
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,050	Hinweis	0,247	-
Patienten mit Verbesserung	0,642	-	0,796	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,569	-	0,450	-
Patienten mit Verbesserung	0,090	Hinweis	0,131	Hinweis
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,788	-	0,741	-
Patienten mit Verbesserung	0,581	-	0,835	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,144	Hinweis	0,250	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Patienten mit Verbesserung	0,164	Hinweis	0,511	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)				
Patienten mit Verschlechterung	0,224	-	0,904	-
Patienten mit Verbesserung	0,519	-	0,121	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,750	-	0,732	-
Patienten mit Verbesserung	0,747	-	0,883	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,684	-	0,083	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,633	-	0,203	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,848	-	0,233	-
Patienten mit Verbesserung	0,828	-	0,241	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,885	-	0,747	-
Patienten mit Verbesserung	0,143	Hinweis	0,495	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,324	-	0,104	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,479	-	0,281	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,011	Beleg	0,135	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,189	Hinweis	0,663	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,438	-	0,502	-
Patienten mit Verbesserung	0,237	-	0,645	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,491	-	0,616	-
Patienten mit Verbesserung	0,346	-	0,687	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,361	-	0,316	-
Patienten mit Verbesserung	0,067	Hinweis	0,786	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association				
p < 0,05: Beleg für Interaktion p < 0,20: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), Subgruppe, geografische Region und Interaktion Behandlung*Subgruppe				
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert				
Quelle: Studie PARADIGM-HF (29)				
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für die Dimension Beweglichkeit / Mobilität findet sich für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8) ein Beleg für eine Interaktion.

Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, Verschlechterung, Monat 8), Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre, Verbesserung, Studienende), geografische Region (Verschlechterung, beide Zeitpunkte; Verbesserung, Monat 8), NYHA-Klasse bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8), Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %, Verbesserung), systolischer Blutdruck bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8; Verbesserung, Monat 8), NT-proBNP-Spiegel bei Baseline (Verbesserung, Studienende), Zeit seit Erstdiagnose (Verschlechterung, Studienende), Vorhofflimmern in der Anamnese (Verbesserung, Monat 8), Diabetes bei Baseline (Verschlechterung, Studienende), Hypertonie bei Baseline (Verschlechterung, Studienende; Verbesserung, Monat 8) sowie MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Monat 8).

Nachfolgend sind in der Tabelle 4-228 die Ergebnisse aller Interaktionstests für die Dimension Selbstfürsorge dargestellt.

Tabelle 4-228: Ergebnisse für die Dimension Selbstfürsorge - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,316	-	0,773	-
Patienten mit Verbesserung	0,920	-	0,412	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,266	-	0,748	-
Patienten mit Verbesserung	0,080	Hinweis	0,881	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,614	-	0,561	-
Patienten mit Verbesserung	0,637	-	0,391	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,356	-	0,460	-
Patienten mit Verbesserung	0,145	Hinweis	0,425	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,556	-	0,596	-
Patienten mit Verbesserung	0,034	Beleg	0,111	Hinweis
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,762	-	0,964	-
Patienten mit Verbesserung	0,844	-	0,476	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,583	-	0,472	-
Patienten mit Verbesserung	0,513	-	0,928	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,861	-	0,526	-
Patienten mit Verbesserung	0,461	-	0,641	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,435	-	0,381	-
Patienten mit Verbesserung	0,423	-	0,351	-

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)				
Patienten mit Verschlechterung	0,386	-	0,045	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,872	-	0,809	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,809	-	0,961	-
Patienten mit Verbesserung	0,978	-	0,512	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,981	-	0,575	-
Patienten mit Verbesserung	0,785	-	0,660	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,295	-	0,393	-
Patienten mit Verbesserung	0,570	-	0,813	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,410	-	0,916	-
Patienten mit Verbesserung	0,239	-	0,632	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,993	-	0,009	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,084	Hinweis	0,320	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,461	-	0,028	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,363	-	0,666	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,081	Hinweis	0,496	-
Patienten mit Verbesserung	0,125	Hinweis	0,525	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,070	Hinweis	0,360	-
Patienten mit Verbesserung	0,222	-	0,669	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,546	-	0,944	-
Patienten mit Verbesserung	0,959	-	0,258	-

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), Subgruppe, geografische Region und Interaktion Behandlung*Subgruppe Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für die Dimension Selbstfürsorge finden sich für die Subgruppenmerkmale geografische Region (Verbesserung, Monat 8), NT-proBNP bei Baseline (Verschlechterung, Studienende), Diabetes bei Baseline (Verschlechterung, Studienende) sowie Hypertonie bei Baseline (Verschlechterung, Studienende) statistische Belege für eine Interaktion.

Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre; Verbesserung, Monat 8), ethnische Gruppe (Verbesserung, Monat 8), geografische Region (Verbesserung, Studienende), Diabetes bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), Vortherapie mit ACE-Hemmer (Verschlechterung, Monat 8; Verbesserung, Monat 8) sowie Vortherapie mit ARB (Verschlechterung, Monat 8).

Die Ergebnisse aller Interaktionstests für die Dimension Alltägliche Tätigkeiten sind in der folgenden Tabelle 4-229 dargestellt.

Tabelle 4-229: Ergebnisse für die Dimension Alltägliche Tätigkeiten - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,232	-	0,700	-
Patienten mit Verbesserung	0,982	-	0,847	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,233	-	0,373	-
Patienten mit Verbesserung	0,533	-	0,720	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,436	-	0,468	-
Patienten mit Verbesserung	0,147	Hinweis	0,812	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,712	-	0,518	-
Patienten mit Verbesserung	0,003	Beleg	0,293	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,922	-	0,320	-
Patienten mit Verbesserung	0,037	Beleg	0,233	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,366	-	0,604	-
Patienten mit Verbesserung	0,055	Hinweis	0,671	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,936	-	0,322	-
Patienten mit Verbesserung	0,282	-	0,676	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,417	-	0,226	-
Patienten mit Verbesserung	0,970	-	0,917	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,999	-	0,876	-
Patienten mit Verbesserung	0,682	-	0,772	-

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)		.		.
Patienten mit Verschlechterung	0,481	-	0,806	-
Patienten mit Verbesserung	0,478	-	0,422	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,235	-	0,725	-
Patienten mit Verbesserung	0,656	-	0,542	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,306	-	0,302	-
Patienten mit Verbesserung	0,654	-	0,537	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,597	-	0,071	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,131	Hinweis	0,475	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,249	-	0,623	-
Patienten mit Verbesserung	0,765	-	0,990	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,034	Beleg	0,007	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,129	Hinweis	0,161	Hinweis
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,247	-	0,087	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,476	-	0,951	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,573	-	0,996	-
Patienten mit Verbesserung	0,497	-	0,333	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,581	-	0,829	-
Patienten mit Verbesserung	0,410	-	0,348	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,225	-	0,624	-
Patienten mit Verbesserung	0,109	Hinweis	0,045	Beleg

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association p < 0,05: Beleg für Interaktion p < 0,20: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), Subgruppe, geografische Region und Interaktion Behandlung*Subgruppe Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für die Dimension Alltägliche Tätigkeiten finden sich für die Subgruppenmerkmale ethnische Gruppe (Verbesserung, Monat 8), geografische Region (Verbesserung, Monat 8), Diabetes bei Baseline (Verschlechterung, beide Zeitpunkte) und MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Studienende) statistische Belege für eine Interaktion.

Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht (Verbesserung, Monat 8), NYHA-Klasse bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), eGFR bei Baseline (Verschlechterung, Studienende; Verbesserung, Monat 8), Diabetes bei Baseline (Verbesserung, beide Zeitpunkte), Hypertonie bei Baseline (Verschlechterung, Studienende) und MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Monat 8).

In der folgenden Tabelle 4-230 sind die Ergebnisse der Interaktionstests für die Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zusammengefasst.

Tabelle 4-230: Ergebnisse für die Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,645	-	0,492	-
Patienten mit Verbesserung	0,900	-	0,133	Hinweis
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,993	-	0,922	-
Patienten mit Verbesserung	0,903	-	0,834	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,421	-	0,094	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,620	-	0,121	Hinweis
Ethnische Gruppe (Kaukasisch, Schwarz, Asiatisch, Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,597	-	0,609	-
Patienten mit Verbesserung	0,684	-	0,743	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,731	-	0,355	-
Patienten mit Verbesserung	0,308	-	0,920	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,437	-	0,676	-
Patienten mit Verbesserung	0,143	Hinweis	0,163	Hinweis
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,447	-	0,754	-
Patienten mit Verbesserung	0,010	Beleg	0,761	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,698	-	0,888	-
Patienten mit Verbesserung	0,714	-	0,076	Hinweis
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,709	-	0,716	-
Patienten mit Verbesserung	0,885	-	0,661	-

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)		.		.
Patienten mit Verschlechterung	0,251	-	0,879	-
Patienten mit Verbesserung	0,247	-	0,728	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,464	-	0,696	-
Patienten mit Verbesserung	0,234	-	0,965	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,982	-	0,337	-
Patienten mit Verbesserung	0,702	-	0,049	Beleg
eGFR bei Baseline (<60 ml/min/1,73m², ≥ 60 ml/min/1,73m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,939	-	0,447	-
Patienten mit Verbesserung	0,447	-	0,625	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,744	-	0,922	-
Patienten mit Verbesserung	0,244	-	0,710	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,048	Beleg	0,010	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,839	-	0,203	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,762	-	0,477	-
Patienten mit Verbesserung	0,963	-	0,703	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,968	-	0,245	-
Patienten mit Verbesserung	0,475	-	0,692	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,970	-	0,204	-
Patienten mit Verbesserung	0,577	-	0,817	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,738	-	0,183	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,714	-	0,751	-

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association p < 0,05: Beleg für Interaktion p < 0,20: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), Subgruppe, geografische Region und Interaktion Behandlung*Subgruppe Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für die Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden finden sich für die Subgruppenmerkmale Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %; Verbesserung, Monat 8), Zeit seit Erstdiagnose (Verbesserung, Studienende) und Diabetes bei Baseline (Verschlechterung, beide Zeitpunkte) statistische Belege für eine Interaktion.

Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre; Verbesserung, Studienende), Geschlecht (Verschlechterung, Studienende; Verbesserung, Studienende), NYHA-Klasse bei Baseline (Verbesserung, beide Zeitpunkte), Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %; Verbesserung, Studienende) und MRA-Therapie bei Baseline (Verschlechterung, Studienende).

Die folgende Tabelle 4-231 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests für die Dimension Angst / Niedergeschlagenheit.

Tabelle 4-231: Ergebnisse für die Dimension Angst / Niedergeschlagenheit - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,673	-	0,466	-
Patienten mit Verbesserung	0,092	Hinweis	0,565	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,330	-	0,841	-
Patienten mit Verbesserung	0,288	-	0,567	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,133	Hinweis	0,105	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,541	-	0,683	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,085	Hinweis	0,712	-
Patienten mit Verbesserung	0,589	-	0,547	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,126	Hinweis	0,873	-
Patienten mit Verbesserung	0,654	-	0,689	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,996	-	0,686	-
Patienten mit Verbesserung	0,093	Hinweis	0,501	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,940	-	0,889	-
Patienten mit Verbesserung	0,773	-	0,212	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,236	-	0,938	-
Patienten mit Verbesserung	0,610	-	0,161	Hinweis
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,633	-	0,567	-
Patienten mit Verbesserung	0,864	-	0,120	Hinweis

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)				
Patienten mit Verschlechterung	0,165	Hinweis	0,641	-
Patienten mit Verbesserung	0,586	-	0,064	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,565	-	0,743	-
Patienten mit Verbesserung	0,995	-	0,202	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,171	Hinweis	0,512	-
Patienten mit Verbesserung	0,392	-	0,845	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,874	-	0,239	-
Patienten mit Verbesserung	0,026	Beleg	0,481	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,349	-	0,865	-
Patienten mit Verbesserung	0,992	-	0,580	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,467	-	0,042	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,250	-	0,347	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,906	-	0,227	-
Patienten mit Verbesserung	0,074	Hinweis	0,970	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,042	Beleg	0,635	-
Patienten mit Verbesserung	0,507	-	0,320	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,057	Hinweis	0,531	-
Patienten mit Verbesserung	0,519	-	0,562	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,706	-	0,586	-
Patienten mit Verbesserung	0,197	Hinweis	0,003	Beleg

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), Subgruppe, geografische Region und Interaktion Behandlung*Subgruppe Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für die Dimension Angst / Niedergeschlagenheit finden sich für die Subgruppenmerkmale eGFR bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), Diabetes bei Baseline (Verschlechterung, Studienende), Vortherapie mit ACE-Hemmer (Verschlechterung, Monat 8) sowie MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Studienende) statistische Belege für eine Interaktion.

Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre; Verbesserung, Monat 8), Geschlecht (Verschlechterung, beide Zeitpunkte), ethnische Gruppe (Verschlechterung, Monat 8), geografische Region (Verschlechterung, Monat 8), NYHA-Klasse bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %; Verbesserung, Studienende), systolischer Blutdruck bei Baseline (Verbesserung, Studienende), NT-proBNP bei Baseline (Verschlechterung, Monat 8; Verbesserung, Studienende), Zeit seit Erstdiagnose (Verschlechterung, Monat 8), Hypertonie bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), Vortherapie mit ARB (Verschlechterung, Monat 8) sowie MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Monat 8).

Die folgende Tabelle 4-232 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests für die VAS.

Tabelle 4-232: Ergebnisse für VAS - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,643	-	0,344	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,266	-	0,506	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,874	-	0,571	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,934	-	0,832	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,724	-	0,616	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,767	-	0,523	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,667	-	0,862	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,268	-	0,918	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,968	-	0,414	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,181	Hinweis	0,604	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,651	-	0,488	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,626	-	0,439	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,168	Hinweis	0,082	Hinweis
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,205	-	0,343	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,117	Hinweis	0,043	Beleg
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,527	-	0,714	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,897	-	0,602	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,851	-	0,596	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,446	-	0,637	-

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe. Quelle: Studie PARADIGM-HF (29) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Für die VAS findet sich für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline sowohl ein Hinweis (Monat 8) als auch ein Beleg (Studienende) für eine Interaktion.

Weitere Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale NT-proBNP bei Baseline (Monat 8) und eGFR bei Baseline.

In der folgenden Tabelle 4-233 sind die Ergebnisse der Interaktionstests für den EQ-5D Utility Index dargestellt.

Tabelle 4-233: Ergebnisse für EQ-5D Utility Index – Interaktionstest der Subgruppen

	Monat 8		Studienende	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,350	-	0,729	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,534	-	0,817	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,567	-	0,020	Beleg
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,158	Hinweis	0,939	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,463	-	0,964	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,768	-	0,616	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,450	-	0,317	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,932	-	0,330	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,913	-	0,256	-
NT-proBNP-Spiegel bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,429	-	0,193	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,420	-	0,473	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,992	-	0,099	Hinweis
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,824	-	0,216	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,840	-	0,888	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,472	-	0,951	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,632	-	0,065	Hinweis
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,399	-	0,916	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,407	-	0,845	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,283	-	0,693	-

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association

p < 0,05: Beleg für Interaktion
p < 0,20: Hinweis auf Interaktion
Interaktionstest aus folgendem Modell:
gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29)

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für den EQ-5D Utility Index findet sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (Studienende) ein Beleg für eine Interaktion.

Hinweise auf Interaktionen ergeben sich für die Subgruppenmerkmale ethnische Gruppe (Monat 8), NT-proBNP bei Baseline (Studienende), Zeit seit Erstdiagnose (Studienende) und Hypertonie bei Baseline (Studienende).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-234: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Alter < 65 Jahre					
N'	2086	2141			
Keine Probleme - n (%)	1277 (61,22)	1312 (61,28)			
Geringe Probleme - n (%)	806 (38,64)	828 (38,67)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,14)	1 (0,05)			
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	2044	2008			
Keine Probleme - n (%)	1077 (52,69)	1023 (50,95)			
Geringe Probleme - n (%)	963 (47,11)	974 (48,51)			
Starke Probleme - n (%)	4 (0,20)	11 (0,55)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Alter < 65 Jahre					
N'	1915	1936			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	202 (10,55)	248 (12,81)	0,79 [0,64; 0,98] 0,028	0,82 [0,69; 0,98] 0,029	-2,26 [-4,29; -0,23] 0,029
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	1846	1769			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	238 (12,89)	216 (12,21)	0,98 [0,79; 1,21] 0,855	1,06 [0,89; 1,25] 0,536	0,68 [-1,48; 2,84] 0,536
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,160		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-2-1

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität bei Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Patienten < 65 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-235: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4146			
Alter < 65 Jahre					
N'	2086	2140			
Keine Probleme - n (%)	1194 (57,24)	1235 (57,71)			
Geringe Probleme - n (%)	856 (41,04)	871 (40,70)			
Starke Probleme - n (%)	36 (1,73)	34 (1,59)			
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	2044	2006			
Keine Probleme - n (%)	1116 (54,60)	1100 (54,84)			
Geringe Probleme - n (%)	882 (43,15)	862 (42,97)			
Starke Probleme - n (%)	46 (2,25)	44 (2,19)			
Studienende**					
N'	4073	4085			
Alter < 65 Jahre					
N'	2054	2113			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	334 (16,26)	291 (13,77)	1,28 [1,04; 1,56] 0,019 *	1,18 [1,02; 1,36] 0,025	2,49 [0,32; 4,66] 0,025
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	2019	1972			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	262 (12,98)	252 (12,78)	1,02 [0,83; 1,27] 0,878 *	1,02 [0,86; 1,19] 0,852	0,20 [-1,88; 2,28] 0,852
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest Verbesserung			0,133		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-2-4

Bei Betrachtung der Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten < 65 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-236: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Alter < 65 Jahre					
N'	2084	2141			
Keine Probleme - n (%)	1375 (65,98)	1424 (66,51)			
Geringe Probleme - n (%)	662 (31,77)	678 (31,67)			
Starke Probleme - n (%)	47 (2,26)	39 (1,82)			
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	2045	2007			
Keine Probleme - n (%)	1432 (70,02)	1360 (67,76)			
Geringe Probleme - n (%)	577 (28,22)	617 (30,74)			
Starke Probleme - n (%)	36 (1,76)	30 (1,49)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Alter < 65 Jahre					
N'	1913	1935			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	289 (15,11)	243 (12,56)	1,26 [1,00; 1,60] 0,051 *	1,20 [1,03; 1,41] 0,022	2,55 [0,37; 4,73] 0,022
Alter ≥ 65 Jahre					
N'	1846	1769			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	211 (11,43)	225 (12,72)	0,95 [0,73; 1,22] 0,697 *	0,90 [0,75; 1,07] 0,234	-1,29 [-3,41; 0,84] 0,235
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,092		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-2-5

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-237: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Alter < 75 Jahre					
N'	3360	3380			
Keine Probleme - n (%)	1982 (58,99)	1981 (58,61)			
Geringe Probleme - n (%)	1372 (40,83)	1391 (41,15)			
Starke Probleme - n (%)	6 (0,18)	8 (0,24)			
Alter ≥ 75 Jahre					
N'	770	769			
Keine Probleme - n (%)	372 (48,31)	354 (46,03)			
Geringe Probleme - n (%)	397 (51,56)	411 (53,45)			
Starke Probleme - n (%)	1 (0,13)	4 (0,52)			
Studienende**					
N'	4073	4085			
Alter < 75 Jahre					
N'	3312	3333			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	364 (10,99)	347 (10,41)	1,10 [0,92; 1,32] 0,320 *	1,06 [0,92; 1,21] 0,445	0,58 [-0,91; 2,07] 0,445
Alter ≥ 75 Jahre					
N'	761	752			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	73 (9,59)	51 (6,78)	1,55 [1,02; 2,35] 0,037 *	1,41 [1,00; 1,99] 0,048	2,81 [0,05; 5,57] 0,046
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest – Verbesserung			0,151		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
**Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-3-1

Bei Betrachtung der Verbesserung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ≥ 75 Jahre ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten < 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-238: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Alter < 75 Jahre					
N'	3361	3379			
Keine Probleme - n (%)	2874 (85,51)	2850 (84,34)			
Geringe Probleme - n (%)	476 (14,16)	518 (15,33)			
Starke Probleme - n (%)	11 (0,33)	11 (0,33)			
Alter ≥ 75 Jahre					
N'	770	768			
Keine Probleme - n (%)	626 (81,30)	579 (75,39)			
Geringe Probleme - n (%)	138 (17 ,92)	185 (24,09)			
Starke Probleme - n (%)	6 (0,78)	4 (0,52)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Alter < 75 Jahre					
N'	3083	3040			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	211 (6,84)	199 (6,55)	1,29 [0,97; 1,70] 0,077 *	1,05 [0,87; 1,26] 0,641	0,30 [-0,95; 1,55] 0,641
Alter ≥ 75 Jahre					
N'	680	664			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	42 (6,18)	68 (10,24)	0,77 [0,45; 1,30] 0,359 *	0,60 [0,42; 0,87] 0,007	-4,06 [-7,00; -1,13] 0,007
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest – Verbesserung			0,080		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.* * Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-3-2					

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Enalapril im Vergleich zu LCZ696. Bei Patienten < 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-239: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Männlich					
N'	3273	3213			
Keine Probleme - n (%)	2040 (62,33)	1937 (60,29)			
Geringe Probleme - n (%)	1157 (35,35)	1208 (37,60)			
Starke Probleme - n (%)	76 (2,32)	68 (2,12)			
Weiblich					
N'	857	934			
Keine Probleme - n (%)	402 (46,91)	456 (48,82)			
Geringe Probleme - n (%)	433 (50,53)	440 (47,11)			
Starke Probleme - n (%)	22 (2,57)	38 (4,07)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Männlich					
N'	2975	2879			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	388 (13,04)	413 (14,35)	0,95 [0,80; 1,14] 0,631 *	0,91 [0,80; 1,03] 0,147	-1,30 [-3,07; 0,46] 0,147
Weiblich					
N'	786	826			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	142 (18,07)	125 (15,13)	1,25 [0,92; 1,70] 0,165 *	1,19 [0,96; 1,49] 0,114	2,93 [-0,70; 6,57] 0,114
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,147		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.* * Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-4-3					

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-240: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4146			
Männlich					
N'	3273	3212			
Keine Probleme - n (%)	1922 (58,72)	1898 (59,09)			
Geringe Probleme - n (%)	1299 (39,69)	1260 (39,23)			
Starke Probleme - n (%)	52 (1,59)	54 (1,68)			
Weiblich					
N'	857	934			
Keine Probleme - n (%)	388 (45,27)	437 (46,79)			
Geringe Probleme - n (%)	439 (51,23)	473 (50,64)			
Starke Probleme - n (%)	30 (3,50)	24 (2,57)			
Studienende**					
N'	4073	4085			
Männlich					
N'	3231	3172			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	1017 (31,48)	1076 (33,92)	0,89 [0,80; 0,99] 0,040	0,93 [0,86; 1,00] 0,037	-2,45 [-4,74; -0,15] 0,037
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	461 (14,27)	394 (12,42)	1,22 [1,03; 1,45] 0,021 *	1,15 [1,01; 1,30] 0,030	1,85 [0,18; 3,51] 0,030
Weiblich					
N'	842	913			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	225 (26,72)	303 (33,19)	0,73 [0,59; 0,90] 0,003	0,81 [0,70; 0,93] 0,003	-6,47 [-10,74; -2,19] 0,003
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	135 (16,03)	149 (16,32)	0,95 [0,70; 1,27] 0,755 *	0,98 [0,79; 1,22] 0,871	-0,29 [-3,73; 3,16] 0,871
Interaktion					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,094		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,121		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
**Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-4-4

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zeigt sich bei Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ausgegangen.

Für das Geschlecht ergibt sich in der Subgruppenanalyse auch für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden bei Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Männer zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei den Frauen lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-241: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Männlich					
N'	3272	3214			
Keine Probleme - n (%)	2340 (71,52)	2265 (70,47)			
Geringe Probleme - n (%)	891 (27,23)	902 (28,06)			
Starke Probleme - n (%)	41 (1,25)	47 (1,46)			
Weiblich					
N'	857	934			
Keine Probleme - n (%)	467 (54,49)	519 (55,57)			
Geringe Probleme - n (%)	348 (40,61)	393 (42,08)			
Starke Probleme - n (%)	42 (4,90)	22 (2,36)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Männlich					
N'	2973	2878			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	381 (12,82)	392 (13,62)	0,92 [0,79; 1,08] 0,298	0,94 [0,83; 1,07] 0,363	-0,81 [-2,54; 0,93] 0,363
Weiblich					
N'	786	826			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	115 (14,63)	159 (19,25)	0,72 [0,55; 0,95] 0,021	0,76 [0,61; 0,95] 0,014	-4,62 [-8,27; -0,97] 0,013
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,133		
Studienende*					
N'	4073	4085			
Männlich					
N'	3231	3172			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	986 (30,52)	1066 (33,61)	0,86 [0,78; 0,96] 0,006	0,91 [0,85; 0,98] 0,008	-3,09 [-5,38; -0,80] 0,008
Weiblich					
N'	842	913			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	223 (26,48)	306 (33,52)	0,71 [0,58; 0,88] 0,001	0,79 [0,68; 0,91] 0,001	-7,03 [-11,30; -2,76] 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,105		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-4-5

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zeigt sich bei Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Frauen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Männer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Im weiteren Verlauf zeigt sich bei der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zum Studienende ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind wiederum gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-242: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal Geschlecht

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwertdiffe-renz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	4073	4085		
Männlich				
N'	3231	3172		
Baseline Mittelwert (SE)	0,881 (0,003)	0,880 (0,003)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,008 (0,003)	-0,014 (0,003)	0,005 [-0,003; 0,014]	0,204
Weiblich				
N'	842	913		
Baseline Mittelwert (SE)	0,830 (0,007)	0,832 (0,006)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,019 (0,006)	-0,045 (0,006)	0,027 [0,011; 0,043]	<0,001
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Studienende)				0,020

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

*Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-4-7

Bei der Betrachtung der Veränderung im EQ-5D Utility Index zum Studienende zeigt sich für das Geschlecht ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Frauen zeigt sich dabei eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Männern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Tabelle 4-243: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal ethnischer Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Kaukasisch					
N'	2743	2749			
Keine Probleme - n (%)	2261 (82,43)	2194 (79,81)			
Geringe Probleme - n (%)	474 (17,28)	544 (19,79)			
Starke Probleme - n (%)	8 (0,29)	11 (0,40)			
Schwarz					
N'	213	214			
Keine Probleme - n (%)	192 (90,14)	190 (88,79)			
Geringe Probleme - n (%)	21 (9,86)	22 (10,28)			
Starke Probleme - n (%)	0 (0,00)	2 (0,93)			
Asiatisch					
N'	725	722			
Keine Probleme - n (%)	654 (90,21)	644 (89,20)			
Geringe Probleme - n (%)	65 (8,97)	76 (10,53)			
Starke Probleme - n (%)	6 (0,83)	2 (0,28)			
Andere					
N'	450	462			
Keine Probleme - n (%)	393 (87,33)	401 (86,80)			
Geringe Probleme - n (%)	54 (12,00)	61 (13,20)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,67)	0 (0,00)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Kaukasisch					
N'	2517	2480			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	182 (7,23)	190 (7,66)	1,22 [0,92; 1,60] 0,168 *	0,94 [0,78; 1,15] 0,562	-0,43 [-1,89; 1,03] 0,562

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Schwarz					
N'	192	185			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	9 (4,69)	12 (6,49)	0,52 [0,11; 2,31] 0,508 *	0,72 [0,31; 1,67] 0,449	-1,80 [-6,44; 2,84] 0,447
Asiatisch					
N'	657	633			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	30 (4,57)	39 (6,16)	0,68 [0,30; 1,53] 0,402 *	0,74 [0,47; 1,18] 0,205	-1,59 [-4,06; 0,87] 0,204
Andere					
N'	397	406			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	32 (8,06)	26 (6,40)	2,21 [0,86; 5,86] 0,106 *	1,26 [0,76; 2,07] 0,366	1,66 [-1,93; 5,24] 0,365
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,145		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-19-2

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die ethnische Gruppe. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die ethnische Gruppe ausgegangen.

Tabelle 4-244: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal ethnischer Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Kaukasisch					
N'	2742	2749			
Keine Probleme - n (%)	1476 (53,83)	1437 (52,27)			
Geringe Probleme - n (%)	1201 (43,80)	1234 (44,89)			
Starke Probleme - n (%)	65 (2,37)	78 (2,84)			
Schwarz					
N'	213	214			
Keine Probleme - n (%)	136 (63,85)	124 (57,94)			
Geringe Probleme - n (%)	74 (34,74)	80 (37,38)			
Starke Probleme - n (%)	3 (1,41)	10 (4,67)			
Asiatisch					
N'	725	722			
Keine Probleme - n (%)	535 (73,79)	528 (73,13)			
Geringe Probleme - n (%)	175 (24,14)	182 (25,21)			
Starke Probleme - n (%)	15 (2,07)	12 (1,66)			
Andere					
N'	450	462			
Keine Probleme - n (%)	295 (65,56)	304 (65,80)			
Geringe Probleme - n (%)	140 (31,11)	152 (32,90)			
Starke Probleme - n (%)	15 (3,33)	6 (1,30)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Kaukasisch					
N'	2516	2481			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	342 (13,59)	356 (14,35)	0,96 [0,80; 1,16] 0,717 *	0,95 [0,83; 1,09] 0,441	-0,76 [-2,68; 1,17] 0,441
Schwarz					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	192	185			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	30 (15,63)	38 (20,54)	0,82 [0,39; 1,72] 0,692 *	0,76 [0,49; 1,17] 0,217	-4,92 [-12,68; 2,85] 0,215
Asiatisch					
N'	657	633			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	80 (12,18)	93 (14,69)	0,76 [0,48; 1,20] 0,253 *	0,83 [0,63; 1,09] 0,186	-2,52 [-6,24; 1,21] 0,185
Andere					
N'	396	406			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	78 (19,70)	51 (12,56)	2,44 [1,43; 4,22] < 0,001*	1,57 [1,13; 2,17] 0,007	7,14 [2,06; 12,21] 0,006
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,003		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-19-3

In der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zeigt sich zu Monat 8 für die ethnische Gruppe ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Gruppe Andere ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei den Ethnizitäten Kaukasisch, Schwarz und Asiatisch lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-245: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal ethnischer Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Kaukasisch					
N'	2741	2750			
Keine Probleme - n (%)	1820 (66,40)	1787 (64,98)			
Geringe Probleme - n (%)	865 (31,56)	916 (33,31)			
Starke Probleme - n (%)	56 (2,04)	47 (1,71)			
Schwarz					
N'	213	214			
Keine Probleme - n (%)	152 (71,36)	156 (72,90)			
Geringe Probleme - n (%)	56 (26,29)	55 (25,70)			
Starke Probleme - n (%)	5 (2,35)	3 (1,40)			
Asiatisch					
N'	725	722			
Keine Probleme - n (%)	528 (72,83)	531 (73,55)			
Geringe Probleme - n (%)	185 (25,52)	183 (25,35)			
Starke Probleme - n (%)	12 (1,66)	8 (1,11)			
Andere					
N'	450	462			
Keine Probleme - n (%)	307 (68,22)	310 (67,10)			
Geringe Probleme - n (%)	133 (29,56)	141 (30,52)			
Starke Probleme - n (%)	10 (2,22)	11 (2,38)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Kaukasisch					
N'	2514	2481			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	339 (13,48)	355 (14,31)	0,92 [0,78; 1,09] 0,327	0,94 [0,82; 1,08] 0,400	-0,82 [-2,74; 1,09] 0,400
Schwarz					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	192	185			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	35 (18,23)	30 (16,22)	1,22 [0,71; 2,12] 0,474	1,12 [0,72; 1,75] 0,605	2,01 [-5,61; 9,63] 0,605
Asiatisch					
N'	657	632			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	65 (9,89)	96 (15,19)	0,60 [0,43; 0,85] 0,004	0,65 [0,48; 0,88] 0,004	-5,30 [-8,91; -1,68] 0,004
Andere					
N'	396	406			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	57 (14,39)	70 (17,24)	0,79 [0,54; 1,17] 0,241	0,83 [0,61; 1,15] 0,271	-2,85 [-7,89; 2,20] 0,269
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,085		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-19-5

Für die ethnische Gruppe ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Ethnizität Asiatisch zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten der ethnischen Gruppen Kaukasisch, Schwarz und Andere lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-246: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3755	3701		
Kaukasisch				
N'	2511	2478		
Baseline Mittelwert (SE)	0,861 (0,003)	0,858 (0,003)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,009 (0,006)	-0,002 (0,006)	0,011 [0,003; 0,020]	0,008
Schwarz				
N'	191	185		
Baseline Mittelwert (SE)	0,886 (0,011)	0,872 (0,014)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,001 (0,012)	0,004 (0,012)	-0,003 [-0,033; 0,027]	0,845
Asiatisch				
N'	657	632		
Baseline Mittelwert (SE)	0,912 (0,005)	0,914 (0,005)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,020 (0,018)	-0,021 (0,018)	0,001 [-0,015; 0,017]	0,897
Andere				
N'	396	406		
Baseline Mittelwert (SE)	0,886 (0,008)	0,893 (0,008)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,013 (0,010)	-0,017 (0,009)	0,029 [0,008; 0,050]	0,006
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Monat 8)				0,158

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-19-7

Für die ethnische Gruppe ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im EQ-5D Utility Index zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Ethnizitäten Kaukasisch und Andere zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten der ethnischen Gruppen Asiatisch und Schwarz lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal geografische Region

Tabelle 4-247: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Nordamerika					
N'	310	291			
Keine Probleme - n (%)	174 (56,13)	158 (54,30)			
Geringe Probleme - n (%)	136 (43,87)	131 (45,02)			
Starke Probleme - n (%)	0 (0,00)	2 (0,69)			
Lateinamerika					
N'	712	716			
Keine Probleme - n (%)	492 (69,10)	504 (70,39)			
Geringe Probleme - n (%)	218 (30,62)	210 (29,33)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,28)	2 (0,28)			
Westeuropa					
N'	1014	1010			
Keine Probleme - n (%)	610 (60,16)	618 (61,19)			
Geringe Probleme - n (%)	402 (39,64)	391 (38,71)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,20)	1 (0,10)			
Zentraleuropa					
N'	1385	1422			
Keine Probleme - n (%)	556 (40,14)	537 (37,76)			
Geringe Probleme - n (%)	829 (59,86)	879 (61,81)			
Starke Probleme - n (%)	0 (0,00)	6 (0,42)			
Asien/Pazifik/Andere					
N'	709	710			
Keine Probleme - n (%)	522 (73,62)	518 (72,96)			
Geringe Probleme - n (%)	184 (25,95)	191 (26,90)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,42)	1 (0,14)			
Monat 8					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	3761	3705			
Nordamerika					
N'	280	262			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	40 (14,29)	52 (19,85)	0,60 [0,37; 0,97] 0,038	0,72 [0,49; 1,05] 0,087	-5,56 [-11,90; 0,77] 0,085
Lateinamerika					
N'	633	626			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	68 (10,74)	76 (12,14)	0,88 [0,62; 1,26] 0,493	0,88 [0,65; 1,20] 0,436	-1,40 [-4,91; 2,12] 0,436
Westeuropa					
N'	919	911			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	114 (12,40)	119 (13,06)	0,92 [0,69; 1,23] 0,567	0,95 [0,75; 1,21] 0,673	-0,66 [-3,71; 2,40] 0,673
Zentraleuropa					
N'	1285	1283			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	162 (12,61)	144 (11,22)	1,08 [0,83; 1,41] 0,559	1,12 [0,91; 1,39] 0,280	1,38 [-1,12; 3,89] 0,279
Asien/Pazifik/Andere					
N'	644	623			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	56 (8,70)	73 (11,72)	0,70 [0,48; 1,02] 0,067	0,74 [0,53; 1,03] 0,077	-3,02 [-6,36; 0,31] 0,076
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,183		
Studienende**					
N'	4073	4085			
Nordamerika					
N'	306	288			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	91 (29,74)	117 (40,63)	0,60 [0,43; 0,85] 0,004	0,73 [0,59; 0,91] 0,006	-10,89 [-18,53; -3,24] 0,005
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	34 (11,11)	19 (6,60)	2,00 [1,03; 3,96] 0,039 *	1,68 [0,98; 2,88] 0,057	4,51 [-0,03; 9,05] 0,051
Lateinamerika					
N'	704	704			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	202 (28,69)	243 (34,52)	0,77 [0,61; 0,96] 0,022	0,83 [0,71; 0,97] 0,019	-5,82 [-10,67; -0,98] 0,019
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	88 (12,50)	71 (10,09)	1,32 [0,87; 1,99] 0,205 *	1,24 [0,92; 1,66] 0,153	2,41 [-0,89; 5,72] 0,152
Westeuropa					
N'	1000	992			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	305 (30,50)	311 (31,35)	0,97 [0,80; 1,17] 0,717	0,97 [0,85; 1,11] 0,681	-0,85 [-4,91; 3,21] 0,681
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	73 (7,30)	79 (7,96)	0,88 [0,60; 1,27] 0,519 *	0,92 [0,68; 1,24] 0,577	-0,66 [-3,00; 1,67] 0,577
Zentraleuropa					
N'	1368	1404			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	395 (28,87)	429 (30,56)	0,90 [0,77; 1,07] 0,234	0,94 [0,84; 1,06] 0,333	-1,68 [-5,08; 1,72] 0,333
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	154 (11,26)	143 (10,19)	1,19 [0,92; 1,54] 0,201 *	1,11 [0,89; 1,37] 0,362	1,07 [-1,23; 3,38] 0,362
Asien/Pazifik/Andere					
N'	695	697			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	178 (25,61)	223 (31,99)	0,73 [0,58; 0,92] 0,008	0,80 [0,68; 0,95] 0,009	-6,38 [-11,13; -1,64] 0,008
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	88 (12,66)	86 (12,34)	1,06 [0,69; 1,62] 0,878 *	1,03 [0,78; 1,36] 0,855	0,32 [-3,15; 3,80] 0,855

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,079		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,198		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-20-1
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für die Verschlechterung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 sowie für die Verbesserung zum Studienende ergibt der Interaktionstest jeweils einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die geografische Region. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die geografische Region ausgegangen.

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zeigt sich am Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die geografische Region. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Nordamerika, Lateinamerika und Asien / Pazifik / Andere Regionen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für West- und Zentraleuropa lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für die geographische Region ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zum Studienende ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind hier jedoch nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe Nordamerika zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im

Vergleich zu Enalapril. Bei allen anderen Subgruppen lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die geographische Region kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-248: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Nordamerika					
N'	310	291			
Keine Probleme - n (%)	282 (90,97)	253 (86,94)			
Geringe Probleme - n (%)	28 (9,03)	36 (12,37)			
Starke Probleme - n (%)	0 (0,00)	2 (0,69)			
Lateinamerika					
N'	712	716			
Keine Probleme - n (%)	635 (89,19)	637 (88,97)			
Geringe Probleme - n (%)	74 (10,39)	77 (10,75)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,42)	2 (0,28)			
Westeuropa					
N'	1015	1008			
Keine Probleme - n (%)	892 (87,88)	871 (86,41)			
Geringe Probleme - n (%)	119 (11,72)	132 (13,10)			
Starke Probleme - n (%)	4 (0,39)	5 (0,50)			
Zentraleuropa					
N'	1385	1422			
Keine Probleme - n (%)	1051 (75,88)	1037 (72,93)			
Geringe Probleme - n (%)	330 (23,83)	381 (26,79)			
Starke Probleme - n (%)	4 (0,29)	4 (0,28)			
Asien/Pazifik/Andere					
N'	709	710			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Keine Probleme - n (%)	640 (90,27)	631 (88,87)			
Geringe Probleme - n (%)	63 (8,89)	77 (10,85)			
Starke Probleme - n (%)	6 (0,85)	2 (0,28)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Nordamerika					
N'	280	262			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	9 (3,21)	17 (6,49)	0,58 [0,16; 1,97] 0,472 *	0,50 [0,22; 1,09] 0,081	-3,27 [-6,90; 0,35] 0,077
Lateinamerika					
N'	634	626			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	41 (6,47)	36 (5,75)	1,57 [0,72; 3,44] 0,290 *	1,12 [0,73; 1,74] 0,596	0,72 [-1,93; 3,36] 0,596
Westeuropa					
N'	920	910			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	37 (4,02)	58 (6,37)	0,70 [0,39; 1,25] 0,255 *	0,63 [0,42; 0,94] 0,025	-2,35 [-4,38; -0,32] 0,023
Zentraleuropa					
N'	1285	1283			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	136 (10,58)	116 (9,04)	1,53 [1,10; 2,14] 0,010 *	1,17 [0,93; 1,48] 0,190	1,54 [-0,76; 3,84] 0,189
Asien/Pazifik/Andere					
N'	644	623			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	30 (4,66)	40 (6,42)	0,69 [0,30; 1,55] 0,427 *	0,73 [0,46; 1,15] 0,172	-1,76 [-4,28; 0,76] 0,171
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,034		
Studienende**					
N'	4073	4085			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Nordamerika					
N'	306	288			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	6 (1,96)	7 (2,43)	1,26 [0,30; 5,10] 0,941 *	0,81 [0,27; 2,37] 0,696	-0,47 [-2,83; 1,89] 0,697
Lateinamerika					
N'	704	704			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	36 (5,11)	39 (5,54)	0,92 [0,47; 1,83] 0,932 *	0,92 [0,59; 1,43] 0,722	-0,43 [-2,77; 1,92] 0,722
Westeuropa					
N'	1000	992			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	32 (3,20)	46 (4,64)	0,70 [0,39; 1,23] 0,237 *	0,69 [0,44; 1,07] 0,100	-1,44 [-3,14; 0,27] 0,098
Zentraleuropa					
N'	1368	1404			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	112 (8,19)	97 (6,91)	1,49 [1,06; 2,09] 0,020 *	1,19 [0,91; 1,54] 0,203	1,28 [-0,69; 3,25] 0,203
Asien/Pazifik/Andere					
N'	695	697			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	27 (3,88)	35 (5,02)	0,77 [0,37; 1,60] 0,560 *	0,77 [0,47; 1,26] 0,306	-1,14 [-3,30; 1,03] 0,304
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,111		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-20-2
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

In der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zeigt sich zu Monat 8 für die geografische Region ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Westeuropa ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Enalapril im Vergleich zu LCZ696. Für Nordamerika, Lateinamerika, Zentraleuropa und Asien / Pazifik / Andere Regionen lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die geografische Region. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die geografische Region ausgegangen.

Tabelle 4-249: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Nordamerika					
N'	310	291			
Keine Probleme - n (%)	165 (53,23)	150 (51,55)			
Geringe Probleme - n (%)	137 (44,19)	132 (45,36)			
Starke Probleme - n (%)	8 (2,58)	9 (3,09)			
Lateinamerika					
N'	712	716			
Keine Probleme - n (%)	501 (70,37)	494 (68,99)			
Geringe Probleme - n (%)	194 (27,25)	211 (29,47)			
Starke Probleme - n (%)	17 (2,39)	11 (1,54)			
Westeuropa					
N'	1014	1008			
Keine Probleme - n (%)	603 (59,47)	606 (60,12)			
Geringe Probleme - n (%)	382 (37,67)	375 (37,20)			
Starke Probleme - n (%)	29 (2,86)	27 (2,68)			
Zentraleuropa					
N'	1385	1422			
Keine Probleme - n (%)	651 (47,00)	626 (44,02)			
Geringe Probleme - n (%)	703 (50,76)	749 (52,67)			
Starke Probleme - n (%)	31 (2,24)	47 (3,31)			
Asien/Pazifik/Andere					
N'	709	710			
Keine Probleme - n (%)	522 (73,62)	517 (72,82)			
Geringe Probleme - n (%)	174 (24,54)	181 (25,49)			
Starke Probleme - n (%)	13 (1,83)	12 (1,69)			
Monat 8					
N'	3761	3705			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Nordamerika					
N'	280	262			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	51 (18,21)	48 (18,32)	1,05 [0,61; 1,79] 0,955 *	0,99 [0,70; 1,42] 0,974	-0,11 [-6,62; 6,40] 0,974
Lateinamerika					
N'	633	626			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	109 (17,22)	84 (13,42)	1,83 [1,19; 2,83] 0,005 *	1,28 [0,99; 1,67] 0,062	3,80 [-0,17; 7,77] 0,061
Westeuropa					
N'	919	911			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	116 (12,62)	122 (13,39)	0,92 [0,66; 1,27] 0,634 *	0,94 [0,74; 1,19] 0,625	-0,77 [-3,85; 2,31] 0,625
Zentraleuropa					
N'	1285	1283			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	175 (13,62)	191 (14,89)	0,96 [0,75; 1,23] 0,798 *	0,91 [0,76; 1,11] 0,358	-1,27 [-3,97; 1,44] 0,358
Asien/Pazifik/Andere					
N'	644	623			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	79 (12,27)	93 (14,93)	0,76 [0,48; 1,20] 0,252 *	0,82 [0,62; 1,09] 0,168	-2,66 [-6,44; 1,11] 0,167
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,037		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.* * Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-20-3 Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E					

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für die geografische Region. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch die geografische Region ausgegangen.

Tabelle 4-250: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Nordamerika					
N'	310	291			
Keine Probleme - n (%)	214 (69,03)	197 (67,70)			
Geringe Probleme - n (%)	91 (29,35)	87 (29,90)			
Starke Probleme - n (%)	5 (1,61)	7 (2,41)			
Lateinamerika					
N'	712	716			
Keine Probleme - n (%)	502 (70,51)	487 (68,02)			
Geringe Probleme - n (%)	193 (27,11)	215 (30,03)			
Starke Probleme - n (%)	17 (2,39)	14 (1,96)			
Westeuropa					
N'	1014	1009			
Keine Probleme - n (%)	764 (75,35)	757 (75,02)			
Geringe Probleme - n (%)	231 (22,78)	237 (23,49)			
Starke Probleme - n (%)	19 (1,87)	15 (1,49)			
Zentraleuropa					
N'	1384	1422			
Keine Probleme - n (%)	811 (58,60)	818 (57,52)			
Geringe Probleme - n (%)	542 (39,16)	581 (40,86)			
Starke Probleme - n (%)	31 (2,24)	23 (1,62)			
Asien/Pazifik/Andere					
N'	709	710			
Keine Probleme - n (%)	516 (72,78)	525 (73,94)			
Geringe Probleme - n (%)	182 (25,67)	175 (24,65)			
Starke Probleme - n (%)	11 (1,55)	10 (1,41)			
Monat 8					
N'	3759	3704			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Nordamerika					
N'	280	262			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	45 (16,07)	39 (14,89)	1,10 [0,68; 1,77] 0,705	1,08 [0,73; 1,60] 0,703	1,19 [-4,90; 7,28] 0,703
Lateinamerika					
N'	633	626			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	97 (15,32)	105 (16,77)	0,87 [0,64; 1,19] 0,393	0,91 [0,71; 1,18] 0,484	-1,45 [-5,50; 2,61] 0,484
Westeuropa					
N'	918	911			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	109 (11,87)	120 (13,17)	0,88 [0,67; 1,17] 0,386	0,90 [0,71; 1,15] 0,402	-1,30 [-4,33; 1,73] 0,401
Zentraleuropa					
N'	1284	1283			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	185 (14,41)	192 (14,96)	0,95 [0,76; 1,19] 0,662	0,96 [0,80; 1,16] 0,690	-0,56 [-3,30; 2,18] 0,690
Asien/Pazifik/Andere					
N'	644	622			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	60 (9,32)	95 (15,27)	0,57 [0,40; 0,81] 0,002	0,61 [0,45; 0,83] 0,001	-5,96 [-9,57; -2,35] 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,126		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-20-5
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für die geografische Region ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für die Kategorie Asien / Pazifik / Andere zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa und Zentraleuropa lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-251: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4123	4144			
NYHA I/II					
N'	3139	3082			
Keine Probleme - n (%)	2024 (64,48)	1991 (64,60)			
Geringe Probleme - n (%)	1110 (35,36)	1086 (35,24)			
Starke Probleme - n (%)	5 (0,16)	5 (0,16)			
NYHA III/IV					
N'	984	1062			
Keine Probleme - n (%)	328 (33,33)	343 (32,30)			
Geringe Probleme - n (%)	654 (66,46)	712 (67,04)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,20)	7 (0,66)			
Monat 8					
N'	3754	3700			
NYHA I/II					
N'	2880	2787			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	334 (11,60)	374 (13,42)	0,82 [0,70; 0,97] 0,019	0,86 [0,75; 0,99] 0,038	-1,82 [-3,55; -0,10] 0,038
NYHA III/IV					
N'	874	913			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	104 (11,90)	90 (9,86)	1,20 [0,85; 1,68] 0,300	1,21 [0,92; 1,58] 0,166	2,04 [-0,85; 4,93] 0,166
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,050		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-5-1

Für die NYHA-Klasse bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-252: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4123	4142			
NYHA I/II					
N'	3139	3080			
Keine Probleme - n (%)	2095 (66,74)	2020 (65,58)			
Geringe Probleme - n (%)	991 (31,57)	1006 (32,66)			
Starke Probleme - n (%)	53 (1,69)	54 (1,75)			
NYHA III/IV					
N'	984	1062			
Keine Probleme - n (%)	345 (35,06)	369 (34,75)			
Geringe Probleme - n (%)	594 (60,37)	641 (60,36)			
Starke Probleme - n (%)	45 (4,57)	52 (4,90)			
Monat 8					
N'	3754	3700			
NYHA I/II					
N'	2880	2787			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	399 (13,85)	379 (13,60)	1,12 [0,93; 1,36] 0,247 *	1,02 [0,89; 1,16] 0,780	0,26 [-1,54; 2,05] 0,780
NYHA III/IV					
N'	874	913			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	129 (14,76)	159 (17,42)	0,82 [0,62; 1,08] 0,162 *	0,85 [0,68; 1,05] 0,128	-2,66 [-6,06; 0,75] 0,126
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,055		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-5-3

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-253: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4123	4141			
NYHA I/II					
N'	3139	3079			
Keine Probleme - n (%)	1917 (61,07)	1918 (62,29)			
Geringe Probleme - n (%)	1174 (37,40)	1114 (36,18)			
Starke Probleme - n (%)	48 (1,53)	47 (1,53)			
NYHA III/IV					
N'	984	1062			
Keine Probleme - n (%)	389 (39,53)	416 (39,17)			
Geringe Probleme - n (%)	561 (57,01)	615 (57,91)			
Starke Probleme - n (%)	34 (3,46)	31 (2,92)			
Monat 8					
N'	3752	3698			
NYHA I/II					
N'	2878	2785			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	450 (15,64)	414 (14,87)	1,05 [0,88; 1,26] 0,621 *	1,05 [0,93; 1,19] 0,420	0,77 [-1,10; 2,64] 0,420
NYHA III/IV					
N'	874	913			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	139 (15,90)	166 (18,18)	0,83 [0,63; 1,09] 0,193 *	0,87 [0,71; 1,07] 0,201	-2,28 [-5,76; 1,21] 0,200
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,143		
Studienende**					
N'	4066	4080			
NYHA I/II					
N'	3095	3035			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	477 (15,41)	407 (13,41)	1,21 [1,02; 1,44] 0,031 *	1,15 [1,02; 1,30] 0,026	2,00 [0,24; 3,76] 0,026
NYHA III/IV					
N'	971	1045			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	118 (12,15)	132 (12,63)	0,95 [0,71; 1,27] 0,775 *	0,96 [0,76; 1,21] 0,744	-0,48 [-3,36; 2,40] 0,744
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,163		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-5-4

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

In der Subgruppenanalyse für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zum Studienende ergibt sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des

Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-254: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4122	4143			
NYHA I/II					
N'	3138	3081			
Keine Probleme - n (%)	2266 (72,21)	2189 (71,05)			
Geringe Probleme - n (%)	827 (26,35)	855 (27,75)			
Starke Probleme - n (%)	45 (1,43)	37 (1,20)			
NYHA III/IV					
N'	984	1062			
Keine Probleme - n (%)	536 (54,47)	593 (55,84)			
Geringe Probleme - n (%)	410 (41,67)	437 (41,15)			
Starke Probleme - n (%)	38 (3,86)	32 (3,01)			
Monat 8					
N'	3752	3699			
NYHA I/II					
N'	2878	2786			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	371 (12,89)	330 (11,84)	1,21 [0,99; 1,49] 0,069 *	1,09 [0,95; 1,25] 0,232	1,05 [-0,67; 2,76] 0,232
NYHA III/IV					
N'	874	913			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	127 (14,53)	137 (15,01)	0,89 [0,65; 1,22] 0,498 *	0,97 [0,77; 1,21] 0,777	-0,47 [-3,76; 2,82] 0,777
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,093		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-5-5

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-255: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4148			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	2200	2232			
Keine Probleme - n (%)	1334 (60,64)	1346 (60,30)			
Geringe Probleme - n (%)	861 (39,14)	882 (39,52)			
Starke Probleme - n (%)	5 (0,23)	4 (0,18)			
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1930	1916			
Keine Probleme - n (%)	1020 (52,85)	988 (51,57)			
Geringe Probleme - n (%)	908 (47,05)	920 (48,02)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,10)	8 (0,42)			
Monat 8					
N'	3761	3704			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	1984	1964			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	246 (12,40)	250 (12,73)	0,98 [0,78; 1,24] 0,929 *	0,97 [0,83; 1,15] 0,754	-0,33 [-2,40; 1,74] 0,754
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1777	1740			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	217 (12,21)	181 (10,40)	1,31 [1,03; 1,67] 0,027 *	1,17 [0,97; 1,41] 0,091	1,81 [-0,28; 3,90] 0,090
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,090		
Studienende**					
N'	4073	4084			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	2167	2195			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	224 (10,34)	221 (10,07)	1,03 [0,82; 1,30] 0,837 *	1,03 [0,86; 1,22] 0,770	0,27 [-1,53; 2,07] 0,770
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1906	1889			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	213 (11,18)	177 (9,37)	1,33 [1,05; 1,68] 0,020 *	1,19 [0,99; 1,44] 0,068	1,81 [-0,13; 3,74] 0,067
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,131		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-8-1

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zum Studienende ergibt der Interaktionstest ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind hier gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch sig-

nifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-256: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4145			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	2199	2230			
Keine Probleme - n (%)	1285 (58,44)	1315 (58,97)			
Geringe Probleme - n (%)	876 (39,84)	868 (38,92)			
Starke Probleme - n (%)	38 (1,73)	47 (2,11)			
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1931	1915			
Keine Probleme - n (%)	1025 (53,08)	1020 (53,26)			
Geringe Probleme - n (%)	862 (44,64)	864 (45,12)			
Starke Probleme - n (%)	44 (2,28)	31 (1,62)			
Monat 8					
N'	3759	3702			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	1982	1962			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	301 (15,19)	330 (16,82)	0,82 [0,66; 1,01] 0,057 *	0,90 [0,78; 1,04] 0,162	-1,63 [-3,92; 0,66] 0,162
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1777	1740			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	289 (16,26)	250 (14,37)	1,20 [0,97; 1,49] 0,101 *	1,13 [0,97; 1,32] 0,119	1,90 [-0,48; 4,27] 0,118
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,010		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-8-4

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Tabelle 4-257: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4145			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3662	3661			
Keine Probleme - n (%)	2072 (56,58)	2087 (57,01)			
Geringe Probleme - n (%)	1523 (41,59)	1505 (41,11)			
Starke Probleme - n (%)	67 (1,83)	69 (1,88)			
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	468	484			
Keine Probleme - n (%)	238 (50,85)	248 (51,24)			
Geringe Probleme - n (%)	215 (45,94)	227 (46,90)			
Starke Probleme - n (%)	15 (3,21)	9 (1,86)			
Studienende**					
N'	4073	4084			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3608	3603			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	543 (15,05)	478 (13,27)	1,20 [1,03; 1,40] 0,021 *	1,13 [1,01; 1,27] 0,030	1,78 [0,17; 3,39] 0,030
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	465	481			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	53 (11,40)	64 (13,31)	0,79 [0,50; 1,25] 0,347 *	0,86 [0,61; 1,20] 0,374	-1,91 [-6,10; 2,28] 0,372
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,076		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-9-4

Für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zum Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 35 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-258: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4147			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3661	3663			
Keine Probleme - n (%)	2489 (67,99)	2460 (67,16)			
Geringe Probleme - n (%)	1102 (30,10)	1143 (31,20)			
Starke Probleme - n (%)	70 (1,91)	60 (1,64)			
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	468	484			
Keine Probleme - n (%)	318 (67,95)	324 (66,94)			
Geringe Probleme - n (%)	137 (29,27)	151 (31,20)			
Starke Probleme - n (%)	13 (2,78)	9 (1,86)			
Studienende**					
N'	4073	4084			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3608	3603			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	403 (11,17)	402 (11,16)	1,03 [0,86; 1,23] 0,780 *	1,00*** [0,88; 1,14] 0,987	0,01 [-1,44; 1,47] 0,987
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	465	481			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	36 (7,74)	50 (10,40)	0,72 [0,42; 1,23] 0,252 *	0,74 [0,49; 1,12] 0,158	-2,65 [-6,31; 1,00] 0,155
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,161		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

*** nicht gerundetes RR > 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-9-5

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zum Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-259: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2263	2261			
Keine Probleme - n (%)	1363 (60,23)	1343 (59,40)			
Geringe Probleme - n (%)	898 (39,68)	913 (40,38)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,09)	5 (0,22)			
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1867	1888			
Keine Probleme - n (%)	991 (53,08)	992 (52,54)			
Geringe Probleme - n (%)	871 (46,65)	889 (47,09)			
Starke Probleme - n (%)	5 (0,27)	7 (0,37)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2057	2006			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	232 (11,28)	266 (13,26)	0,80 [0,66; 0,98] 0,029 *	0,85 [0,72; 1,00] 0,054	-1,98 [-4,00; 0,04] 0,054
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	246 (11,96)	245 (12,21)	1,00 [0,80; 1,26] 1,000 *	0,98 [0,83; 1,16] 0,804	-0,25 [-2,26; 1,75] 0,804
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1704	1699			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	208 (12,21)	198 (11,65)	1,00 [0,80; 1,25] 0,992 *	1,05 [0,87; 1,26] 0,619	0,55 [-1,63; 2,73] 0,619
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	217 (12,73)	186 (10,95)	1,26 [0,99; 1,60] 0,062 *	1,16 [0,97; 1,40] 0,107	1,79 [-0,38; 3,96] 0,107
Interaktion					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,144		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,164		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-7-1

Für die EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität ergibt sich sowohl für die Verschlechterung als auch für die Verbesserung zu Monat 8 jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-260: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2263	2261			
Keine Probleme - n (%)	1601 (70,75)	1554 (68,73)			
Geringe Probleme - n (%)	622 (27,49)	678 (29,99)			
Starke Probleme - n (%)	40 (1,77)	29 (1,28)			
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1866	1887			
Keine Probleme - n (%)	1206 (64,63)	1230 (65,18)			
Geringe Probleme - n (%)	617 (33,07)	617 (32,70)			
Starke Probleme - n (%)	43 (2,30)	40 (2,12)			
Studienende**					
N'	4073	4085			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2233	2225			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	221 (9,90)	218 (9,80)	1,12 [0,88; 1,42] 0,367 *	1,01 [0,85; 1,21] 0,911	0,10 [-1,65; 1,85] 0,911
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1840	1860			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	218 (11,85)	235 (12,63)	0,86 [0,68; 1,09] 0,221 *	0,94 [0,79; 1,11] 0,466	-0,79 [-2,90; 1,33] 0,465
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,120		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-7-5

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zum Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Tabelle 4-261: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4125	4140			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol / L					
N'	2132	2161			
Keine Probleme - n (%)	1249 (58,58)	1288 (59,60)			
Geringe Probleme - n (%)	880 (41,28)	865 (40,03)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,14)	8 (0,37)			
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1993	1979			
Keine Probleme - n (%)	1101 (55,24)	1041 (52,60)			
Geringe Probleme - n (%)	888 (44,56)	934 (47,20)			
Starke Probleme - n (%)	4 (0,20)	4 (0,20)			
Studienende**					
N'	4069	4076			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2105	2131			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	239 (11,35)	228 (10,70)	1,02 [0,81; 1,28] 0,886 *	1,06 [0,89; 1,26] 0,496	0,65 [-1,23; 2,54] 0,496
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1964	1945			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	198 (10,08)	168 (8,64)	1,32 [1,04; 1,69] 0,024 *	1,17 [0,96; 1,42] 0,122	1,44 [-0,38; 3,27] 0,121
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,121		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-10-1

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zum Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Enalapril. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-262: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4126	4138			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2133	2159			
Keine Probleme - n (%)	1849 (86,69)	1833 (84,90)			
Geringe Probleme - n (%)	276 (12,94)	319 (14,78)			
Starke Probleme - n (%)	8 (0,38)	7 (0,32)			
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1993	1979			
Keine Probleme - n (%)	1647 (82,64)	1589 (80,29)			
Geringe Probleme - n (%)	337 (16,91)	382 (19,30)			
Starke Probleme - n (%)	9 (0,45)	8 (0,40)			
Studienende*					
N'	4069	4076			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2105	2131			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	450 (21,38)	467 (21,91)	0,97 [0,83; 1,12] 0,646	0,98 [0,87; 1,09] 0,671	-0,54 [-3,02; 1,94] 0,671
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1964	1945			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	632 (32,18)	730 (37,53)	0,79 [0,69; 0,90] < 0,001	0,86 [0,79; 0,93] < 0,001	-5,35 [-8,34; -2,37] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,045		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin					
bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.					
Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-10-2					

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zum Studienende zeigt sich für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-263: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4124	4139			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2131	2160			
Keine Probleme - n (%)	1460 (68,51)	1463 (67,73)			
Geringe Probleme - n (%)	632 (29,66)	666 (30,83)			
Starke Probleme - n (%)	39 (1,83)	31 (1,44)			
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1993	1979			
Keine Probleme - n (%)	1346 (67,54)	1315 (66,45)			
Geringe Probleme - n (%)	604 (30,31)	627 (31,68)			
Starke Probleme - n (%)	43 (2,16)	37 (1,87)			
Monat 8					
N'	3755	3696			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	1996	1995			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	272 (13,63)	284 (14,24)	0,94 [0,78; 1,13] 0,500	0,96 [0,82; 1,12] 0,579	-0,61 [-2,76; 1,54] 0,579
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1759	1701			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	224 (12,73)	267 (15,70)	0,78 [0,64; 0,94] 0,011	0,81 [0,69; 0,96] 0,013	-2,96 [-5,29; -0,64] 0,013
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,165		
Studienende**					
N'	4069	4076			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	2105	2131			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	233 (11,07)	263 (12,34)	0,85 [0,67; 1,07] 0,179 *	0,90 [0,76; 1,06] 0,198	-1,27 [-3,21; 0,66] 0,197
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1964	1945			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	204 (10,39)	188 (9,67)	1,16 [0,91; 1,49] 0,240 *	1,07 [0,89; 1,30] 0,453	0,72 [-1,16; 2,60] 0,453
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,064		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-10-5

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zum Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den NT-proBNP-

Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-264: Ergebnisse zur VAS für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3736	3676		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
N'	1992	1984		
Baseline Mittelwert (SE)	68,83 (0,44)	67,97 (0,45)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	3,53 (0,36)	3,20 (0,37)	0,33 [-0,64; 1,30]	0,502
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
N'	1744	1692		
Baseline Mittelwert (SE)	68,05 (0,47)	66,65 (0,48)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	3,06 (0,39)	1,76 (0,39)	1,31 [0,26; 2,35]	0,014
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Monat 8)				0,181

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-10-6

Bei Betrachtung der Veränderung in der VAS zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-265: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	4069	4076		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
N'	2105	2131		
Baseline Mittelwert (SE)	0,875 (0,004)	0,879 (0,003)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,001 (0,004)	-0,007 (0,004)	0,006 [-0,004; 0,016]	0,259
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
N'	1964	1945		
Baseline Mittelwert (SE)	0,865 (0,004)	0,859 (0,004)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,020 (0,004)	-0,035 (0,004)	0,016 [0,005; 0,026]	0,004
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Studienende)				0,193

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
SE: Standard Error (Standardfehler)
Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-10-7

Bei Betrachtung der Veränderung im EQ-5D Utility Index zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-266: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1241	1228			
Keine Probleme - n (%)	827 (66,64)	760 (61,89)			
Geringe Probleme - n (%)	414 (33,36)	463 (37,70)			
Starke Probleme - n (%)	0 (0,00)	5 (0,41)			
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1611	1584			
Keine Probleme - n (%)	866 (53,76)	866 (54,67)			
Geringe Probleme - n (%)	739 (45,87)	716 (45,20)			
Starke Probleme - n (%)	6 (0,37)	2 (0,13)			
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1278	1337			
Keine Probleme - n (%)	661 (51,72)	709 (53,03)			
Geringe Probleme - n (%)	616 (48,20)	623 (46,60)			
Starke Probleme - n (%)	1 (0,08)	5 (0,37)			
Studienende*					
N'	4073	4085			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1218	1206			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	303 (24,88)	299 (24,79)	0,97 [0,81; 1,17] 0,782	1,00** [0,87; 1,15] 0,962	0,08 [-3,36; 3,52] 0,962
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1592	1560			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	475 (29,84)	522 (33,46)	0,85 [0,73; 0,99] 0,032	0,89 [0,80; 0,99] 0,029	-3,62 [-6,87; -0,38] 0,029

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1263	1319			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	393 (31,12)	502 (38,06)	0,73 [0,62; 0,87] < 0,001	0,82 [0,73; 0,91] < 0,001	-6,94 [-10,60; -3,28] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,083		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

** Exaktes RR > 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-12-1

Für die Zeit seit Erstdiagnose ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zum Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren und Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten, deren Erstdiagnose ≤ 1 Jahr zurückliegt, lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-267: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4146			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1242	1228			
Keine Probleme - n (%)	767 (61,76)	735 (59,85)			
Geringe Probleme - n (%)	455 (36,63)	471 (38,36)			
Starke Probleme - n (%)	20 (1,61)	22 (1,79)			
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1610	1582			
Keine Probleme - n (%)	887 (55,09)	863 (54,55)			
Geringe Probleme - n (%)	690 (42,86)	690 (43,62)			
Starke Probleme - n (%)	33 (2,05)	29 (1,83)			
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1278	1336			
Keine Probleme - n (%)	656 (51,33)	737 (55,16)			
Geringe Probleme - n (%)	593 (46,40)	572 (42,81)			
Starke Probleme - n (%)	29 (2,27)	27 (2,02)			
Studienende**					
N'	4073	4085			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1218	1206			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	195 (16,01)	195 (16,17)	1,07 [0,81; 1,41] 0,676 *	0,99 [0,83; 1,19] 0,915	-0,16 [-3,08; 2,77] 0,915
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1592	1560			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	211 (13,25)	213 (13,65)	0,98 [0,78; 1,24] 0,926 *	0,97 [0,81; 1,16] 0,742	-0,40 [-2,78; 1,98] 0,742
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1263	1319			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	190 (15,04)	135 (10,24)	1,52 [1,16; 2,00] 0,002 *	1,47 [1,20; 1,81] < 0,001	4,81 [2,25; 7,37] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,049		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-12-4

In der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zum Studienende zeigt sich für die Zeit seit Erstdiagnose ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr oder zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-268: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1241	1228			
Keine Probleme - n (%)	875 (70,51)	828 (67,43)			
Geringe Probleme - n (%)	344 (27,72)	379 (30,86)			
Starke Probleme - n (%)	22 (1,77)	21 (1,71)			
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1610	1583			
Keine Probleme - n (%)	1071 (66,52)	1050 (66,33)			
Geringe Probleme - n (%)	501 (31,12)	503 (31,78)			
Starke Probleme - n (%)	38 (2,36)	30 (1,90)			
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1278	1337			
Keine Probleme - n (%)	861 (67,37)	906 (67,76)			
Geringe Probleme - n (%)	394 (30,83)	413 (30,89)			
Starke Probleme - n (%)	23 (1,80)	18 (1,35)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1142	1107			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	146 (12,78)	134 (12,10)	1,03 [0,80; 1,33] 0,806	1,06 [0,85; 1,32] 0,626	0,68 [-2,05; 3,41] 0,625
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1460	1411			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	183 (12,53)	225 (15,95)	0,75 [0,60; 0,93] 0,009	0,79 [0,66; 0,94] 0,009	-3,41 [-5,97; -0,86] 0,009
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1157	1186			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	167 (14,43)	192 (16,19)	0,88 [0,70; 1,11] 0,266	0,89 [0,74; 1,08] 0,239	-1,75 [-4,67; 1,16] 0,238
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,171		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-12-5

Für die Zeit seit Erstdiagnose ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr oder > 5 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-269: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	4073	4085		
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr				
N'	1218	1206		
Baseline Mittelwert (SE)	0,894 (0,004)	0,884 (0,005)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,008 (0,005)	0,004 (0,005)	0,003 [-0,010; 0,017]	0,618
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre				
N'	1592	1560		
Baseline Mittelwert (SE)	0,862 (0,004)	0,865 (0,004)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,016 (0,004)	-0,022 (0,004)	0,006 [-0,006; 0,017]	0,361
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre				
N'	1263	1319		
Baseline Mittelwert (SE)	0,858 (0,005)	0,860 (0,005)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,019 (0,005)	-0,041 (0,005)	0,022 [0,009; 0,035]	0,001
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Studienende)				0,099

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-12-7

Bei Betrachtung der Veränderung im EQ-5D Utility Index zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr oder

zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Tabelle 4-270: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1527	1498			
Keine Probleme - n (%)	860 (56,32)	845 (56,41)			
Geringe Probleme - n (%)	621 (40,67)	609 (40,65)			
Starke Probleme - n (%)	46 (3,01)	44 (2,94)			
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2603	2649			
Keine Probleme - n (%)	1582 (60,78)	1548 (58,44)			
Geringe Probleme - n (%)	969 (37,23)	1039 (39,22)			
Starke Probleme - n (%)	52 (2,00)	62 (2,34)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1369	1309			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	185 (13,51)	189 (14,44)	0,88 [0,68; 1,13] 0,329 *	0,94 [0,78; 1,13] 0,490	-0,92 [-3,55; 1,70] 0,490
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2392	2396			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	345 (14,42)	349 (14,57)	1,12 [0,92; 1,36] 0,277 *	0,99 [0,86; 1,14] 0,888	-0,14 [-2,14; 1,85] 0,888
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,131		
Studienende**					
N'	4073	4085			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1510	1474			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	511 (33,84)	608 (41,25)	0,72 [0,62; 0,84] < 0,001	0,82 [0,75; 0,90] < 0,001	-7,41 [-10,87; -3,94] < 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2563	2611			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	705 (27,51)	789 (30,22)	0,86 [0,76; 0,97] 0,017	0,91 [0,84; 0,99] 0,032	-2,71 [-5,18; -0,24] 0,031
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,071		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-6-3

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline ausgegangen.

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zum Studienende zeigt sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enal-

april zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-271: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1527	1498			
Keine Probleme - n (%)	1046 (68,50)	991 (66,15)			
Geringe Probleme - n (%)	453 (29,67)	480 (32,04)			
Starke Probleme - n (%)	28 (1,83)	27 (1,80)			
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2602	2650			
Keine Probleme - n (%)	1761 (67,68)	1793 (67,66)			
Geringe Probleme - n (%)	786 (30,21)	815 (30,75)			
Starke Probleme - n (%)	55 (2,11)	42 (1,58)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1369	1309			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	157 (11,47)	175 (13,37)	0,86 [0,64; 1,15] 0,328 *	0,86 [0,70; 1,05] 0,136	-1,90 [-4,40; 0,60] 0,136
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²					
N'	2390	2395			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	343 (14,35)	293 (12,23)	1,27 [1,03; 1,58] 0,025 *	1,17 [1,01; 1,36] 0,031	2,12 [0,19; 4,04] 0,031
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,026		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.* * Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-6-5					

In der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 zeigt sich für die eGFR bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-272: Ergebnisse zur VAS für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3740	3684		
eGFR < 60 ml/min/1,73m^2				
N'	1360	1301		
Baseline Mittelwert (SE)	67,11 (0,54)	66,38 (0,54)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	2,93 (0,43)	1,48 (0,44)	1,45 [0,26; 2,64]	0,017
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2				
N'	2380	2383		
Baseline Mittelwert (SE)	69,20 (0,40)	67,91 (0,41)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	3,51 (0,34)	3,11 (0,34)	0,41 [-0,48; 1,30]	0,367
Studienende*				
N'	4062	4076		
eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2				
N'	1504	1468		
Baseline Mittelwert (SE)	66,67 (0,52)	66,14 (0,51)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,31 (0,82)	-15,47 (0,83)	4,16 [1,93; 6,39]	< 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2				
N'	2558	2608		
Baseline Mittelwert (SE)	69,04 (0,38)	67,59 (0,40)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-6,87 (0,65)	-8,55 (0,64)	1,68 [-0,01; 3,37]	0,051
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Monat 8)				0,168
p-Wert Interaktionstest (Studienende)				0,082

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-6-6

Bei Betrachtung der Veränderung in der VAS zu Monat 8 bzw. zum Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Tabelle 4-273: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	2625	2584			
Keine Probleme - n (%)	1599 (60,91)	1601 (61,96)			
Geringe Probleme - n (%)	1022 (38,93)	978 (37,85)			
Starke Probleme - n (%)	4 (0,15)	5 (0,19)			
Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	1505	1565			
Keine Probleme - n (%)	755 (50,17)	734 (46,90)			
Geringe Probleme - n (%)	747 (49,63)	824 (52,65)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,20)	7 (0,45)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	2392	2310			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	309 (12,92)	260 (11,26)	1,23 [0,99; 1,53] 0,056 *	1,15 [0,98; 1,34] 0,081	1,66 [-0,20; 3,52] 0,080
Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	1369	1395			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	154 (11,25)	171 (12,26)	0,97 [0,75; 1,26] 0,877 *	0,92 [0,75; 1,13] 0,411	-1,01 [-3,41; 1,39] 0,410
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,143		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-14-1

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-274: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2698	2723			
Keine Probleme - n (%)	1616 (59,90)	1566 (57,51)			
Geringe Probleme - n (%)	1079 (39,99)	1150 (42,23)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,11)	7 (0,26)			
Diabetes bei Baseline					
N'	1432	1426			
Keine Probleme - n (%)	738 (51,54)	769 (53,93)			
Geringe Probleme - n (%)	690 (48,18)	652 (45,72)			
Starke Probleme - n (%)	4 (0,28)	5 (0,35)			
Studienende*					
N'	4073	4085			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2659	2679			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	706 (26,55)	833 (31,09)	0,79 [0,70; 0,89] < 0,001	0,85 [0,78; 0,93] < 0,001	-4,54 [-6,97; -2,12] < 0,001
Diabetes bei Baseline					
N'	1414	1406			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	465 (32,89)	490 (34,85)	0,93 [0,79; 1,08] 0,340	0,94 [0,85; 1,05] 0,270	-1,97 [-5,46; 1,53] 0,270
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,104		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-13-1

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Diabetes ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-275: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2698	2723			
Keine Probleme - n (%)	2328 (86,29)	2278 (83,66)			
Geringe Probleme - n (%)	362 (13,42)	439 (16,12)			
Starke Probleme - n (%)	8 (0,30)	6 (0,22)			
Diabetes bei Baseline					
N'	1433	1424			
Keine Probleme - n (%)	1172 (81,79)	1151 (80,83)			
Geringe Probleme - n (%)	252 (17,59)	264 (18,54)			
Starke Probleme - n (%)	9 (0,63)	9 (0,63)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2475	2442			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	165 (6,67)	174 (7,13)	1,41 [1,03; 1,94] 0,032 *	0,94 [0,76; 1,15] 0,526	-0,46 [-1,88; 0,96] 0,526
Diabetes bei Baseline					
N'	1288	1262			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	88 (6,83)	93 (7,37)	0,93 [0,63; 1,38] 0,775 *	0,93 [0,70; 1,23] 0,598	-0,54 [-2,53; 1,46] 0,598
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,084		
Studienende**					
N'	4073	4085			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2659	2679			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	625 (23,51)	754 (28,14)	0,79 [0,69; 0,89] < 0,001	0,84 [0,76; 0,92] < 0,001	-4,64 [-6,98; -2,30] < 0,001
Diabetes bei Baseline					
N'	1414	1406			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	457 (32,32)	445 (31,65)	1,03 [0,88; 1,20] 0,730	1,02 [0,92; 1,14] 0,703	0,67 [-2,77; 4,11] 0,703
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,009		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score Subgruppe*, Interaktion *Behandlung*Subgruppe* und *geografische Region.* Baseline-Kategorien geringe Probleme und starke Probleme sind für die statistische Modellierung aggregiert.
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-13-2

In der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung dieser EQ-5D Dimension zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Für die Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf Effektmodifikation für Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-276: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2697	2723			
Keine Probleme - n (%)	1630 (60,44)	1612 (59,20)			
Geringe Probleme - n (%)	1014 (37,60)	1054 (38,71)			
Starke Probleme - n (%)	53 (1,97)	57 (2,09)			
Diabetes bei Baseline					
N'	1433	1424			
Keine Probleme - n (%)	812 (56,66)	781 (54,85)			
Geringe Probleme - n (%)	576 (40,20)	594 (41,71)			
Starke Probleme - n (%)	45 (3,14)	49 (3,44)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2474	2443			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	275 (11,12)	350 (14,33)	0,72 [0,60; 0,85] < 0,001	0,78 [0,67; 0,90] < 0,001	-3,21 [-5,07; -1,35] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	361 (14,59)	343 (14,04)	1,10 [0,91; 1,34] 0,330 *	1,04 [0,91; 1,19] 0,581	0,55 [-1,41; 2,51] 0,581
Diabetes bei Baseline					
N'	1287	1262			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	212 (16,47)	203 (16,09)	0,97 [0,78; 1,22] 0,812	1,02 [0,86; 1,22] 0,791	0,39 [-2,48; 3,25] 0,791

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	169 (13,13)	195 (15,45)	0,86 [0,66; 1,12] 0,267 *	0,85 [0,70; 1,03] 0,095	-2,32 [-5,04; 0,40] 0,094
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,034		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,129		
Studienende**					
N'	4073	4085			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2659	2679			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	712 (26,78)	888 (33,15)	0,73 [0,65; 0,82] < 0,001	0,81 [0,74; 0,88] < 0,001	-6,37 [-8,82; -3,92] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	374 (14,07)	320 (11,94)	1,33 [1,10; 1,60] 0,003 *	1,18 [1,02; 1,35] 0,021	2,12 [0,32; 3,92] 0,021
Diabetes bei Baseline					
N'	1414	1406			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	504 (35,64)	509 (36,20)	0,96 [0,82; 1,12] 0,581	0,98 [0,89; 1,09] 0,757	-0,56 [-4,10; 2,98] 0,757
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	161 (11,39)	163 (11,59)	1,06 [0,81; 1,38] 0,710 *	0,98 [0,80; 1,21] 0,863	-0,21 [-2,56; 2,15] 0,863
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,007		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,161		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-13-3

In der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ebenfalls ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline ausgegangen.

In der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zum Studienende ergibt sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch

signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-277: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4146			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2697	2722			
Keine Probleme - n (%)	1548 (57,40)	1565 (57,49)			
Geringe Probleme - n (%)	1108 (41,08)	1110 (40,78)			
Starke Probleme - n (%)	41 (1,52)	47 (1,73)			
Diabetes bei Baseline					
N'	1433	1424			
Keine Probleme - n (%)	762 (53,18)	770 (54,07)			
Geringe Probleme - n (%)	630 (43,96)	623 (43,75)			
Starke Probleme - n (%)	41 (2,86)	31 (2,18)			
Monat 8					
N'	3759	3703			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2473	2442			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	333 (13,47)	403 (16,50)	0,77 [0,65; 0,91] 0,002	0,82 [0,71; 0,93] 0,003	-3,04 [-5,03; -1,04] 0,003
Diabetes bei Baseline					
N'	1286	1261			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	226 (17,57)	224 (17,76)	1,01 [0,81; 1,26] 0,926	0,99 [0,84; 1,17] 0,900	-0,19 [-3,15; 2,77] 0,900
Interaktion					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,048		
Studienende*					
N'	4073	4085			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2659	2679			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	729 (27,42)	870 (32,47)	0,78 [0,69; 0,88] < 0,001	0,84 [0,78; 0,92] < 0,001	-5,06 [-7,51; -2,61] < 0,001
Diabetes bei Baseline					
N'	1414	1406			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	513 (36,28)	509 (36,20)	1,01 [0,86; 1,18] 0,902	1,00** [0,91; 1,11] 0,966	0,08 [-3,47; 3,63] 0,966
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,010		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

**Nicht gerundetes RR > 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-13-4

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zu Monat 8 zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungsef-

fekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Studienende zeigt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung der EQ-5D Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden ebenfalls ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-278: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2696	2723			
Keine Probleme - n (%)	1840 (68,25)	1853 (68,05)			
Geringe Probleme - n (%)	802 (29,75)	831 (30,52)			
Starke Probleme - n (%)	54 (2,00)	39 (1,43)			
Diabetes bei Baseline					
N'	1433	1425			
Keine Probleme - n (%)	967 (67,48)	931 (65,33)			
Geringe Probleme - n (%)	437 (30,50)	464 (32,56)			
Starke Probleme - n (%)	29 (2,02)	30 (2,11)			
Studienende*					
N'	4073	4085			
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2659	2679			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	728 (27,38)	880 (32,85)	0,77 [0,68; 0,87] < 0,001	0,83 [0,77; 0,90] < 0,001	-5,47 [-7,93; -3,01] < 0,001

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Diabetes bei Baseline					
N'	1414	1406			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	481 (34,02)	492 (34,99)	0,94 [0,81; 1,10] 0,468	0,97 [0,88; 1,08] 0,586	-0,98 [-4,48; 2,53] 0,586
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,042		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-13-5

Bei Betrachtung der Verschlechterung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-279: Ergebnisse zur VAS für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3740	3684		
Kein Diabetes bei Baseline				
N'	2461	2424		
Baseline Mittelwert (SE)	69,38 (0,40)	68,27 (0,41)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	3,67 (0,33)	3,31 (0,34)	0,36 [-0,52; 1,24]	0,420
Diabetes bei Baseline				
N'	1279	1260		
Baseline Mittelwert (SE)	66,62 (0,54)	65,64 (0,55)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	2,64 (0,45)	1,08 (0,45)	1,56 [0,34; 2,78]	0,012
Studienende*				
N'	4062	4076		
Kein Diabetes bei Baseline				
N'	2650	2670		
Baseline Mittelwert (SE)	69,08 (0,38)	67,94 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-6,52 (0,64)	-10,08 (0,64)	3,56 [1,89; 5,23]	< 0,001
Diabetes bei Baseline				
N'	1412	1406		
Baseline Mittelwert (SE)	66,44 (0,52)	65,42 (0,52)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,32 (0,84)	-12,95 (0,84)	0,63 [-1,66; 2,92]	0,591
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Monat 8)				0,117
p-Wert Interaktionstest (Studienende)				0,043

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-13-6

Bei Betrachtung der Veränderung in der VAS zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung der Veränderung in der VAS zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit Diabetes ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-280: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1195	1217			
Keine Probleme - n (%)	786 (65,77)	771 (63,35)			
Geringe Probleme - n (%)	408 (34,14)	446 (36,65)			
Starke Probleme - n (%)	1 (0,08)	0 (0,00)			
Hypertonie bei Baseline					
N'	2935	2932			
Keine Probleme - n (%)	1568 (53,42)	1564 (53,34)			
Geringe Probleme - n (%)	1361 (46,37)	1356 (46,25)			
Starke Probleme - n (%)	6 (0,20)	12 (0,41)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1099	1083			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	108 (9,83)	141 (13,02)	0,65 [0,50; 0,86] 0,003	0,75 [0,60; 0,96] 0,020	-3,19 [-5,86; -0,53] 0,019
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	144 (13,10)	135 (12,47)	1,33 [0,97; 1,84] 0,082 *	1,05 [0,84; 1,31] 0,656	0,64 [-2,16; 3,44] 0,656
Hypertonie bei Baseline					
N'	2662	2622			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	332 (12,47)	323 (12,32)	1,00 [0,84; 1,19] 0,978	1,01 [0,88; 1,17] 0,866	0,15 [-1,62; 1,93] 0,866
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	319 (11,98)	296 (11,29)	1,05 [0,87; 1,27] 0,639 *	1,06 [0,91; 1,23] 0,431	0,69 [-1,03; 2,42] 0,431
Interaktion					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,011		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,189		
Studienende**					
N'	4073	4085			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1183	1198			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	316 (26,71)	387 (32,30)	0,74 [0,62; 0,89] 0,001	0,83 [0,73; 0,94] 0,003	-5,59 [-9,25; -1,94] 0,003
Hypertonie bei Baseline					
N'	2890	2887			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	855 (29,58)	936 (32,42)	0,87 [0,78; 0,98] 0,019	0,91 [0,84; 0,99] 0,020	-2,84 [-5,22; -0,45] 0,020
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,135		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-15-1

In der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Hypertonie ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696

im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Hypertonie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Für die Verbesserung in der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Bei Betrachtung der Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Beweglichkeit / Mobilität zum Studienende zeigt sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-281: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1196	1216			
Keine Probleme - n (%)	1067 (89,21)	1065 (87,58)			
Geringe Probleme - n (%)	126 (10,54)	149 (12,25)			
Starke Probleme - n (%)	3 (0,25)	2 (0,16)			
Hypertonie bei Baseline					
N'	2935	2931			
Keine Probleme - n (%)	2433 (82,90)	2364 (80,66)			
Geringe Probleme - n (%)	488 (16,63)	554 (18,90)			
Starke Probleme - n (%)	14 (0,48)	13 (0,44)			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4073	4085			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1183	1198			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	268 (22,65)	342 (28,55)	0,73 [0,61; 0,88] < 0,001	0,79 [0,69; 0,91] 0,001	-5,89 [-9,39; -2,40] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2890	2887			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	814 (28,17)	857 (29,68)	0,93 [0,83; 1,04] 0,217	0,95 [0,88; 1,03] 0,203	-1,52 [-3,86; 0,82] 0,203
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,028		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-15-2

Bei Betrachtung der Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zum Studienende zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Hypertonie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Hypertonie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-282: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1196	1216			
Keine Probleme - n (%)	763 (63,80)	777 (63,90)			
Geringe Probleme - n (%)	412 (34,45)	413 (33,96)			
Starke Probleme - n (%)	21 (1,76)	26 (2,14)			
Hypertonie bei Baseline					
N'	2934	2931			
Keine Probleme - n (%)	1679 (57,23)	1616 (55,13)			
Geringe Probleme - n (%)	1178 (40,15)	1235 (42,14)			
Starke Probleme - n (%)	77 (2,62)	80 (2,73)			
Studienende*					
N'	4073	4085			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1183	1198			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	318 (26,88)	405 (33,81)	0,71 [0,59; 0,85] < 0,001	0,80 [0,70; 0,90] < 0,001	-6,93 [-10,61; -3,24] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2890	2887			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	898 (31,07)	992 (34,36)	0,85 [0,76; 0,95] 0,004	0,90 [0,84; 0,97] 0,008	-3,29 [-5,71; -0,87] 0,008
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,087		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-15-3

Bei der Betrachtung der Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-283: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1194	1217			
Keine Probleme - n (%)	873 (73,12)	875 (71,90)			
Geringe Probleme - n (%)	295 (24,71)	326 (26,79)			
Starke Probleme - n (%)	26 (2,18)	16 (1,31)			
Hypertonie bei Baseline					
N'	2935	2931			
Keine Probleme - n (%)	1934 (65,89)	1909 (65,13)			
Geringe Probleme - n (%)	944 (32,16)	969 (33,06)			
Starke Probleme - n (%)	57 (1,94)	53 (1,81)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1097	1082			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	122 (11,12)	135 (12,48)	0,85 [0,59; 1,21] 0,382 *	0,89 [0,71; 1,12] 0,327	-1,36 [-4,06; 1,35] 0,327
Hypertonie bei Baseline					
N'	2662	2622			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	378 (14,20)	333 (12,70)	1,21 [1,00; 1,48] 0,053 *	1,12 [0,97; 1,28] 0,111	1,50 [-0,34; 3,34] 0,110
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,074		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-15-5

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-284: Ergebnisse zum EQ-5D Utility Index für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende *				
N'	4073	4085		
Keine Hypertonie bei Baseline				
N'	1183	1198		
Baseline Mittelwert (SE)	0,896 (0,004)	0,894 (0,004)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,003 (0,005)	-0,018 (0,005)	0,021 [0,008; 0,035]	0,002
Hypertonie bei Baseline				
N'	2890	2887		
Baseline Mittelwert (SE)	0,860 (0,003)	0,859 (0,003)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,016 (0,003)	-0,022 (0,003)	0,006 [-0,003; 0,015]	0,186
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest (Studienende)				0,065

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-15-7

Bei Betrachtung der Veränderung im EQ-5D Utility Index zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Hypertonie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Hypertonie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-285: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	907	932			
Keine Probleme - n (%)	761 (83,90)	763 (81,87)			
Geringe Probleme - n (%)	144 (15,88)	166 (17,81)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,22)	3 (0,32)			
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	3224	3215			
Keine Probleme - n (%)	2739 (84,96)	2666 (82,92)			
Geringe Probleme - n (%)	470 (14,58)	537 (16,70)			
Starke Probleme - n (%)	15 (0,47)	12 (0,37)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	828	844			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	73 (8,82)	67 (7,94)	1,14 [0,80; 1,61] 0,478	1,11 [0,81; 1,53] 0,517	0,88 [-1,78; 3,53] 0,517
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	72 (8,70)	65 (7,70)	1,64 [0,97; 2,80] 0,065 *	1,13 [0,82; 1,56] 0,459	0,99 [-1,64; 3,62] 0,459
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	2935	2860			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	219 (7,46)	255 (8,92)	0,80 [0,66; 0,96] 0,019	0,84 [0,70; 1,00] 0,044	-1,45 [-2,87; -0,04] 0,044
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	181 (6,17)	202 (7,06)	1,05 [0,80; 1,39] 0,758 *	0,87 [0,72; 1,06] 0,170	-0,90 [-2,18; 0,38] 0,170

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,081		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,125		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-16-2

Für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit dieser Vortherapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Für die Verbesserung der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest ebenfalls einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede der Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ausgegangen.

Tabelle 4-286: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	907	932			
Keine Probleme - n (%)	611 (67,36)	639 (68,56)			
Geringe Probleme - n (%)	278 (30,65)	277 (29,72)			
Starke Probleme - n (%)	18 (1,98)	16 (1,72)			
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	3222	3216			
Keine Probleme - n (%)	2196 (68,16)	2145 (66,70)			
Geringe Probleme - n (%)	961 (29,83)	1018 (31,65)			
Starke Probleme - n (%)	65 (2,02)	53 (1,65)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	828	843			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	99 (11,96)	143 (16,96)	0,67 [0,50; 0,88] 0,005	0,70 [0,56; 0,89] 0,004	-5,01 [-8,37; -1,64] 0,004
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	2931	2861			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	397 (13,54)	408 (14,26)	0,93 [0,80; 1,08] 0,348	0,95 [0,84; 1,08] 0,431	-0,72 [-2,50; 1,07] 0,431
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,042		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-16-5

Bei der Betrachtung der Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 zeigt sich für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ACE-Hemmer zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer derartigen Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-287: Ergebnisse zur Dimension Selbstfürsorge für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4131	4147			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	3217	3198			
Keine Probleme - n (%)	2733 (84,95)	2654 (82,99)			
Geringe Probleme - n (%)	469 (14,58)	531 (16,60)			
Starke Probleme - n (%)	15 (0,47)	13 (0,41)			
Vortherapie mit ARB					
N'	914	949			
Keine Probleme - n (%)	767 (83,92)	775 (81,66)			
Geringe Probleme - n (%)	145 (15,86)	172 (18,12)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,22)	2 (0,21)			
Monat 8					
N'	3763	3704			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	2930	2842			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	219 (7,47)	255 (8,97)	0,79 [0,66; 0,96] 0,017	0,83 [0,70; 0,99] 0,039	-1,50 [-2,92; -0,08] 0,038
Vortherapie mit ARB					
N'	833	862			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	73 (8,76)	67 (7,77)	1,15 [0,81; 1,63] 0,443	1,13 [0,82; 1,55] 0,459	0,99 [-1,63; 3,61] 0,459
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,070		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin					
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*					
Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-17-2					

Für eine Vortherapie mit einem ARB ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Selbstfürsorge zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne ARB-Vortherapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit dieser Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ausgegangen kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-288: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	3215	3199			
Keine Probleme - n (%)	2189 (68,09)	2130 (66,58)			
Geringe Probleme - n (%)	962 (29,92)	1016 (31,76)			
Starke Probleme - n (%)	64 (1,99)	53 (1,66)			
Vortherapie mit ARB					
N'	914	949			
Keine Probleme - n (%)	618 (67,61)	654 (68,91)			
Geringe Probleme - n (%)	277 (30,31)	279 (29,40)			
Starke Probleme - n (%)	19 (2,08)	16 (1,69)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	2926	2843			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	394 (13,47)	404 (14,21)	0,93 [0,79; 1,08] 0,328	0,95 [0,83; 1,08] 0,413	-0,74 [-2,53; 1,04] 0,413
Vortherapie mit ARB					
N'	833	861			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	102 (12,24)	147 (17,07)	0,68 [0,51; 0,90] 0,007	0,72 [0,57; 0,91] 0,005	-4,83 [-8,19; -1,47] 0,005
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,057		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin					
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) bid: bis in die (zweimal täglich) FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)					
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*					
Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-17-5					

Bei der Betrachtung der Verschlechterung in der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer ARB Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne ARB Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-289: Ergebnisse zur Dimension Beweglichkeit / Mobilität für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4149			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1887	1785			
Keine Probleme - n (%)	1089 (57,71)	1034 (57,93)			
Geringe Probleme - n (%)	793 (42,02)	747 (41,85)			
Starke Probleme - n (%)	5 (0,26)	4 (0,22)			
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2243	2364			
Keine Probleme - n (%)	1265 (56,40)	1301 (55,03)			
Geringe Probleme - n (%)	976 (43,51)	1055 (44,63)			
Starke Probleme - n (%)	2 (0,09)	8 (0,34)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1724	1598			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	222 (12,88)	172 (10,76)	1,33 [1,04; 1,71] 0,025*	1,20 [0,99; 1,44] 0,060	2,11 [-0,08; 4,31] 0,059
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2037	2107			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	241 (11,83)	259 (12,29)	0,98 [0,79; 1,22] 0,908*	0,96 [0,82; 1,13] 0,649	-0,46 [-2,44; 1,52] 0,649
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,067		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-18-1

Für die Verbesserung der Dimension Beweglichkeit / Mobilität zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-290: Ergebnisse zur Dimension Alltägliche Tätigkeiten für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4147			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1887	1783			
Keine Probleme - n (%)	1151 (61,00)	1051 (58,95)			
Geringe Probleme - n (%)	698 (36,99)	699 (39,20)			
Starke Probleme - n (%)	38 (2,01)	33 (1,85)			
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2243	2364			
Keine Probleme - n (%)	1291 (57,56)	1342 (56,77)			
Geringe Probleme - n (%)	892 (39,77)	949 (40,14)			
Starke Probleme - n (%)	60 (2,67)	73 (3,09)			
Monat 8					
N'	3761	3705			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1724	1598			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	242 (14,04)	215 (13,45)	1,17 [0,93; 1,49] 0,192*	1,04 [0,88; 1,24] 0,626	0,58 [-1,76; 2,93] 0,626
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2037	2107			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	288 (14,14)	323 (15,33)	0,91 [0,74; 1,12] 0,392*	0,92 [0,80; 1,07] 0,280	-1,19 [-3,35; 0,97] 0,279
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,109		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende**					
N'	4073	4085			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1865	1749			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	248 (13,30)	188 (10,75)	1,47 [1,16; 1,86] 0,001*	1,24 [1,04; 1,48] 0,019	2,55 [0,43; 4,67] 0,018
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2208	2336			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	287 (13,00)	295 (12,63)	1,07 [0,88; 1,31] 0,521*	1,03 [0,88; 1,20] 0,709	0,37 [-1,57; 2,31] 0,709
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,045		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-18-3

Bei Betrachtung der Verbesserung in der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zum Studienende zeigt sich für eine MRA-Therapie bei Baseline ein statistischer Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne MRA-Therapie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer MRA-Therapie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enal-

april feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Für die Verbesserung in der EQ-5D Dimension Alltägliche Tätigkeiten zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-291: Ergebnisse zur Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4130	4146			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1888	1783			
Keine Probleme - n (%)	1064 (56,36)	1003 (56,25)			
Geringe Probleme - n (%)	785 (41,58)	748 (41,95)			
Starke Probleme - n (%)	39 (2,07)	32 (1,79)			
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2242	2363			
Keine Probleme - n (%)	1246 (55,58)	1332 (56,37)			
Geringe Probleme - n (%)	953 (42,51)	985 (41,68)			
Starke Probleme - n (%)	43 (1,92)	46 (1,95)			
Studienende**					
N'	4073	4085			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1865	1749			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	567 (30,40)	615 (35,16)	0,80 [0,69; 0,92] 0,002*	0,86 [0,79; 0,95] 0,002	-4,76 [-7,82; -1,70] 0,002

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2208	2336			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	675 (30,57)	764 (32,71)	0,91 [0,80; 1,03] 0,139*	0,93 [0,86; 1,02] 0,122	-2,13 [-4,84; 0,57] 0,122
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,183		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme)*, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-18-5

Bei Betrachtung der Dimension Schmerzen / körperliche Beschwerden zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine MRA-Therapie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer MRA-Therapie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-292: Ergebnisse zur Dimension Angst / Niedergeschlagenheit für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Baseline					
N'	4129	4148			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1887	1784			
Keine Probleme - n (%)	1287 (68,20)	1226 (68,72)			
Geringe Probleme - n (%)	559 (29,62)	532 (29,82)			
Starke Probleme - n (%)	41 (2,17)	26 (1,46)			
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2242	2364			
Keine Probleme - n (%)	1520 (67,80)	1558 (65,91)			
Geringe Probleme - n (%)	680 (30,33)	763 (32,28)			
Starke Probleme - n (%)	42 (1,87)	43 (1,82)			
Monat 8					
N'	3759	3704			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1723	1598			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	238 (13,81)	182 (11,39)	1,25 [0,96; 1,63] 0,093*	1,21 [1,01; 1,45] 0,036	2,42 [0,17; 4,68] 0,035
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2036	2106			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	262 (12,87)	286 (13,58)	1,00 [0,80; 1,26] 1,000*	0,95 [0,81; 1,11] 0,499	-0,71 [-2,77; 1,35] 0,499
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,197		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende**					
N'	4073	4085			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1865	1749			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	224 (12,01)	169 (9,66)	1,31 [1,01; 1,69] 0,042*	1,24 [1,03; 1,50] 0,024	2,35 [0,32; 4,37] 0,023
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2208	2336			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	215 (9,74)	284 (12,16)	0,79 [0,63; 0,99] 0,037*	0,80 [0,68; 0,95] 0,009	-2,42 [-4,23; -0,61] 0,009
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,003		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score* (keine Probleme vs. geringe/starke Probleme), *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe.*
* Gekennzeichnete p-Werte: Modellierung eines exakten logistischen Regressionsmodells aufgrund von Konvergenzproblemen
** Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (29), Tabelle A-9-18-5

Für eine MRA-Therapie bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne MRA-Therapie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer MRA-Therapie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Für eine MRA-Therapie bei Baseline ergibt sich bei Betrachtung der Verbesserung in der EQ-5D Dimension Angst / Niedergeschlagenheit zum Studienende ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril für Patienten ohne MRA-Therapie. Im Gegensatz dazu lässt sich für Patienten mit MRA-Therapie bei Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit von Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte möglich.

4.3.1.3.2.13 PGA – RCT

Tabelle 4-293: Ergebnisse für den Endpunkt PGA - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,879	-	0,723	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,822	-	0,920	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,987	-	0,466	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,477	-	0,151	Hinweis
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,922	-	0,467	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,469	-	0,588	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,584	-	0,480	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,798	-	0,748	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,314	-	0,064	Hinweis
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,375	-	0,999	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,080	Hinweis	0,900	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,852	-	0,424	-
eGFR bei Baseline (<60 ml/min/1,73m ², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,108	Hinweis	0,215	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,778	-	0,315	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,906	-	0,093	Hinweis
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,809	-	0,240	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,150	Hinweis	0,362	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,174	Hinweis	0,401	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,069	Hinweis	0,065	Hinweis

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association				
$p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Baseline Score, Subgruppe, geografische Region* und *Interaktion Behandlung*Subgruppe*				
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert				
Quelle: Studie PARADIGM-HF (30)				
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Es ergeben sich keine statistischen Belege für eine Interaktion. Hinweise auf eine Interaktion finden sich in den Subgruppen ethnische Gruppe (Studienende), systolischer Blutdruck bei Baseline (Studienende), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (Monat 8), eGFR bei Baseline (Monat 8), Diabetes bei Baseline (Studienende), Vortherapie mit ACE-Hemmer (Monat 8), Vortherapie mit ARB (Monat 8), sowie MRA-Therapie bei Baseline (Monat 8).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis auf eine Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt (Monat 8 und Studienende).

Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Tabelle 4-294: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	4154	4176		
Kaukasisch				
N'	2741	2760		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,28 (0,07)	0,15 (0,07)	0,13 [0,03; 0,24]	0,014
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	344 (12,55)	294 (10,65)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	394 (14,37)	373 (13,51)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	474 (17,29)	475 (17,21)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	853 (31,12)	873 (31,63)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	139 (5,07)	143 (5,18)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	46 (1,68)	51 (1,85)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	491 (17,91)	551 (19,96)		
Schwarz				
N'	210	211		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,91 (0,15)	0,92 (0,15)	-0,01 [-0,39; 0,37]	0,956
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	76 (36,19)	78 (36,97)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	46 (21,90)	47 (22,27)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	20 (9,52)	21 (9,95)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	24 (11,43)	20 (9,48)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	5 (2,38)	2 (0,95)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	1 (0,48)	0 (0,00)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	38 (18,10)	43 (20,38)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Asiatisch				
N'	753	744		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,51 (0,22)	0,32 (0,22)	0,19 [-0,01; 0,40]	0,059
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	227 (30,15)	208 (27,96)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	159 (21,12)	162 (21,77)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	104 (13,81)	93 (12,50)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	119 (15,80)	103 (13,84)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	7 (0,93)	11 (1,48)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	5 (0,66)	8 (1,08)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	132 (17,53)	159 (21,37)		
Andere				
N'	450	461		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,60 (0,12)	0,17 (0,12)	0,43 [0,17; 0,69]	0,001
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	144 (32,00)	128 (27,77)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	117 (26,00)	98 (21,26)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	60 (13,33)	57 (12,36)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	33 (7,33)	49 (10,63)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	8 (1,78)	11 (2,39)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	3 (0,67)	1 (0,22)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	85 (18,89)	117 (25,38)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Studienende				0,151

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-19-1

Für die ethnische Gruppe ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im PGA zum Studienende ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten der Gruppen Kaukasisch oder Andere ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit asiatischer Ethnizität und schwarze Patienten lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-295: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	4154	4176		
Blutdruck ≤ 120 mmHg				
N'	2279	2273		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,42 (0,05)	0,18 (0,05)	0,24 [0,13; 0,36]	< 0,001
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	484 (21,24)	420 (18,48)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	408 (17,90)	355 (15,62)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	343 (15,05)	331 (14,56)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	520 (22,82)	549 (24,15)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	75 (3,29)	93 (4,09)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	32 (1,40)	34 (1,50)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	417 (18,30)	491 (21,60)		
Blutdruck > 120 mmHg				
N'	1875	1903		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,40 (0,05)	0,32 (0,05)	0,08 [-0,05; 0,21]	0,225
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	307 (16,37)	288 (15,13)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	308 (16,43)	325 (17,08)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	315 (16,80)	315 (16,55)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	509 (27,15)	496 (26,06)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	84 (4,48)	74 (3,89)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	23 (1,23)	26 (1,37)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	329 (17,55)	379 (19,92)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Studienende				0,064

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-7-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im PGA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem Blutdruck ≤ 120 mmHg ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem Blutdruck > 120 mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-296: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3909	3884		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	1476	1436		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,07 (0,03)	1,08 (0,03)	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,812
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	248 (16,80)	265 (18,45)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	309 (20,93)	300 (20,89)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	334 (22,63)	306 (21,31)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	498 (33,74)	473 (32,94)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	55 (3,73)	64 (4,46)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	27 (1,83)	18 (1,25)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	5 (0,34)	10 (0,70)		
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	2433	2448		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,23 (0,03)	1,14 (0,03)	0,09 [0,02; 0,16]	0,011
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	469 (19,28)	412 (16,83)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	503 (20,67)	509 (20,79)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	597 (24,54)	589 (24,06)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	717 (29,47)	752 (30,72)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	100 (4,11)	115 (4,70)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	33 (1,36)	51 (2,08)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	14 (0,58)	20 (0,82)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Monat 8				0,080

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-11-1

Für das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im PGA zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer vorangegangenen Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten ohne eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Tabelle 4-297: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3909	3884		
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²				
N'	1421	1375		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,08 (0,03)	1,08 (0,03)	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,874
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	227 (15,97)	219 (15,93)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	261 (18,37)	279 (20,29)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	325 (22,87)	313 (22,76)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	504 (35,47)	444 (32,29)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	70 (4,93)	77 (5,60)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	27 (1,90)	30 (2,18)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	7 (0,49)	13 (0,95)		
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²				
N'	2488	2509		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,23 (0,03)	1,15 (0,03)	0,08 [0,02; 0,15]	0,013
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	490 (19,69)	458 (18,25)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	551 (22,15)	530 (21,12)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	606 (24,36)	582 (23,20)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	711 (28,58)	781 (31,13)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	85 (3,42)	102 (4,07)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	33 (1,33)	39 (1,55)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	12 (0,48)	17 (0,68)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Monat 8				0,108

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-6-1

Für die eGFR bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im PGA zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-298: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	4154	4176		
Kein Diabetes bei Baseline				
N'	2719	2730		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,51 (0,04)	0,29 (0,04)	0,22 [0,11; 0,33]	< 0,001
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	568 (20,89)	488 (17,88)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	463 (17,03)	438 (16,04)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	444 (16,33)	417 (15,27)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	674 (24,79)	700 (25,64)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	98 (3,60)	113 (4,14)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	44 (1,62)	37 (1,36)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	428 (15,74)	537 (19,67)		
Diabetes bei Baseline				
N'	1435	1446		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,23 (0,06)	0,17 (0,06)	0,07 [-0,08; 0,21]	0,371
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	223 (15,54)	220 (15,21)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	253 (17,63)	242 (16,74)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	214 (14,91)	229 (15,84)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	355 (24,74)	345 (23,86)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	61 (4,25)	54 (3,73)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	11 (0,77)	23 (1,59)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	318 (22,16)	333 (23,03)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Studienende				0,093

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-13-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im PGA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Diabetes ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-299: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3909	3884		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	861	881		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,23 (0,04)	1,11 (0,04)	0,12 [0,01; 0,24]	0,032
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	209 (24,27)	171 (19,41)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	201 (23,34)	217 (24,63)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	181 (21,02)	190 (21,57)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	225 (26,13)	242 (27,47)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	29 (3,37)	39 (4,43)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	13 (1,51)	16 (1,82)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	3 (0,35)	6 (0,68)		
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	3048	3003		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,15 (0,03)	1,12 (0,03)	0,03 [-0,03; 0,09]	0,340
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	508 (16,67)	506 (16,85)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	611 (20,05)	592 (19,71)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	750 (24,61)	705 (23,48)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	990 (32,48)	983 (32,73)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	126 (4,13)	140 (4,66)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	47 (1,54)	53 (1,76)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	16 (0,52)	24 (0,80)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Monat 8				0,150

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-16-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im PGA zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-300: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3909	3884		
Keine Vortherapie mit ARB				
N'	3042	2987		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,15 (0,03)	1,12 (0,03)	0,03 [-0,03; 0,09]	0,323
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	509 (16,73)	503 (16,84)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	609 (20,02)	591 (19,79)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	747 (24,56)	699 (23,40)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	988 (32,48)	978 (32,74)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	126 (4,14)	139 (4,65)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	47 (1,55)	53 (1,77)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	16 (0,53)	24 (0,80)		
Vortherapie mit ARB				
N'	867	897		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,23 (0,04)	1,11 (0,04)	0,12 [0,01; 0,23]	0,038
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	208 (23,99)	174 (19,40)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	203 (23,41)	218 (24,30)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	184 (21,22)	196 (21,85)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	227 (26,18)	247 (27,54)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	29 (3,34)	40 (4,46)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	13 (1,50)	16 (1,78)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	3 (0,35)	6 (0,67)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Monat 8				0,174

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-17-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im PGA zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-301: Ergebnisse für den Endpunkt PGA für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3909	3884		
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
N'	1793	1675		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,18 (0,03)	1,07 (0,03)	0,11 [0,03; 0,19]	0,009
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	322 (17,96)	257 (15,34)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	356 (19,85)	338 (20,18)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	429 (23,93)	378 (22,57)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	583 (32,52)	576 (34,39)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	65 (3,63)	86 (5,13)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	29 (1,62)	30 (1,79)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	9 (0,50)	10 (0,60)		
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	2116	2209		
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,17 (0,03)	1,16 (0,03)	0,01 [-0,06; 0,08]	0,850
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	395 (18,67)	420 (19,01)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	456 (21,55)	471 (21,32)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	502 (23,72)	517 (23,40)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	632 (29,87)	649 (29,38)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	90 (4,25)	93 (4,21)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	31 (1,47)	39 (1,77)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	10 (0,47)	20 (0,91)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Monat 8				0,069
Studienende*				
N'	4154	4176		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
N'	1899	1794		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,37 (0,05)	0,11 (0,05)	0,26 [0,13; 0,39]	<0,001
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	333 (17,54)	258 (14,38)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	336 (17,69)	276 (15,38)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	274 (14,43)	257 (14,33)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	512 (26,96)	496 (27,65)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	79 (4,16)	80 (4,46)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	24 (1,26)	37 (2,06)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	341 (17,96)	390 (21,74)		
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	2255	2382		
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,45 (0,05)	0,35 (0,05)	0,10 [-0,02; 0,21]	0,089
Anzahl Patienten				
mit deutlicher Verbesserung (3) - n (%)	458 (20,31)	450 (18,89)		
mit moderater Verbesserung (2) - n (%)	380 (16,85)	404 (16,96)		
mit geringer Verbesserung (1) - n (%)	384 (17,03)	389 (16,33)		
ohne Veränderung (0) - n (%)	517 (22,93)	549 (23,05)		
mit geringer Verschlechterung (-1) - n (%)	80 (3,55)	87 (3,65)		
mit moderater Verschlechterung (-2) - n (%)	31 (1,37)	23 (0,97)		
mit deutlicher Verschlechterung (-3) - n (%)	405 (17,96)	480 (20,15)		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest - Studienende				0,065

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-18-1

Bei Betrachtung der Veränderung im PGA zu Monat 8 sowie zum Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Vortherapie ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

4.3.1.3.2.14 KCCQ – RCT

Tabelle 4-302: Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Symptomfrequenz	0,847	-	0,460	-
Symptomlast	0,811	-	0,474	-
Symptomstabilität	0,885	-	0,366	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,685	-	0,624	-
Selbstwirksamkeit	0,306	-	0,937	-
Lebensqualität	0,685	-	0,697	-
Soziale Beeinträchtigung	0,816	-	0,569	-
CSS	0,825	-	0,538	-
OSS	0,752	-	0,555	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,598	-	0,295	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,738	-	0,476	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,429	-	0,537	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,432	-	0,706	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Symptomfrequenz	0,679	-	0,818	-
Symptomlast	0,505	-	0,958	-
Symptomstabilität	0,231	-	0,319	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,851	-	0,883	-
Selbstwirksamkeit	0,513	-	0,921	-
Lebensqualität	0,238	-	0,561	-
Soziale Beeinträchtigung	0,675	-	0,367	-
CSS	0,849	-	0,939	-
OSS	0,735	-	0,744	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,546	-	0,471	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,106	Hinweis	0,949	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,936	-	0,630	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,389	-	0,735	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Symptomfrequenz	0,453	-	0,744	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Symptomlast	0,213	-	0,357	-
Symptomstabilität	0,256	-	0,423	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,859	-	0,753	-
Selbstwirksamkeit	0,312	-	0,902	-
Lebensqualität	0,342	-	0,600	-
Soziale Beeinträchtigung	0,199	Hinweis	0,372	-
CSS	0,472	-	0,695	-
OSS	0,281	-	0,565	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,724	-	0,902	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,162	Hinweis	0,164	Hinweis
OSS – Relevante Verschlechterung	0,194	Hinweis	0,185	Hinweis
OSS – Relevante Verbesserung	0,054	Hinweis	0,303	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Symptomfrequenz	0,824	-	0,861	-
Symptomlast	0,813	-	0,944	-
Symptomstabilität	0,142	Hinweis	0,814	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,536	-	0,796	-
Selbstwirksamkeit	0,094	Hinweis	0,774	-
Lebensqualität	0,542	-	0,967	-
Soziale Beeinträchtigung	0,621	-	0,799	-
CSS	0,685	-	0,908	-
OSS	0,763	-	0,908	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,815	-	0,306	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,918	-	0,535	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,876	-	0,617	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,375	-	0,677	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Symptomfrequenz	0,722	-	0,988	-
Symptomlast	0,984	-	0,914	-
Symptomstabilität	0,385	-	0,878	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,997	-	0,966	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Selbstwirksamkeit	0,577	-	0,288	-
Lebensqualität	0,335	-	0,946	-
Soziale Beeinträchtigung	0,907	-	0,835	-
CSS	0,981	-	0,979	-
OSS	0,862	-	0,956	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,976	-	0,813	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,689	-	0,604	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,718	-	0,593	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,273	-	0,182	Hinweis
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Symptomfrequenz	0,267	-	0,426	-
Symptomlast	0,642	-	0,558	-
Symptomstabilität	0,610	-	0,741	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,695	-	0,489	-
Selbstwirksamkeit	0,851	-	0,584	-
Lebensqualität	0,689	-	0,283	-
Soziale Beeinträchtigung	0,867	-	0,740	-
CSS	0,490	-	0,587	-
OSS	0,509	-	0,503	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,937	-	0,756	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,914	-	0,591	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,218	-	0,257	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,325	-	0,757	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Symptomfrequenz	0,189	Hinweis	0,987	-
Symptomlast	0,446	-	0,480	-
Symptomstabilität	0,536	-	0,858	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,513	-	0,745	-
Selbstwirksamkeit	0,451	-	0,851	-
Lebensqualität	0,250	-	0,991	-
Soziale Beeinträchtigung	0,591	-	0,895	-
CSS	0,316	-	0,723	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
OSS	0,267	-	0,817	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,494	-	0,885	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,230	-	0,147	Hinweis
OSS – Relevante Verschlechterung	0,563	-	0,155	Hinweis
OSS – Relevante Verbesserung	0,047	Beleg	0,499	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Symptomfrequenz	0,996	-	0,897	-
Symptomlast	0,991	-	0,708	-
Symptomstabilität	0,955	-	0,589	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,568	-	0,976	-
Selbstwirksamkeit	0,684	-	0,487	-
Lebensqualität	0,150	Hinweis	0,902	-
Soziale Beeinträchtigung	0,676	-	0,383	-
CSS	0,661	-	0,847	-
OSS	0,313	-	0,844	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,881	-	0,308	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,113	Hinweis	0,638	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,586	-	0,292	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,407	-	0,551	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Symptomfrequenz	0,206	-	0,513	-
Symptomlast	0,287	-	0,519	-
Symptomstabilität	0,484	-	0,399	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,787	-	0,660	-
Selbstwirksamkeit	0,365	-	0,344	-
Lebensqualität	0,808	-	0,346	-
Soziale Beeinträchtigung	0,500	-	0,422	-
CSS	0,421	-	0,491	-
OSS	0,621	-	0,439	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,554	-	0,196	Hinweis
CSS – Relevante Verbesserung	0,959	-	0,600	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
OSS – Relevante Verschlechterung	0,524	-	0,613	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,688	-	0,913	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)		.		.
Symptomfrequenz	0,081	Hinweis	0,511	-
Symptomlast	0,129	Hinweis	0,842	-
Symptomstabilität	0,001	Beleg	0,766	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,225	-	0,182	Hinweis
Selbstwirksamkeit	0,575	-	0,343	-
Lebensqualität	0,682	-	0,419	-
Soziale Beeinträchtigung	0,505	-	0,325	-
CSS	0,133	Hinweis	0,310	-
OSS	0,244	-	0,313	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,319	-	0,835	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,479	-	0,332	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,605	-	0,988	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,684	-	0,181	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Symptomfrequenz	0,355	-	0,494	-
Symptomlast	0,404	-	0,421	-
Symptomstabilität	0,957	-	0,879	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,290	-	0,879	-
Selbstwirksamkeit	0,392	-	0,678	-
Lebensqualität	0,469	-	0,591	-
Soziale Beeinträchtigung	0,198	Hinweis	0,722	-
CSS	0,238	-	0,620	-
OSS	0,189	Hinweis	0,976	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,312	-	0,510	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,072	Hinweis	0,581	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,386	-	0,656	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,423	-	0,194	Hinweis
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Symptomfrequenz	0,713	-	0,356	-
Symptomlast	0,382	-	0,315	-
Symptomstabilität	0,349	-	0,639	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,370	-	0,455	-
Selbstwirksamkeit	0,914	-	0,257	-
Lebensqualität	0,605	-	0,601	-
Soziale Beeinträchtigung	0,513	-	0,095	Hinweis
CSS	0,445	-	0,380	-
OSS	0,469	-	0,275	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,683	-	0,091	Hinweis
CSS – Relevante Verbesserung	0,719	-	0,043	Beleg
OSS – Relevante Verschlechterung	0,559	-	0,510	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,675	-	0,811	-
eGFR bei Baseline (<60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Symptomfrequenz	0,884	-	0,146	Hinweis
Symptomlast	0,544	-	0,271	-
Symptomstabilität	0,370	-	0,304	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,729	-	0,055	Hinweis
Selbstwirksamkeit	0,812	-	0,088	Hinweis
Lebensqualität	0,365	-	0,505	-
Soziale Beeinträchtigung	0,514	-	0,339	-
CSS	0,969	-	0,127	Hinweis
OSS	0,871	-	0,217	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,946	-	0,396	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,470	-	0,390	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,813	-	0,469	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,444	-	0,331	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Symptomfrequenz	0,926	-	0,850	-
Symptomlast	0,743	-	0,939	-
Symptomstabilität	0,816	-	0,798	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,509	-	0,782	-

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Selbstwirksamkeit	0,659	-	0,937	-
Lebensqualität	0,683	-	0,896	-
Soziale Beeinträchtigung	0,624	-	0,569	-
CSS	0,870	-	0,878	-
OSS	0,649	-	0,792	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,640	-	0,657	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,350	-	0,461	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,232	-	0,726	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,707	-	0,593	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Symptomfrequenz	0,650	-	0,017	Beleg
Symptomlast	0,561	-	0,032	Beleg
Symptomstabilität	0,876	-	0,014	Beleg
Körperliche Beeinträchtigung	0,401	-	0,044	Beleg
Selbstwirksamkeit	0,049	Beleg	0,009	Beleg
Lebensqualität	0,105	Hinweis	0,009	Beleg
Soziale Beeinträchtigung	0,597	-	0,013	Beleg
CSS	0,404	-	0,023	Beleg
OSS	0,294	-	0,012	Beleg
CSS – Relevante Verschlechterung	0,832	-	0,120	Hinweis
CSS – Relevante Verbesserung	0,568	-	0,168	Hinweis
OSS – Relevante Verschlechterung	0,785	-	0,209	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,229	-	0,159	Hinweis
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Symptomfrequenz	0,130	Hinweis	0,090	Hinweis
Symptomlast	0,083	Hinweis	0,124	Hinweis
Symptomstabilität	0,449	-	0,107	Hinweis
Körperliche Beeinträchtigung	0,306	-	0,053	Hinweis
Selbstwirksamkeit	0,146	Hinweis	0,161	Hinweis
Lebensqualität	0,128	Hinweis	0,038	Beleg
Soziale Beeinträchtigung	0,316	-	0,156	Hinweis
CSS	0,139	Hinweis	0,055	Hinweis
OSS	0,160	Hinweis	0,051	Hinweis

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
CSS – Relevante Verschlechterung	0,121	Hinweis	0,013	Beleg
CSS – Relevante Verbesserung	0,712	-	0,969	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,269	-	0,068	Hinweis
OSS – Relevante Verbesserung	0,954	-	0,222	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Symptomfrequenz	0,019	Beleg	0,234	-
Symptomlast	0,070	Hinweis	0,339	-
Symptomstabilität	0,275	-	0,944	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,108	Hinweis	0,117	Hinweis
Selbstwirksamkeit	0,104	Hinweis	0,068	Hinweis
Lebensqualität	0,114	Hinweis	0,121	Hinweis
Soziale Beeinträchtigung	0,249	-	0,055	Hinweis
CSS	0,051	Hinweis	0,135	Hinweis
OSS	0,083	Hinweis	0,114	Hinweis
CSS – Relevante Verschlechterung	0,049	Beleg	0,421	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,234	-	0,896	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,781	-	0,582	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,676	-	0,586	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Symptomfrequenz	0,008	Beleg	0,234	-
Symptomlast	0,048	Beleg	0,351	-
Symptomstabilität	0,280	-	0,999	-
Körperliche Beeinträchtigung	0,058	Hinweis	0,128	Hinweis
Selbstwirksamkeit	0,078	Hinweis	0,076	Hinweis
Lebensqualität	0,069	Hinweis	0,120	Hinweis
Soziale Beeinträchtigung	0,178	Hinweis	0,068	Hinweis
CSS	0,027	Beleg	0,137	Hinweis
OSS	0,048	Beleg	0,122	Hinweis
CSS – Relevante Verschlechterung	0,018	Beleg	0,477	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,202	-	0,691	-
OSS – Relevante Verschlechterung	0,657	-	0,458	-
OSS – Relevante Verbesserung	0,407	-	0,502	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Symptomfrequenz	0,938	-	0,347	-
Symptomlast	0,724	-	0,307	-
Symptomstabilität	0,960	-	0,142	Hinweis
Körperliche Beeinträchtigung	0,555	-	0,277	-
Selbstwirksamkeit	0,184	Hinweis	0,922	-
Lebensqualität	0,650	-	0,228	-
Soziale Beeinträchtigung	0,215	-	0,598	-
CSS	0,597	-	0,268	-
OSS	0,854	-	0,286	-
CSS – Relevante Verschlechterung	0,553	-	0,289	-
CSS – Relevante Verbesserung	0,895	-	0,086	Hinweis
OSS – Relevante Verschlechterung	0,675	-	0,134	Hinweis
OSS – Relevante Verbesserung	0,797	-	0,161	Hinweis

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
CSS: Clinical Summary Score
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score

$p < 0,05$: Beleg für Interaktion
$p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion
Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Baseline Score, Subgruppe, geografische Region und Interaktion Behandlung*Subgruppe

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28)

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Statistische Belege für eine Interaktion ergeben sich für die Subgruppenmerkmale Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %; OSS, Verbesserung, Monat 8), NT-proBNP-Spiegel bei Baseline (Symptomstabilität, Monat 8), Zeit seit Erstdiagnose (CSS, Verbesserung, Studienende), Diabetes bei Baseline (Selbstwirksamkeit zu beiden Zeitpunkten; Symptomfrequenz, Symptomlast, Symptomstabilität, körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, soziale Beeinträchtigung, CSS und OSS zum Studienende), Hypertonie bei Baseline (Lebensqualität und CSS Verschlechterung, jeweils zum Studienende), Vortherapie mit ACE-Hemmer (Symptomfrequenz und CSS Verschlechterung, jeweils zu Monat 8), sowie Vortherapie mit ARB (Symptomfrequenz, Symptomlast, CSS, OSS, CSS Verschlechterung, jeweils zu Monat 8).

Hinweise auf eine Interaktion finden sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre; CSS, Verbesserung, Monat 8), Geschlecht (Soziale Beeinträchtigung, Monat 8; CSS, Verbesserung, beide Zeitpunkte; OSS, Verschlechterung, beide Zeitpunkte; OSS, Verbesserung, Monat 8), ethnische Gruppe (Symptomstabilität, Monat 8; Selbstwirksamkeit, Monat 8), geografische Region (OSS, Verbesserung, Studienende), Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %; Symptomfrequenz, Monat 8; CSS, Verbesserung, Studienende; OSS, Verschlechterung, Studienende), Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %; Lebensqualität, Monat 8; CSS, Verbesserung, Monat 8), systolischer Blutdruck bei Baseline (CSS, Verschlechterung, Studienende), NT-proBNP-Spiegel bei Baseline (Symptomfrequenz, Monat 8; Symptomlast, Monat 8; Körperliche Beeinträchtigung, Studienende; CSS, Monat 8; OSS, Verbesserung, Studienende), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (Soziale Beeinträchtigung, Monat 8; OSS, Monat 8; CSS, Verbesserung, Monat 8; OSS, Verbesserung, Studienende), Zeit seit Erstdiagnose (Soziale Beeinträchtigung, Studienende; CSS, Verschlechterung, Studienende), eGFR bei Baseline (Symptomfrequenz, Körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und CSS jeweils zum Studienende), Diabetes bei Baseline (Lebensqualität, Monat 8; CSS Verschlechterung und Verbesserung, OSS Verbesserung jeweils zum Studienende), Hypertonie bei Baseline (Symptomfrequenz, Symptomlast, Selbstwirksamkeit, CSS, OSS, jeweils zu beiden Zeitpunkten; Lebensqualität, CSS Verschlechterung, jeweils zu Monat 8; Symptomstabilität, körperliche Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung, OSS Verschlechterung, jeweils zum Studienende), Vortherapie mit ACE-Hemmer (körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität, CSS, OSS, jeweils zu beiden Zeitpunkten; Symptomlast, Monat 8; soziale Beeinträchtigung, Studienende), Vortherapie mit ARB (körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität, soziale Beeinträchtigung, jeweils zu beiden Zeitpunkten; CSS, OSS, jeweils zum Studienende) sowie MRA-Therapie bei Baseline (Selbstwirksamkeit, Monat 8; Symptomstabilität, CSS Verbesserung, OSS Verschlechterung, OSS Verbesserung, jeweils zum Studienende).

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-303: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)- Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3638			
CSS					
Alter < 75 Jahre					
N'	2958	2948			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	932 (31,51)	888 (30,12)	1,12 [1,00; 1,27] 0,052	1,05 [0,97; 1,13] 0,249	1,39 [-0,97; 3,74] 0,249
Alter ≥ 75 Jahre					
N'	685	690			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	201 (29,34)	226 (32,75)	0,90 [0,70; 1,15] 0,392	0,90 [0,77; 1,05] 0,172	-3,41 [-8,30; 1,48] 0,171
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,106		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-3-4

Für die klinisch relevanten Verbesserungen im CSS ergibt der Interaktionstest bei Monat 8 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-304: Ergebnisse des Einzelscores soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Geschlecht

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3448	3454		
Männlich				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	2760	2690		
Baseline Mittelwert (SE)	73,60 (0,47)	72,38 (0,47)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,64 (0,52)	-3,82 (0,52)	2,18 [0,82; 3,54]	0,002
Weiblich				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	688	764		
Baseline Mittelwert (SE)	67,94 (1,01)	67,68 (0,99)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,16 (1,00)	-5,28 (0,95)	4,13 [1,49; 6,77]	0,002
Interaktion				
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,199

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)
Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-4-2

Bei Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore soziale Beeinträchtigung zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-305: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3638			
CSS					
Männlich					
N'	2900	2836			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	852 (29,38)	838 (29,55)	1,03 [0,92; 1,17] 0,586	0,99 [0,92; 1,08] 0,888	-0,17 [-2,53; 2,19] 0,888
Weiblich					
N'	743	802			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	281 (37,82)	276 (34,41)	1,24 [0,99; 1,55] 0,060	1,10 [0,96; 1,26] 0,164	3,41 [-1,39; 8,20] 0,164
OSS					
Männlich					
N'	2900	2836			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	908 (31,31)	973 (34,31)	0,86 [0,77; 0,96] 0,008	0,91 [0,85; 0,98] 0,016	-3,00 [-5,43; -0,57] 0,016
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	908 (31,31)	878 (30,96)	1,06 [0,94; 1,20] 0,314	1,01 [0,94; 1,09] 0,774	0,35 [-2,05; 2,75] 0,774
Weiblich					
N'	743	802			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	215 (28,94)	286 (35,66)	0,73 [0,59; 0,91] 0,005	0,81 [0,70; 0,94] 0,005	-6,72 [-11,37; -2,07] 0,005
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	285 (38,36)	263 (32,79)	1,36 [1,09; 1,71] 0,007	1,17 [1,02; 1,34] 0,022	5,56 [0,79; 10,34] 0,022
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,162		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Verschlechterung OSS			0,194		
p-Wert Verbesserung OSS			0,054		
Studienende*					
N'	3746	3769			
CSS					
Männlich					
N'	2985	2932			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	793 (26,57)	763 (26,02)	1,08 [0,96; 1,22] 0,207	1,02 [0,94; 1,11] 0,635	0,54 [-1,70; 2,79] 0,635
Weiblich					
N'	761	837			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	264 (34,69)	253 (30,23)	1,30 [1,04; 1,62] 0,023	1,15 [1,00; 1,32] 0,057	4,46 [-0,13; 9,06] 0,057
OSS					
Männlich					
N'	2985	2932			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	1291 (43,25)	1392 (47,48)	0,83 [0,75; 0,92] < 0,001	0,91 [0,86; 0,96] 0,001	-4,23 [-6,76; -1,69] 0,001
Weiblich					
N'	761	837			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	287 (37,71)	384 (45,88)	0,71 [0,58; 0,87] 0,001	0,82 [0,73; 0,92] 0,001	-8,16 [-12,99; -3,34] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,164		
p-Wert Verschlechterung OSS			0,185		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Baseline-Wert
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-4-4

Für die klinisch relevante Verbesserung im aggregierten Score CSS zu Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Geschlecht ausgegangen.

Auch für die klinisch relevante Verbesserung im aggregierten Score CSS zum Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Hier sind die Effektmaße gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Geschlecht ausgegangen.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score OSS bei Monat 8 und Studienende zeigt sich ebenfalls jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Alle beobachteten Effektmaße sind jeweils gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ausgegangen.

Auch bei Betrachtung der Verbesserung im aggregierten Score OSS zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind auch hier gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Frauen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Männer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Tabelle 4-306: Ergebnisse des Einzelscores Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3631	3632		
Kaukasisch				
Symptomstabilität				
N'	2613	2618		
Baseline Mittelwert (SE)	60,32 (0,38)	60,02 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-7,21 (0,88)	-8,66 (0,88)	1,45 [0,14; 2,76]	0,030
Schwarz				
Symptomstabilität				
N'	186	189		
Baseline Mittelwert (SE)	72,58 (1,71)	70,24 (1,69)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,05 (1,92)	-4,29 (1,90)	4,24 [-0,66; 9,13]	0,090
Asiatisch				
Symptomstabilität				
N'	474	466		
Baseline Mittelwert (SE)	70,09 (1,01)	70,23 (1,02)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,57 (2,89)	-6,23 (2,91)	4,66 [1,57; 7,75]	0,003
Andere				
Symptomstabilität				
N'	358	359		
Baseline Mittelwert (SE)	71,02 (1,21)	71,31 (1,13)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,84 (1,57)	-3,89 (1,58)	0,05 [-3,49; 3,59]	0,977
Interaktion				
p-Wert - Symptomstabilität				0,142

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-19-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomstabilität zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die ethnische Gruppe. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit kaukasischer und Patienten mit asiatischer Ethnizität ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit anderer Ethnizität und Patienten aus der ethnischen Gruppe Schwarz lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-307: Ergebnisse des Einzelscores Selbstwirksamkeit für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3638	3632		
Kaukasisch				
Selbstwirksamkeit				
N'	2618	2616		
Baseline Mittelwert (SE)	79,70 (0,38)	78,88 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,01 (0,88)	-1,42 (0,88)	1,41 [0,08; 2,73]	0,037
Schwarz				
Selbstwirksamkeit				
N'	186	189		
Baseline Mittelwert (SE)	78,49 (1,61)	79,23 (1,60)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	1,90 (1,93)	-3,00 (1,92)	4,89 [-0,05; 9,83]	0,052
Asiatisch				
Selbstwirksamkeit				
N'	476	467		
Baseline Mittelwert (SE)	81,12 (0,89)	80,78 (0,87)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,19 (2,89)	-7,18 (2,91)	2,99 [-0,12; 6,11]	0,060
Andere				
Selbstwirksamkeit				
N'	358	360		
Baseline Mittelwert (SE)	82,12 (0,92)	79,38 (1,02)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,99 (1,58)	0,02 (1,59)	-2,00 [-5,58; 1,57]	0,271
Interaktion				
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,094

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)
Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-19-2

Für die ethnische Gruppe ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im KCCQ Einzelscore Selbstwirksamkeit zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit kaukasischer Ethnizität zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten der ethnischen Gruppen Schwarz und Asiatisch sowie der Ethnizität Andere lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal geografische Region

Tabelle 4-308: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score OSS für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	3746	3769			
OSS					
Nordamerika					
N'	305	288			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	94 (30,82)	69 (23,96)	1,55 [1,05; 2,27] 0,026	1,29 [0,99; 1,68] 0,063	6,86 [-0,29; 14,01] 0,060
Lateinamerika					
N'	611	615			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	227 (37,15)	189 (30,73)	1,38 [1,07; 1,76] 0,011	1,21 [1,03; 1,41] 0,018	6,42 [1,13; 11,71] 0,017
Westeuropa					
N'	997	992			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	244 (24,47)	247 (24,90)	1,01 [0,81; 1,25] 0,953	0,98 [0,84; 1,15] 0,826	-0,43 [-4,22; 3,36] 0,826
Zentraleuropa					
N'	1364	1403			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	421 (30,87)	381 (27,16)	1,28 [1,08; 1,52] 0,005	1,14 [1,01; 1,28] 0,032	3,71 [0,33; 7,09] 0,032
Asien/Pazifik/Andere					
N'	469	471			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	164 (34,97)	161 (34,18)	1,11 [0,84; 1,46] 0,475	1,02 [0,86; 1,22] 0,800	0,79 [-5,30; 6,87] 0,800
Interaktion					
p-Wert Verbesserung OSS			0,182		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Baseline-Wert * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-20-4
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung im OSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die geografische Region. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Patienten aus Lateinamerika und Zentraleuropa ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten aus Nordamerika, Westeuropa und anderen geografischen Regionen (Asien / Pazifik / Andere) lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-309: Ergebnisse des Einzelscores Symptomfrequenz für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3637	3631		
Ejektionsfraktion ≤ 30 %				
Symptomfrequenz				
N'	1911	1895		
Baseline Mittelwert (SE)	80,83 (0,46)	79,79 (0,48)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,78 (0,57)	-5,26 (0,57)	1,48 [-0,07; 3,02]	0,061
Ejektionsfraktion > 30 %				
Symptomfrequenz				
N'	1726	1736		
Baseline Mittelwert (SE)	77,45 (0,51)	77,12 (0,50)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,39 (0,63)	-4,36 (0,63)	2,98 [1,36; 4,60]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Symptomfrequenz				0,189

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)
Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-8-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomfrequenz zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-310: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3637			
OSS					
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	1916	1899			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	589 (30,74)	603 (31,75)	1,01 [0,88; 1,17] 0,860	0,97 [0,88; 1,06] 0,500	-1,01 [-3,95; 1,93] 0,500
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1727	1738			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	604 (34,97)	538 (30,96)	1,25 [1,08; 1,46] 0,003	1,13 [1,03; 1,24] 0,012	4,02 [0,89; 7,15] 0,012
Interaktion					
p-Wert Verbesserung OSS			0,047		
Studienende*					
N'	3746	3768			
CSS					
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	1968	1977			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	513 (26,07)	522 (26,40)	1,04 [0,90; 1,21] 0,573	0,99 [0,89; 1,10] 0,810	-0,34 [-3,08; 2,41] 0,810
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1778	1791			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	544 (30,60)	493 (27,53)	1,22 [1,05; 1,43] 0,010	1,11 [1,00; 1,23] 0,044	3,07 [0,09; 6,05] 0,043
OSS					
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	1968	1977			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	864 (43,90)	935 (47,29)	0,86 [0,76; 0,98] 0,019	0,93 [0,87; 0,99] 0,033	-3,39 [-6,50; -0,28] 0,032
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1778	1791			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	714 (40,16)	841 (46,96)	0,75 [0,66; 0,86] < 0,001	0,86 [0,79; 0,92] < 0,001	-6,80 [-10,05; -3,55] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,147		
p-Wert Verschlechterung OSS			0,155		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Baseline-Wert * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-8-4

In der Subgruppenanalyse zur klinisch relevanten Verbesserung des aggregierten Scores OSS bei Monat 8 zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung des aggregierten Scores CSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgrup-

penmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung des aggregierten Scores OSS bei Studienende zeigt sich ebenfalls ein Hinweis für eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Tabelle 4-311: Ergebnisse des Einzelscores Lebensqualität für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3635	3631		
Ejektionsfraktion ≤ 35 %				
Lebensqualität				
N'	3208	3186		
Baseline Mittelwert (SE)	68,91 (0,39)	67,56 (0,40)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,64 (0,44)	-2,50 (0,45)	1,86 [0,71; 3,02]	0,002
Ejektionsfraktion > 35 %				
Lebensqualität				
N'	427	445		
Baseline Mittelwert (SE)	67,66 (1,03)	67,85 (1,05)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,03 (1,17)	-4,35 (1,15)	4,32 [1,19; 7,46]	0,007
Interaktion				
p-Wert - Lebensqualität				0,150

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-9-2

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Lebensqualität zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-312: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3637			
CSS					
Ejektionsfraktion ≤ 35 %					
N'	3214	3192			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	1006 (31,30)	970 (30,39)	1,11 [0,99; 1,25] 0,067	1,03 [0,96; 1,11] 0,429	0,91 [-1,35; 3,17] 0,429
Ejektionsfraktion > 35 %					
N'	429	445			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	127 (29,60)	144 (32,36)	0,85 [0,63; 1,16] 0,311	0,91 [0,75; 1,12] 0,379	-2,76 [-8,88; 3,37] 0,378
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,113		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Baseline-Wert

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-9-4

Für die klinisch relevante Verbesserung im aggregierten Score CSS ergibt der Interaktionstest bei Monat 8 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-313: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	3746	3769			
CSS					
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2038	2031			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	849 (41,66)	971 (47,81)	0,77 [0,68; 0,87] < 0,001	0,87 [0,81; 0,93] < 0,001	-6,15 [-9,20; -3,10] < 0,001
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1708	1738			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	754 (44,15)	823 (47,35)	0,87 [0,76; 1,00] 0,043	0,93 [0,87; 1,00] 0,059	-3,21 [-6,53; 0,12] 0,059
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,196		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-7-4

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den systoli-

schen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 120 mmHg ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 120 mmHg lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Tabelle 4-314: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz, Symptomlast und Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' - Symptomfrequenz	3633	3624		
N' - Symptomlast	3636	3627		
N' - Symptomstabilität	3627	3624		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
Symptomfrequenz				
N'	1912	1914		
Baseline Mittelwert (SE)	80,02 (0,47)	79,55 (0,46)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,11 (0,58)	-2,39 (0,58)	1,28 [-0,26; 2,81]	0,103
Symptomlast				
N'	1912	1916		
Baseline Mittelwert (SE)	81,72 (0,44)	80,72 (0,44)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,34 (0,58)	-2,24 (0,58)	0,91 [-0,62; 2,43]	0,246
Symptomstabilität				
N'	1907	1914		
Baseline Mittelwert (SE)	62,26 (0,46)	61,46 (0,46)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-5,27 (0,58)	-5,43 (0,58)	0,16 [-1,37; 1,69]	0,839
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
Symptomfrequenz				
N'	1721	1710		
Baseline Mittelwert (SE)	78,32 (0,51)	77,38 (0,51)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,52 (0,61)	-7,79 (0,61)	3,27 [1,64; 4,89]	< 0,001
Symptomlast				
N'	1724	1711		
Baseline Mittelwert (SE)	80,16 (0,48)	78,62 (0,49)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,93 (0,60)	-7,55 (0,61)	2,63 [1,01; 4,24]	0,001
Symptomstabilität				
N'	1720	1710		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Baseline Mittelwert (SE)	64,43 (0,52)	64,61 (0,52)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-5,27 (0,61)	-9,10 (0,89)	3,83 [2,21; 5,45]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Symptomfrequenz				0,081
p-Wert - Symptomlast				0,129
p-Wert - Symptomstabilität				0,001

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-10-1

Bei Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomstabilität zu Monat 8 zeigt sich für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung der Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast zu Monat 8 zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind wiederum gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Einzelscores ist für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-315: Ergebnisse des Einzelscores körperliche Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	3713	3731		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	1943	1968		
Baseline Mittelwert (SE)	74,98 (0,50)	73,49 (0,50)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-7,51 (0,76)	-9,50 (0,76)	1,99 [-0,03; 4,01]	0,054
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	1770	1763		
Baseline Mittelwert (SE)	71,35 (0,54)	69,99 (0,54)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-16,01 (0,79)	-20,00 (0,80)	3,99 [1,86; 6,11]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,182

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-10-2

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore körperliche Beeinträchtigung zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-316: Ergebnisse des aggregierten Scores CSS für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3639	3630		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
CSS				
N'	1913	1916		
Baseline Mittelwert (SE)	77,99 (0,43)	76,85 (0,43)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,94 (0,53)	-1,86 (0,53)	0,92 [-0,47; 2,32]	0,194
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
CSS				
N'	1726	1714		
Baseline Mittelwert (SE)	75,45 (0,47)	74,25 (0,47)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,35 (0,55)	-6,83 (0,55)	2,47 [1,00; 3,95]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - CSS				0,133

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-10-3

Bei der Betrachtung der Veränderung im aggregierten KCCQ Score CSS zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-317: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score OSS für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	3742	3760			
OSS					
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l					
N'	1959	1978			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	615 (31,39)	583 (29,47)	1,14 [0,99; 1,31] 0,073	1,07 [0,97; 1,17] 0,191	1,92 [-0,95; 4,79] 0,191
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l					
N'	1783	1782			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	533 (29,89)	461 (25,87)	1,32 [1,13; 1,53] < 0,001	1,16 [1,04; 1,28] 0,008	4,02 [1,08; 6,96] 0,007
Interaktion					
p-Wert Verbesserung OSS			0,181		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-10-4

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung im aggregierten Score OSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit ei-

nem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-318: Ergebnisse des Einzelscores soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3448	3454		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	1300	1263		
Baseline Mittelwert (SE)	75,80 (0,65)	74,26 (0,67)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,34 (0,73)	-2,89 (0,74)	1,55 [-0,43; 3,54]	0,125
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	2148	2191		
Baseline Mittelwert (SE)	70,45 (0,56)	69,66 (0,54)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,68 (0,59)	-4,88 (0,58)	3,20 [1,67; 4,72]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,198

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-11-2

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore soziale Beeinträchtigung zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-319: Ergebnisse des aggregierten Scores OSS für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3643	3638		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
OSS				
N'	1375	1327		
Baseline Mittelwert (SE)	76,08 (0,50)	74,86 (0,50)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,91 (0,60)	-2,95 (0,61)	1,04 [-0,60; 2,67]	0,215
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
OSS				
N'	2268	2311		
Baseline Mittelwert (SE)	72,37 (0,41)	71,35 (0,41)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,92 (0,48)	-4,34 (0,48)	2,42 [1,16; 3,67]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - OSS				0,189

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OSS: Overall Summary Score
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-11-3

Bei der Betrachtung der Veränderung im aggregierten KCCQ Score OSS zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-320: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3638			
CSS					
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	1375	1327			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	398 (28,95)	410 (30,90)	0,95 [0,80; 1,13] 0,554	0,94 [0,83; 1,05] 0,268	-1,95 [-5,40; 1,50] 0,268
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	2268	2311			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	735 (32,41)	704 (30,46)	1,16 [1,02; 1,33] 0,028	1,06 [0,98; 1,16] 0,157	1,94 [-0,74; 4,63] 0,156
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,072		
Studienende*					
N'	3746	3769			
OSS					
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	1414	1362			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	397 (28,08)	369 (27,09)	1,11 [0,93; 1,32] 0,239	1,04 [0,92; 1,17] 0,562	0,98 [-2,34; 4,31] 0,562
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	2332	2407			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	753 (32,29)	678 (28,17)	1,28 [1,13; 1,46] < 0,001	1,15 [1,05; 1,25] 0,002	4,12 [1,51; 6,74] 0,002
Interaktion					
p-Wert Verbesserung OSS			0,194		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-11-4

Für die klinisch relevante Verbesserung im aggregierten Score CSS bei Monat 8 ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung im aggregierten Score OSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-321: Ergebnisse des Einzelscores soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N'	3623	3648		
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	1043	1041		
Baseline Mittelwert (SE)	76,31 (0,73)	73,91 (0,78)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,20 (1,08)	-7,25 (1,08)	3,05 [0,14; 5,96]	0,040
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	1434	1401		
Baseline Mittelwert (SE)	71,75 (0,68)	71,18 (0,66)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,93 (0,93)	-15,16 (0,95)	2,23 [-0,27; 4,73]	0,080
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre				
Soziale Beeinträchtigung				
N'	1146	1206		
Baseline Mittelwert (SE)	69,38 (0,77)	69,22 (0,73)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,45 (1,03)	-18,64 (1,01)	6,20 [3,46; 8,94]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,095

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-12-2

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore soziale Beeinträchtigung zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit

Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten, deren Erstdiagnose höchstens 1 Jahr zurückliegt, und bei Patienten mit einer Erstdiagnose vor mehr als 5 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-322: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	3746	3769			
CSS					
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1072	1062			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	348 (32,46)	418 (39,36)	0,73 [0,61; 0,87] < 0,001	0,82 [0,74; 0,92] < 0,001	-6,90 [-10,96; -2,84] < 0,001
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	334 (31,16)	327 (30,79)	1,12 [0,92; 1,36] 0,248	1,01 [0,89; 1,15] 0,855	0,37 [-3,56; 4,29] 0,855
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1475	1445			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	673 (45,63)	684 (47,34)	0,92 [0,80; 1,07] 0,282	0,96 [0,89; 1,04] 0,355	-1,71 [-5,33; 1,91] 0,355
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	403 (27,32)	409 (28,30)	0,98 [0,82; 1,16] 0,781	0,97 [0,86; 1,08] 0,554	-0,98 [-4,23; 2,27] 0,554
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1199	1262			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	582 (48,54)	692 (54,83)	0,77 [0,66; 0,91] 0,002	0,89 [0,82; 0,96] 0,002	-6,29 [-10,24; -2,35] 0,002

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	320 (26,69)	280 (22,19)	1,36 [1,12; 1,66] 0,002	1,20 [1,05; 1,38] 0,009	4,50 [1,11; 7,90] 0,009
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,091		
p-Wert Verbesserung CSS			0,043		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-12-4

In der Subgruppenanalyse der klinisch relevanten Verbesserung im aggregierten Score CSS bei Studienende zeigt sich für die Zeit seit Erstdiagnose ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Erstdiagnose vor mehr als 5 Jahren ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit einer Erstdiagnose vor höchstens 1 Jahr und bei Patienten mit einer Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten, deren Erstdiagnose höchstens 1 Jahr zurückliegt, und bei Patienten mit einer Erstdiagnose vor mehr als 5 Jahren ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enal-

april feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Tabelle 4-323: Ergebnisse des Einzelscores Symptomfrequenz für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende *				
N'	3741	3765		
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²				
Symptomfrequenz				
N'	1397	1365		
Baseline Mittelwert (SE)	77,59 (0,57)	76,67 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,40 (0,95)	-20,64 (0,97)	5,24 [2,66; 7,82]	< 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²				
Symptomfrequenz				
N'	2344	2400		
Baseline Mittelwert (SE)	79,93 (0,42)	79,14 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,86 (0,76)	-13,69 (0,75)	2,83 [0,86; 4,80]	0,005
Interaktion				
p-Wert - Symptomfrequenz				0,146

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-6-1

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomfrequenz zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-324: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung und Selbstwirksamkeit für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3717	3740		
N' - Selbstwirksamkeit	3742	3766		
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	1389	1356		
Baseline Mittelwert (SE)	70,38 (0,61)	69,48 (0,62)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,21 (0,90)	-19,07 (0,91)	4,86 [2,43; 7,29]	< 0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	1398	1365		
Baseline Mittelwert (SE)	79,69 (0,53)	78,90 (0,52)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,94 (0,97)	-18,36 (0,99)	4,42 [1,79; 7,05]	< 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2328	2384		
Baseline Mittelwert (SE)	74,98 (0,46)	73,19 (0,45)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,99 (0,71)	-11,85 (0,70)	1,86 [0,01; 3,72]	0,049
Selbstwirksamkeit				
N'	2344	2401		
Baseline Mittelwert (SE)	80,10 (0,40)	79,10 (0,41)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,65 (0,77)	-11,19 (0,76)	1,54 [-0,47; 3,55]	0,133
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,055
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,088

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-6-2

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore körperliche Beeinträchtigung zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline ausgegangen.

Bei Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Selbstwirksamkeit zum Studienende zeigt sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind wiederum gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Auch hier ist eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-325: Ergebnisse des aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende *				
N'	3746	3769		
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²				
CSS				
N'	1399	1366		
Baseline Mittelwert (SE)	74,59 (0,52)	73,48 (0,52)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,11 (0,89)	-19,72 (0,91)	4,61 [2,18; 7,03]	< 0,001
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²				
CSS				
N'	2347	2403		
Baseline Mittelwert (SE)	77,90 (0,39)	76,51 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,73 (0,71)	-12,96 (0,70)	2,24 [0,39; 4,09]	0,018
Interaktion				
p-Wert - CSS				0,127

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-6-3

Bei der Betrachtung der Veränderung im aggregierten KCCQ Score CSS zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-326: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz, Symptomlast und Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende*				
N' - Symptomfrequenz	3741	3765		
N' - Symptomlast	3744	3769		
N' - Symptomstabilität	3739	3766		
Kein Diabetes bei Baseline				
Symptomfrequenz				
N'	2428	2468		
Baseline Mittelwert (SE)	80,30 (0,41)	79,52 (0,40)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,92 (0,74)	-15,00 (0,74)	5,08 [3,14; 7,02]	< 0,001
Symptomlast				
N'	2431	2468		
Baseline Mittelwert (SE)	82,01 (0,38)	80,30 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,54 (0,75)	-15,17 (0,75)	4,63 [2,68; 6,59]	< 0,001
Symptomstabilität				
N'	2427	2466		
Baseline Mittelwert (SE)	63,50 (0,42)	63,32 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,50 (0,62)	-16,65 (0,62)	3,16 [1,54; 4,78]	< 0,001
Diabetes bei Baseline				
Symptomfrequenz				
N'	1313	1297		
Baseline Mittelwert (SE)	76,76 (0,60)	75,81 (0,62)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-17,32 (0,98)	-18,41 (0,98)	1,09 [-1,57; 3,75]	0,422
Symptomlast				
N'	1313	1301		
Baseline Mittelwert (SE)	78,85 (0,58)	77,98 (0,58)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-17,73 (0,99)	-18,73 (0,99)	1,00 [-1,67; 3,68]	0,462
Symptomstabilität				
N'	1312	1300		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Baseline Mittelwert (SE)	62,61 (0,59)	61,94 (0,58)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-18,23 (0,82)	-17,95 (0,82)	-0,28 [-2,49; 1,94]	0,807
Interaktion				
p-Wert - Symptomfrequenz				0,017
p-Wert - Symptomlast				0,032
p-Wert - Symptomstabilität				0,014

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-13-1

Bei Betrachtung der Veränderung in den KCCQ Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

In der Subgruppenanalyse zur Veränderung im Einzelscore Symptomstabilität zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ebenfalls ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-327: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' - Selbstwirksamkeit	3638	3632		
N' - Lebensqualität	3635	3632		
Kein Diabetes bei Baseline				
Selbstwirksamkeit				
N'	2369	2386		
Baseline Mittelwert (SE)	80,04 (0,40)	79,24 (0,40)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,15 (0,53)	-2,43 (0,53)	2,28 [0,89; 3,67]	0,001
Lebensqualität				
N'	2365	2386		
Baseline Mittelwert (SE)	69,25 (0,45)	68,21 (0,45)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,66 (0,51)	-2,17 (0,51)	2,83 [1,49; 4,17]	< 0,001
Diabetes bei Baseline				
Selbstwirksamkeit				
N'	1269	1246		
Baseline Mittelwert (SE)	80,11 (0,56)	79,09 (0,56)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,60 (0,70)	-2,50 (0,71)	-0,09 [-2,00; 1,82]	0,926
Lebensqualität				
N'	1270	1246		
Baseline Mittelwert (SE)	67,87 (0,62)	66,44 (0,65)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,72 (0,68)	-3,67 (0,68)	0,94 [-0,90; 2,79]	0,315
Interaktion				
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,049
p-Wert - Lebensqualität				0,105
Studienende*				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3717	3740		
N' - Selbstwirksamkeit	3742	3766		
N' - Lebensqualität	3741	3762		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
N' - Soziale Beeinträchtigung	3623	3648		
Kein Diabetes bei Baseline				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2415	2454		
Baseline Mittelwert (SE)	74,88 (0,44)	73,27 (0,44)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,29 (0,70)	-13,33 (0,70)	4,04 [2,21; 5,87]	< 0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	2429	2467		
Baseline Mittelwert (SE)	79,97 (0,39)	79,06 (0,40)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-8,86 (0,76)	-12,98 (0,76)	4,12 [2,14; 6,10]	< 0,001
Lebensqualität				
N'	2427	2465		
Baseline Mittelwert (SE)	69,10 (0,44)	68,00 (0,45)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-6,03 (0,69)	-10,66 (0,69)	4,64 [2,83; 6,45]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	2364	2399		
Baseline Mittelwert (SE)	73,65 (0,51)	72,99 (0,50)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-7,64 (0,74)	-12,89 (0,74)	5,26 [3,32; 7,19]	< 0,001
Diabetes bei Baseline				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	1302	1286		
Baseline Mittelwert (SE)	70,26 (0,66)	69,13 (0,66)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,70 (0,92)	-16,56 (0,93)	0,86 [-1,64; 3,36]	0,500
Selbstwirksamkeit				
N'	1313	1299		
Baseline Mittelwert (SE)	79,91 (0,55)	78,95 (0,55)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,61 (1,00)	-15,26 (1,00)	-0,35 [-3,06; 2,36]	0,799
Lebensqualität				
N'	1314	1297		
Baseline Mittelwert (SE)	67,76 (0,61)	66,23 (0,65)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,10 (0,91)	-13,66 (0,92)	0,56 [-1,92; 3,04]	0,656
Soziale Beeinträchtigung				
N'	1259	1249		
Baseline Mittelwert (SE)	69,81 (0,74)	68,07 (0,74)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,78 (0,98)	-15,88 (0,98)	1,10 [-1,56; 3,77]	0,418
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,044
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,009
p-Wert - Lebensqualität				0,009
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,013

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-13-2

In den Subgruppenanalysen zur Veränderung im Einzelscore Selbstwirksamkeit zu Monat 8 und zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes ergibt sich jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den KCCQ Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline ebenfalls ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind für diese Einzelscores gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei der Betrachtung der Veränderung im Einzelscore Lebensqualität zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Diabetes bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-328: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende				
N' - CSS	3746	3769		
N' - OSS	3746	3769		
Kein Diabetes bei Baseline				
CSS				
N'	2432	2468		
Baseline Mittelwert (SE)	78,05 (0,38)	76,63 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,98 (0,70)	-14,31 (0,70)	4,33 [2,50; 6,15]	< 0,001
OSS				
N'	2432	2468		
Baseline Mittelwert (SE)	74,76 (0,38)	73,58 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-8,60 (0,68)	-13,22 (0,68)	4,62 [2,84; 6,40]	< 0,001
Diabetes bei Baseline				
CSS				
N'	1314	1301		
Baseline Mittelwert (SE)	74,09 (0,56)	73,11 (0,56)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-16,67 (0,92)	-17,42 (0,92)	0,75 [-1,75; 3,24]	0,558
OSS				
N'	1314	1301		
Baseline Mittelwert (SE)	71,48 (0,56)	70,18 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,36 (0,90)	-16,11 (0,90)	0,75 [-1,69; 3,19]	0,546

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Interaktion				
p-Wert - CSS				0,023
p-Wert - OSS				0,012

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OSS: Overall Summary Score
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-13-3

Bei der Betrachtung der Veränderung in den aggregierten KCCQ Scores CSS und OSS zum Studienende zeigt sich für Diabetes bei Baseline jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind für beide Scores gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Diabetes zeigt sich dabei jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes bei Baseline lässt sich dagegen in beiden Fällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-329: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	3746	3769			
CSS					
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2432	2468			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	953 (39,19)	1119 (45,34)	0,77 [0,69; 0,86] < 0,001	0,86 [0,81; 0,92] < 0,001	-6,15 [-8,92; -3,39] < 0,001
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	732 (30,10)	687 (27,84)	1,19 [1,05; 1,36] 0,008	1,08 [0,99; 1,18] 0,081	2,26 [-0,28; 4,80] 0,081
Diabetes bei Baseline					
N'	1314	1301			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	650 (49,47)	675 (51,88)	0,90 [0,77; 1,05] 0,163	0,95 [0,88; 1,03] 0,217	-2,42 [-6,25; 1,42] 0,217
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	325 (24,73)	329 (25,29)	1,02 [0,84; 1,23] 0,871	0,98 [0,86; 1,12] 0,743	-0,55 [-3,87; 2,77] 0,743
OSS					
Kein Diabetes bei Baseline					
N'	2432	2468			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	790 (32,48)	699 (28,32)	1,29 [1,13; 1,46] < 0,001	1,15 [1,05; 1,25] 0,002	4,16 [1,59; 6,73] 0,002
Diabetes bei Baseline					
N'	1314	1301			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	360 (27,40)	348 (26,75)	1,10 [0,91; 1,31] 0,322	1,02 [0,90; 1,16] 0,709	0,65 [-2,76; 4,05] 0,709
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,120		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Verbesserung CSS			0,168		
p-Wert Verbesserung OSS			0,159		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-13-4

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS und der klinisch relevanten Verbesserung im aggregierten Score OSS bei Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Diabetes bei Baseline ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für die klinisch relevante Verbesserung in dem aggregierten Score CSS zum Studienende ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-330: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz, Symptomlast und Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' - Symptomfrequenz	3637	3632		
N' - Symptomlast	3640	3635		
Keine Hypertonie bei Baseline				
Symptomfrequenz				
N'	1031	1008		
Baseline Mittelwert (SE)	82,83 (0,58)	82,48 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,70 (0,78)	-4,26 (0,79)	3,56 [1,45; 5,68]	< 0,001
Symptomlast				
N'	1032	1008		
Baseline Mittelwert (SE)	84,53 (0,56)	83,50 (0,58)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,26 (0,78)	-4,51 (0,78)	3,25 [1,15; 5,35]	0,002
Hypertonie bei Baseline				
Symptomfrequenz				
N'	2606	2624		
Baseline Mittelwert (SE)	77,80 (0,42)	76,99 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,60 (0,51)	-5,24 (0,51)	1,64 [0,32; 2,96]	0,015
Symptomlast				
N'	2608	2627		
Baseline Mittelwert (SE)	79,59 (0,39)	78,30 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,83 (0,51)	-4,89 (0,51)	1,06 [-0,25; 2,37]	0,114
Interaktion				
p-Wert - Symptomfrequenz				0,130
p-Wert - Symptomlast				0,083
Studienende *				
N' - Symptomfrequenz	3741	3765		
N' - Symptomlast	3744	3769		
N' - Symptomstabilität	3739	3766		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Keine Hypertonie bei Baseline				
Symptomfrequenz				
N'	1054	1051		
Baseline Mittelwert (SE)	82,73 (0,57)	82,07 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,54 (1,10)	-16,37 (1,10)	5,83 [2,86; 8,80]	< 0,001
Symptomlast				
N'	1055	1051		
Baseline Mittelwert (SE)	84,47 (0,56)	83,17 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,44 (1,11)	-16,76 (1,11)	5,32 [2,34; 8,31]	< 0,001
Symptomstabilität				
N'	1054	1050		
Baseline Mittelwert (SE)	62,74 (0,67)	64,52 (0,66)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,11 (0,91)	-17,78 (0,92)	3,67 [1,20; 6,14]	0,004
Hypertonie bei Baseline				
Symptomfrequenz				
N'	2687	2714		
Baseline Mittelwert (SE)	77,61 (0,41)	76,76 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,45 (0,72)	-16,26 (0,72)	2,81 [0,95; 4,66]	0,003
Symptomlast				
N'	2689	2718		
Baseline Mittelwert (SE)	79,50 (0,39)	78,09 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,85 (0,73)	-16,41 (0,73)	2,56 [0,69; 4,42]	0,007
Symptomstabilität				
N'	2685	2716		
Baseline Mittelwert (SE)	63,37 (0,40)	62,20 (0,40)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,63 (0,60)	-16,90 (0,60)	1,27 [-0,27; 2,82]	0,106
Interaktion				
p-Wert - Symptomfrequenz				0,090
p-Wert - Symptomlast				0,124
p-Wert - Symptomstabilität				0,107

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-15-1

Bei der Betrachtung der Veränderung in den KCCQ Einzelscores Symptomfrequenz sowohl bei Monat 8 als auch bei Studienende und Symptomlast bei Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den KCCQ Einzelscores Symptomlast bei Monat 8 und Symptomstabilität bei Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Hypertonie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Hypertonie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-331: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' - Selbstwirksamkeit	3638	3632		
N' - Lebensqualität	3635	3632		
Keine Hypertonie bei Baseline				
Selbstwirksamkeit				
N'	1030	1005		
Baseline Mittelwert (SE)	81,50 (0,58)	81,17 (0,59)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	0,09 (0,78)	-2,70 (0,79)	2,78 [0,66; 4,91]	0,010
Lebensqualität				
N'	1032	1007		
Baseline Mittelwert (SE)	70,54 (0,69)	69,87 (0,71)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	1,07 (0,75)	-2,44 (0,77)	3,50 [1,45; 5,55]	< 0,001
Hypertonie bei Baseline				
Selbstwirksamkeit				
N'	2608	2627		
Baseline Mittelwert (SE)	79,50 (0,39)	78,43 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,48 (0,52)	-2,41 (0,52)	0,93 [-0,39; 2,25]	0,168
Lebensqualität				
N'	2603	2625		
Baseline Mittelwert (SE)	68,06 (0,43)	66,73 (0,44)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,25 (0,50)	-2,88 (0,50)	1,63 [0,35; 2,91]	0,013
Interaktion				
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,146
p-Wert - Lebensqualität				0,128
Studienende*				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3717	3740		
N' - Selbstwirksamkeit	3742	3766		
N' - Lebensqualität	3741	3762		
N' - Soziale Beeinträchtigung	3623	3648		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Keine Hypertonie bei Baseline				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	1050	1045		
Baseline Mittelwert (SE)	77,12 (0,67)	76,75 (0,64)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,82 (1,03)	-15,05 (1,04)	5,23 [2,44; 8,02]	< 0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	1053	1049		
Baseline Mittelwert (SE)	81,43 (0,58)	81,16 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,90 (1,12)	-14,27 (1,13)	4,37 [1,35; 7,40]	0,005
Lebensqualität				
N'	1055	1049		
Baseline Mittelwert (SE)	70,44 (0,68)	69,51 (0,70)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-6,25 (1,02)	-11,93 (1,03)	5,68 [2,91; 8,44]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	1014	1016		
Baseline Mittelwert (SE)	75,02 (0,78)	74,17 (0,77)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-7,69 (1,10)	-13,30 (1,10)	5,62 [2,65; 8,58]	< 0,001
Hypertonie bei Baseline				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2667	2695		
Baseline Mittelwert (SE)	71,74 (0,44)	69,94 (0,44)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,35 (0,68)	-14,33 (0,68)	1,99 [0,24; 3,73]	0,026
Selbstwirksamkeit				
N'	2689	2717		
Baseline Mittelwert (SE)	79,37 (0,38)	78,20 (0,39)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,85 (0,73)	-13,67 (0,73)	1,83 [-0,06; 3,71]	0,058
Lebensqualität				
N'	2686	2713		
Baseline Mittelwert (SE)	67,92 (0,42)	66,57 (0,43)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,54 (0,67)	-11,75 (0,67)	2,21 [0,49; 3,94]	0,012
Soziale Beeinträchtigung				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	2609	2632		
Baseline Mittelwert (SE)	71,26 (0,50)	70,21 (0,49)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,25 (0,72)	-14,34 (0,72)	3,09 [1,24; 4,93]	0,001
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,053
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,161
p-Wert - Lebensqualität				0,038
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,156

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-15-2

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Lebensqualität bei Studienende zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den KCCQ Einzelscores Lebensqualität zu Monat 8 sowie körperliche und soziale Beeinträchtigung bei Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis für eine mögliche Effektmodifikation für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Bei der Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Selbstwirksamkeit bei Monat 8 und bei Studienende zeigt sich ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Hypertonie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit

Hypertonie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-332: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' – CSS	3643	3638		
N' – OSS	3643	3638		
Keine Hypertonie bei Baseline				
CSS				
N'	1035	1009		
Baseline Mittelwert (SE)	80,50 (0,56)	80,02 (0,54)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,23 (0,71)	-4,07 (0,72)	2,84 [0,92; 4,75]	0,004
OSS				
N'	1035	1009		
Baseline Mittelwert (SE)	76,80 (0,58)	76,15 (0,57)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,42 (0,69)	-3,47 (0,70)	3,05 [1,17; 4,92]	0,001
Hypertonie bei Baseline				
CSS				
N'	2608	2629		
Baseline Mittelwert (SE)	75,33 (0,38)	73,95 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,14 (0,47)	-4,27 (0,47)	1,13 [-0,06; 2,33]	0,064
OSS				
N'	2608	2629		
Baseline Mittelwert (SE)	72,57 (0,38)	71,27 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,54 (0,46)	-4,00 (0,46)	1,46 [0,29; 2,63]	0,015
Interaktion				
p-Wert – CSS				0,139
p-Wert – OSS				0,160
Studienende*				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
N' – CSS	3746	3769		
N' – OSS	3746	3769		
Keine Hypertonie bei Baseline				
CSS				
N'	1057	1051		
Baseline Mittelwert (SE)	80,38 (0,55)	79,71 (0,53)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,61 (1,03)	-15,96 (1,04)	5,36 [2,57; 8,14]	< 0,001
OSS				
N'	1057	1051		
Baseline Mittelwert (SE)	76,65 (0,58)	75,82 (0,56)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-8,96 (1,01)	-14,49 (1,01)	5,54 [2,82; 8,26]	< 0,001
Hypertonie bei Baseline				
CSS				
N'	2689	2718		
Baseline Mittelwert (SE)	75,21 (0,38)	73,75 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,15 (0,68)	-15,29 (0,68)	2,14 [0,40; 3,88]	0,016
OSS				
N'	2689	2718		
Baseline Mittelwert (SE)	72,42 (0,38)	71,08 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,91 (0,66)	-14,25 (0,66)	2,34 [0,65; 4,04]	0,007
Interaktion				
p-Wert – CSS				0,055
p-Wert - OSS				0,051

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OSS: Overall Summary Score
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-15-3

Bei der Betrachtung der Veränderung im aggregierten KCCQ Score CSS bei Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Hypertonie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit Hypertonie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den aggregierten KCCQ Scores CSS bei Studienende und OSS bei Monat 8 sowie bei Studienende zeigt sich ebenfalls jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Hypertonie bei Baseline. Alle Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-333: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3638			
CSS					
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1035	1009			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	295 (28,50)	358 (35,48)	0,71 [0,59; 0,86] < 0,001	0,80 [0,71; 0,91] < 0,001	-6,98 [-11,01; -2,94] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2608	2629			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	829 (31,79)	925 (35,18)	0,85 [0,76; 0,95] 0,005	0,90 [0,84; 0,98] 0,009	-3,40 [-5,95; -0,84] 0,009

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,121		
Studienende*					
N'	3746	3769			
CSS					
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1057	1051			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	413 (39,07)	506 (48,14)	0,68 [0,57; 0,80] < 0,001	0,81 [0,74; 0,90] < 0,001	-9,07 [-13,29; -4,86] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2689	2718			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	1190 (44,25)	1288 (47,39)	0,88 [0,79; 0,98] 0,016	0,93 [0,88; 0,99] 0,021	-3,13 [-5,79; -0,48] 0,021
OSS					
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1057	1051			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	407 (38,51)	489 (46,53)	0,70 [0,59; 0,84] < 0,001	0,83 [0,75; 0,91] < 0,001	-8,02 [-12,23; -3,81] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2689	2718			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	1171 (43,55)	1287 (47,35)	0,85 [0,76; 0,95] 0,003	0,92 [0,87; 0,98] 0,005	-3,80 [-6,46; -1,15] 0,005
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,013		
p-Wert Verschlechterung OSS			0,068		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin bid: bis in die (zweimal täglich) CSS: Clinical Summary Score FAS: Full Analysis Set KI: Konfidenzintervall N': Anzahl Patienten in der Analyse OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril) OSS: Overall Summary Score RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril) RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril) Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert. Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-15-4					

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS bei Studienende zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für beide Subgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht auszugehen.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS bei Monat 8 sowie der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score OSS bei Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind auch hier gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-334: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' – Symptomfrequenz	3637	3632		
N' – Symptomlast	3640	3635		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
Symptomfrequenz				
N'	732	749		
Baseline Mittelwert (SE)	79,14 (0,76)	77,61 (0,79)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,00 (0,91)	-3,54 (0,91)	-0,47 [-2,94; 2,01]	0,712
Symptomlast				
N'	734	751		
Baseline Mittelwert (SE)	80,81 (0,73)	79,84 (0,70)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,28 (0,91)	-3,92 (0,90)	-0,35 [-2,82; 2,11]	0,778
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
Symptomfrequenz				
N'	2905	2883		
Baseline Mittelwert (SE)	79,25 (0,39)	78,75 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,41 (0,48)	-5,28 (0,49)	2,87 [1,61; 4,12]	< 0,001
Symptomlast				
N'	2906	2884		
Baseline Mittelwert (SE)	81,04 (0,36)	79,72 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,76 (0,48)	-4,96 (0,48)	2,20 [0,95; 3,45]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert – Symptomfrequenz				0,019
p-Wert – Symptomlast				0,070

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-16-1

In der Subgruppenanalyse zur Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomfrequenz zu Monat 8 zeigt sich für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit dieser Vortherapie ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ACE-Hemmer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomlast zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne diese Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-335: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3588	3589		
N' – Selbstwirksamkeit	3638	3632		
N' – Lebensqualität	3635	3632		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	723	745		
Baseline Mittelwert (SE)	73,91 (0,80)	70,92 (0,82)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,03 (0,89)	-2,83 (0,88)	-0,20 [-2,60; 2,20]	0,869
Selbstwirksamkeit				
N'	733	751		
Baseline Mittelwert (SE)	79,81 (0,69)	78,75 (0,70)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,82 (0,92)	-1,44 (0,91)	-0,38 [-2,87; 2,10]	0,762
Lebensqualität				
N'	731	751		
Baseline Mittelwert (SE)	68,40 (0,77)	67,07 (0,76)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,02 (0,89)	-2,44 (0,88)	0,43 [-1,98; 2,83]	0,728
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2865	2844		
Baseline Mittelwert (SE)	73,33 (0,42)	72,33 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,58 (0,47)	-3,59 (0,47)	2,00 [0,79; 3,22]	0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	2905	2881		
Baseline Mittelwert (SE)	80,13 (0,37)	79,30 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,82 (0,48)	-2,74 (0,49)	1,92 [0,67; 3,18]	0,003
Lebensqualität				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	2904	2881		
Baseline Mittelwert (SE)	68,86 (0,41)	67,74 (0,43)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,18 (0,47)	-2,78 (0,47)	2,60 [1,38; 3,82]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,108
p-Wert – Selbstwirksamkeit				0,104
p-Wert – Lebensqualität				0,114
Studienende*				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3717	3740		
N' – Selbstwirksamkeit	3742	3766		
N' – Lebensqualität	3741	3762		
N' - Soziale Beeinträchtigung	3623	3648		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	749	776		
Baseline Mittelwert (SE)	73,64 (0,79)	70,68 (0,81)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,61 (1,21)	-15,16 (1,19)	0,56 [-2,71; 3,83]	0,739
Selbstwirksamkeit				
N'	753	780		
Baseline Mittelwert (SE)	79,60 (0,69)	78,51 (0,69)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,22 (1,31)	-13,80 (1,29)	-0,42 [-3,96; 3,13]	0,818
Lebensqualität				
N'	751	780		
Baseline Mittelwert (SE)	68,12 (0,77)	66,83 (0,75)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,26 (1,20)	-12,15 (1,18)	0,89 [-2,36; 4,13]	0,591
Soziale Beeinträchtigung				
N'	725	757		
Baseline Mittelwert (SE)	71,46 (0,92)	70,50 (0,92)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,10 (1,29)	-13,85 (1,26)	0,75 [-2,73; 4,22]	0,674
Vortherapie mit ACE-Hemmer				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2968	2964		
Baseline Mittelwert (SE)	73,16 (0,42)	72,15 (0,41)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,83 (0,64)	-14,32 (0,64)	3,49 [1,83; 5,14]	< 0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	2989	2986		
Baseline Mittelwert (SE)	80,04 (0,36)	79,16 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,53 (0,69)	-13,82 (0,69)	3,29 [1,49; 5,08]	< 0,001
Lebensqualität				
N'	2990	2982		
Baseline Mittelwert (SE)	68,76 (0,41)	67,54 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-7,89 (0,63)	-11,65 (0,63)	3,76 [2,12; 5,41]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	2898	2891		
Baseline Mittelwert (SE)	72,53 (0,47)	71,52 (0,47)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,44 (0,68)	-14,01 (0,68)	4,56 [2,81; 6,32]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,117
p-Wert – Selbstwirksamkeit				0,068
p-Wert – Lebensqualität				0,121
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,055

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-16-2

Für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ergibt sich in den Subgruppenanalysen zur Veränderung im KCCQ Einzelscore körperliche Beeinträchtigung zu Monat 8 sowie im Einzelscore Selbstwirksamkeit zu Monat 8 und zum Studienende jeweils ein Hinweis auf eine

mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Vortherapie zeigt sich in allen Fällen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne diese Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den Einzelscores Lebensqualität zu Monat 8 und zum Studienende sowie körperliche Beeinträchtigung und soziale Beeinträchtigung bei Studienende zeigt sich ebenfalls jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist in allen Fällen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vortherapie mit ACE-Hemmer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-336: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' – CSS	3643	3638		
N' – OSS	3643	3638		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
CSS				
N'	734	752		
Baseline Mittelwert (SE)	76,95 (0,69)	74,87 (0,69)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,60 (0,83)	-3,22 (0,82)	-0,38 [-2,63; 1,86]	0,739
OSS				
N'	734	752		
Baseline Mittelwert (SE)	73,59 (0,68)	71,93 (0,68)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,02 (0,81)	-3,19 (0,81)	0,17 [-2,03; 2,37]	0,880
Vortherapie mit ACE-Hemmer				

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
CSS				
N'	2909	2886		
Baseline Mittelwert (SE)	76,76 (0,36)	75,83 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,31 (0,44)	-4,44 (0,44)	2,13 [0,99; 3,26]	< 0,001
OSS				
N'	2909	2886		
Baseline Mittelwert (SE)	73,82 (0,36)	72,81 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,62 (0,43)	-3,98 (0,43)	2,35 [1,24; 3,47]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert – CSS				0,051
p-Wert – OSS				0,083
Studienende*				
N' – CSS	3746	3769		
N' – OSS	3746	3769		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
CSS				
N'	754	780		
Baseline Mittelwert (SE)	76,77 (0,68)	74,51 (0,69)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,96 (1,21)	-15,77 (1,19)	0,81 [-2,45; 4,08]	0,625
OSS				
N'	754	780		
Baseline Mittelwert (SE)	73,37 (0,68)	71,62 (0,68)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,52 (1,18)	-14,46 (1,16)	0,94 [-2,25; 4,13]	0,564
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
CSS				
N'	2992	2989		
Baseline Mittelwert (SE)	76,64 (0,35)	75,65 (0,35)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,75 (0,64)	-15,36 (0,64)	3,60 [1,95; 5,26]	< 0,001
OSS				
N'	2992	2989		
Baseline Mittelwert (SE)	73,67 (0,36)	72,61 (0,36)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,41 (0,62)	-14,23 (0,62)	3,82 [2,21; 5,44]	< 0,001
Interaktion				
p-Wert – CSS				0,135
p-Wert – OSS				0,114

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OSS: Overall Summary Score
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-16-3

Für eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Veränderung im aggregierten KCCQ Score CSS zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer derartigen Vortherapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne diese Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Veränderung im aggregierten Score CSS zu Studienende, sowie im aggregierten Score OSS zu Monat 8 und zum Studienende zeigt sich ebenfalls jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist in allen Fällen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vortherapie mit ACE-Hemmer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-337: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3638			
CSS					
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	734	752			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	246 (33,51)	253 (33,64)	0,98 [0,79; 1,22] 0,867	1,00* [0,86; 1,15] 0,958	-0,13 [-4,93; 4,67] 0,958
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	2909	2886			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	878 (30,18)	1030 (35,69)	0,77 [0,69; 0,86] < 0,001	0,85 [0,79; 0,91] < 0,001	-5,51 [-7,92; -3,09] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,049		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert*

*****Nicht gerundetes RR < 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-16-4

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS bei Monat 8 zeigt sich für die Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer zeigt sich eine statistisch signifikante

Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne eine derartige Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-338: Ergebnisse der Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' – Symptomfrequenz	3637	3632		
N' – Symptomlast	3640	3635		
Keine Vortherapie mit ARB				
Symptomfrequenz				
N'	2899	2866		
Baseline Mittelwert (SE)	79,26 (0,39)	78,73 (0,38)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,35 (0,48)	-5,30 (0,49)	2,96 [1,70; 4,21]	< 0,001
Symptomlast				
N'	2900	2867		
Baseline Mittelwert (SE)	81,05 (0,36)	79,70 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,72 (0,48)	-4,97 (0,48)	2,25 [1,00; 3,50]	< 0,001
Vortherapie mit ARB				
Symptomfrequenz				
N'	738	766		
Baseline Mittelwert (SE)	79,09 (0,75)	77,70 (0,78)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,23 (0,91)	-3,47 (0,89)	-0,76 [-3,22; 1,70]	0,544
Symptomlast				
N'	740	768		
Baseline Mittelwert (SE)	80,78 (0,73)	79,88 (0,70)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-4,41 (0,90)	-3,89 (0,89)	-0,51 [-2,96; 1,93]	0,680
Interaktion				
p-Wert – Symptomfrequenz				0,008
p-Wert – Symptomlast				0,048

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)
Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-17-1

In den Subgruppenanalysen zur Veränderung in den KCCQ Einzelscores Symptomfrequenz und Symptomlast zu Monat 8 zeigt sich für die Vortherapie mit einem ARB jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ARB ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten ohne eine derartige Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-339: Ergebnisse der Einzelscores körperliche Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit, Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3588	3589		
N' – Selbstwirksamkeit	3638	3632		
N' – Lebensqualität	3635	3632		
N' - Soziale Beeinträchtigung	3448	3454		
Keine Vortherapie mit ARB				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2860	2827		
Baseline Mittelwert (SE)	73,36 (0,42)	72,34 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,53 (0,47)	-3,62 (0,47)	2,09 [0,87; 3,31]	< 0,001

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Selbstwirksamkeit				
N'	2899	2864		
Baseline Mittelwert (SE)	80,13 (0,37)	79,24 (0,37)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,81 (0,49)	-2,78 (0,49)	1,97 [0,71; 3,23]	0,002
Lebensqualität				
N'	2898	2864		
Baseline Mittelwert (SE)	68,85 (0,41)	67,69 (0,43)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,13 (0,47)	-2,80 (0,47)	2,67 [1,45; 3,89]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	2745	2715		
Baseline Mittelwert (SE)	72,69 (0,48)	71,49 (0,48)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,10 (0,52)	-4,12 (0,53)	3,02 [1,66; 4,38]	< 0,001
Vortherapie mit ARB				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	728	762		
Baseline Mittelwert (SE)	73,81 (0,80)	70,90 (0,82)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,24 (0,88)	-2,74 (0,87)	-0,50 [-2,88; 1,88]	0,680
Selbstwirksamkeit				
N'	739	768		
Baseline Mittelwert (SE)	79,82 (0,69)	78,99 (0,69)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,83 (0,91)	-1,31 (0,90)	-0,52 [-2,99; 1,94]	0,678
Lebensqualität				
N'	737	768		
Baseline Mittelwert (SE)	68,43 (0,76)	67,27 (0,75)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,18 (0,88)	-2,36 (0,87)	0,18 [-2,20; 2,57]	0,880
Soziale Beeinträchtigung				
N'	703	739		
Baseline Mittelwert (SE)	71,61 (0,93)	70,78 (0,91)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,18 (0,98)	-4,15 (0,96)	0,97 [-1,67; 3,62]	0,471

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,058
p-Wert – Selbstwirksamkeit				0,078
p-Wert – Lebensqualität				0,069
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,178
Studienende				
N' - Körperliche Beeinträchtigung	3717	3740		
N' – Selbstwirksamkeit	3742	3766		
N' – Lebensqualität	3741	3762		
N' - Soziale Beeinträchtigung	3623	3648		
Keine Vortherapie mit ARB				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	2962	2949		
Baseline Mittelwert (SE)	73,19 (0,42)	72,14 (0,41)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,86 (0,64)	-14,33 (0,64)	3,47 [1,81; 5,13]	< 0,001
Selbstwirksamkeit				
N'	2983	2971		
Baseline Mittelwert (SE)	80,03 (0,36)	79,10 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,58 (0,69)	-13,85 (0,70)	3,27 [1,47; 5,07]	< 0,001
Lebensqualität				
N'	2984	2967		
Baseline Mittelwert (SE)	68,76 (0,41)	67,48 (0,42)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-7,90 (0,63)	-11,66 (0,64)	3,77 [2,12; 5,41]	< 0,001
Soziale Beeinträchtigung				
N'	2892	2876		
Baseline Mittelwert (SE)	72,54 (0,47)	71,50 (0,47)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-9,48 (0,68)	-14,01 (0,68)	4,53 [2,77; 6,29]	< 0,001
Vortherapie mit ARB				
Körperliche Beeinträchtigung				
N'	755	791		
Baseline Mittelwert (SE)	73,53 (0,79)	70,77 (0,81)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,44 (1,20)	-15,08 (1,18)	0,63 [-2,61; 3,88]	0,702
Selbstwirksamkeit				
N'	759	795		
Baseline Mittelwert (SE)	79,61 (0,68)	78,76 (0,69)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,98 (1,31)	-13,68 (1,28)	-0,31 [-3,83; 3,21]	0,864
Lebensqualität				
N'	757	795		
Baseline Mittelwert (SE)	68,15 (0,76)	67,05 (0,75)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,18 (1,20)	-12,07 (1,17)	0,89 [-2,33; 4,12]	0,587
Soziale Beeinträchtigung				
N'	731	772		
Baseline Mittelwert (SE)	71,41 (0,91)	70,61 (0,91)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-12,92 (1,28)	-13,84 (1,25)	0,92 [-2,53; 4,37]	0,603
Interaktion				
p-Wert - Körperliche Beeinträchtigung				0,128
p-Wert – Selbstwirksamkeit				0,076
p-Wert – Lebensqualität				0,120
p-Wert - Soziale Beeinträchtigung				0,068

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-17-2

Für eine Vortherapie mit einem ARB ergibt sich in den Subgruppenanalysen zur Veränderung im KCCQ Einzelscore körperliche Beeinträchtigung zu Monat 8 sowie im Einzelscore Selbstwirksamkeit zu Monat 8 und zum Studienende jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne eine Vortherapie mit einem ARB zeigt sich in allen Fällen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer derartigen Vortherapie lässt

sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den Einzelscores körperliche Beeinträchtigung zum Studienende sowie den Einzelscores Lebensqualität und soziale Beeinträchtigung zu Monat 8 und zum Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind in allen Fällen gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine Vortherapie mit einem ARB ist in allen Fällen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ARB lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-340: Ergebnisse der aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N' – CSS	3643	3638		
N' – OSS	3643	3638		
Keine Vortherapie mit ARB				
CSS				
N'	2903	2869		
Baseline Mittelwert (SE)	76,78 (0,36)	75,83 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-2,27 (0,44)	-4,46 (0,44)	2,20 [1,06; 3,34]	< 0,001
OSS				
N'	2903	2869		
Baseline Mittelwert (SE)	73,83 (0,36)	72,80 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,58 (0,43)	-4,00 (0,43)	2,42 [1,30; 3,54]	< 0,001
Vortherapie mit ARB				
CSS				
N'	740	769		
Baseline Mittelwert (SE)	76,87 (0,69)	74,89 (0,69)		

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,77 (0,83)	-3,15 (0,81)	-0,62 [-2,85; 1,61]	0,586
OSS				
N'	740	769		
Baseline Mittelwert (SE)	73,55 (0,68)	71,99 (0,68)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-3,20 (0,81)	-3,14 (0,80)	-0,06 [-2,25; 2,13]	0,957
Interaktion				
p-Wert – CSS				0,027
p-Wert – OSS				0,048
Studienende*				
N' – CSS	3746	3769		
N' – OSS	3746	3769		
Keine Vortherapie mit ARB				
CSS				
N'	2986	2974		
Baseline Mittelwert (SE)	76,66 (0,36)	75,63 (0,35)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-11,78 (0,64)	-15,39 (0,64)	3,60 [1,95; 5,26]	< 0,001
OSS				
N'	2986	2974		
Baseline Mittelwert (SE)	73,69 (0,36)	72,58 (0,36)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-10,43 (0,62)	-14,24 (0,63)	3,81 [2,19; 5,43]	< 0,001
Vortherapie mit ARB				
CSS				
N'	760	795		
Baseline Mittelwert (SE)	76,70 (0,68)	74,62 (0,68)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-14,81 (1,20)	-15,65 (1,18)	0,84 [-2,40; 4,08]	0,611
OSS				
N'	760	795		
Baseline Mittelwert (SE)	73,33 (0,67)	71,76 (0,68)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-13,38 (1,17)	-14,39 (1,15)	1,01 [-2,16; 4,17]	0,533

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Interaktion				
p-Wert – CSS				0,137
p-Wert – OSS				0,122

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OSS: Overall Summary Score
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-17-3

In der Subgruppenanalyse zur Veränderung in den aggregierten KCCQ Scores CSS und OSS zu Monat 8 zeigt sich für die Vortherapie mit einem ARB jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ARB ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ARB lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Veränderung in den aggregierten KCCQ Scores CSS und OSS zum Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation für die Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine Vortherapie mit einem ARB ist in beiden Fällen eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Vortherapie mit einem ARB lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-341: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in dem aggregierten Score CSS für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	3643	3638			
CSS					
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	2903	2869			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	873 (30,07)	1027 (35,80)	0,76 [0,68; 0,85] < 0,001	0,84 [0,78; 0,90] < 0,001	-5,72 [-8,14; -3,30] < 0,001
Vortherapie mit ARB					
N'	740	769			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	251 (33,92)	256 (33,29)	1,02 [0,82; 1,26] 0,863	1,02 [0,88; 1,17] 0,796	0,63 [-4,14; 5,40] 0,796
Interaktion					
p-Wert Verschlechterung CSS			0,018		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-17-4

In der Subgruppenanalyse zur klinisch relevanten Verschlechterung im aggregierten Score CSS bei Monat 8 zeigt sich für die Vortherapie mit ARB ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ARB ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit ARB lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des

Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ARB kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-342: Ergebnisse des Einzelscores Symptomstabilität für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienende				
N'	3739	3766		
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
Symptomstabilität				
N'	1681	1582		
Baseline Mittelwert (SE)	61,87 (0,51)	61,35 (0,51)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,25 (0,73)	-18,35 (0,75)	3,10 [1,11; 5,08]	0,002
MRA-Therapie bei Baseline				
Symptomstabilität				
N'	2058	2184		
Baseline Mittelwert (SE)	64,27 (0,46)	63,93 (0,45)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-15,10 (0,68)	-16,22 (0,66)	1,12 [-0,62; 2,86]	0,208
Interaktion				
p-Wert - Symptomstabilität				0,142

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-18-1

Bei Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Symptomstabilität zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine MRA-Therapie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer MRA-Therapie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-343: Ergebnisse des Einzelscores Selbstwirksamkeit für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
Monat 8				
N'	3638	3632		
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
Selbstwirksamkeit				
N'	1636	1530		
Baseline Mittelwert (SE)	80,20 (0,49)	79,42 (0,49)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-1,32 (0,62)	-1,90 (0,64)	0,58 [-1,12; 2,28]	0,504
MRA-Therapie bei Baseline				
Selbstwirksamkeit				
N'	2002	2102		
Baseline Mittelwert (SE)	79,95 (0,43)	79,02 (0,44)		
Adjustierte Mittelwertveränderung (SE)	-0,77 (0,58)	-2,89 (0,57)	2,11 [0,62; 3,61]	0,006
Interaktion				
p-Wert - Selbstwirksamkeit				0,184

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
SE: Standard Error (Standardfehler)

Statistisches Modell: gemischtes Regressionsmodell mit den festen Faktoren *Behandlung, Baseline Score, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-18-2

Bei Betrachtung der Veränderung im KCCQ Einzelscore Selbstwirksamkeit zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer MRA-Therapie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-344: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderungen in den aggregierten Scores CSS und OSS für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	3746	3769			
CSS					
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1687	1584			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	463 (27,45)	384 (24,24)	1,26 [1,07; 1,49] 0,006	1,13 [1,01; 1,27] 0,037	3,20 [0,20; 6,20] 0,036
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2059	2185			
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	594 (28,85)	632 (28,92)	1,04 [0,91; 1,20] 0,546	1,00** [0,91; 1,10] 0,957	-0,08 [-2,80; 2,65] 0,957
OSS					
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1687	1584			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	715 (42,38)	781 (49,31)	0,74 [0,65; 0,86] <0,001	0,86 [0,80; 0,93] <0,001	-6,92 [-10,33; -3,51] <0,001
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	502 (29,76)	400 (25,25)	1,33 [1,13; 1,56] <0,001	1,18 [1,05; 1,32] 0,004	4,50 [1,45; 7,56] 0,004
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2059	2185			
Anzahl Patienten mit relevanter Verschlechterung - n (%)	863 (41,91)	995 (45,54)	0,86 [0,76; 0,97] 0,014	0,92 [0,86; 0,99] 0,018	-3,62 [-6,61; -0,64] 0,017
Anzahl Patienten mit relevanter Verbesserung - n (%)	648 (31,47)	647 (29,61)	1,14 [1,00; 1,31] 0,055	1,06 [0,97; 1,16] 0,188	1,86 [-0,91; 4,63] 0,188
Interaktion					
p-Wert Verbesserung CSS			0,086		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Verschlechterung OSS			0,134		
p-Wert Verbesserung OSS			0,161		

Relevante Verschlechterung: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
OSS: Overall Summary Score
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung* und *Baseline-Wert* * Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

** Nicht gerundetes RR < 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-5-18-4

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung im aggregierten Score CSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation für eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Patienten ohne MRA-Therapie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung in dem aggregierten Score OSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

Bei Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung im aggregierten Score OSS bei Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne MRA-Therapie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer MRA-Therapie bei

Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

4.3.1.3.2.15 Verträglichkeit – RCT

Für die Häufigkeit von UE und SUE sowie die UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, sind in Tabelle 4-345 alle durchgeführten Interaktionstests zusammengefasst. Dabei sind nach Methode I alle UE bzw. SUE inklusive Hospitalisierung und Tod in die Auswertung der entsprechenden Häufigkeiten eingeflossen, während in der Auswertung nach Methode II alle UE und SUE mit Ausnahme der Ereignisse Hospitalisierung und Tod berücksichtigt wurden.

Tabelle 4-345: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Interaktionstests der Subgruppen

	Methode I		Methode II	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
UE				
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,217	-	0,670	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,648	-	0,705	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,006	Beleg	0,073	Hinweis
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,160	Hinweis	0,526	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,700	-	0,665	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,609	-	0,278	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,991	-	0,592	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,752	-	0,851	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,420	-	0,621	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,562	-	0,847	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,243	-	0,483	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,806	-	0,905	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,323	-	0,662	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,017	Beleg	0,004	Beleg
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,413	-	0,748	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,634	-	0,957	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,991	-	0,501	-

	Methode I		Methode II	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,976	-	0,463	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,343	-	0,273	-
SUE				
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,032	Beleg	0,126	Hinweis
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,240	-	0,652	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,778	-	0,767	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,571	-	0,556	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,973	-	0,184	Hinweis
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,137	Hinweis	0,714	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,637	-	0,121	Hinweis
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,514	-	0,489	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,444	-	0,009	Beleg
NT-proBNP-Spiegel bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,742	-	0,458	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,354	-	0,103	Hinweis
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,316	-	0,506	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,914	-	0,553	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,089	Hinweis	0,730	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,277	-	0,001	Beleg
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,191	Hinweis	0,030	Beleg
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,820	-	0,474	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,860	-	0,221	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,146	Hinweis	0,582	-
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten				
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,867	-	0,916	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,544	-	0,712	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,052	Hinweis	0,008	Beleg

	Methode I		Methode II	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,360	-	0,394	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,306	-	0,137	Hinweis
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,697	-	0,130	Hinweis
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,730	-	0,910	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,735	-	0,196	Hinweis
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,361	-	0,398	-
NT-proBNP-Spiegel bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,332	-	0,649	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,677	-	0,901	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,801	-	0,968	-
eGFR bei Baseline (<60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,470	-	0,185	Hinweis
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,674	-	0,173	Hinweis
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,581	-	0,849	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,246	-	0,551	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,183	Hinweis	< 0,001	Beleg
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,285	-	< 0,001	Beleg
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,277	-	0,871	-

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

p < 0,05: Beleg für Interaktion
p < 0,20: Hinweis auf Interaktion
Interaktionstest aus folgendem Modell:
logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83)

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für die Häufigkeit von UE ergeben sich statistische Belege einer Interaktion für die Subgruppenmerkmale Geschlecht (Erhebung der UE nach Methode I) und Vorhofflimmern in der Anamnese (Erhebung der UE nach Methode I und II). Hinweise auf eine Interaktion bezüglich der Häufigkeit von UE zeigen sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht (Erhebung der UE nach Methode II) und ethnische Gruppe (Erhebung der UE nach Methode I).

Bezogen auf die Häufigkeit von SUE ergeben sich statistische Belege einer Interaktion für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) (Erhebung der SUE nach Methode I), systolischer Blutdruck bei Baseline, Diabetes bei Baseline und Hypertonie bei Baseline (Erhebung der SUE nach Methode II). Hinweise auf Interaktionen bezüglich der Häufigkeit von SUE finden sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), geografische Region, Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) und frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (Erhebung der SUE nach Methode II) sowie für die NYHA-Klasse bei Baseline, Vorhofflimmern in der Anamnese und Hypertonie bei Baseline (Erhebung der SUE nach Methode I).

Für die Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ergeben sich statistische Belege einer Interaktion für die Subgruppenmerkmale Geschlecht, Vortherapie mit ACE-Hemmer und Vortherapie mit ARB (Erhebung der UE jeweils nach Methode II). Hinweise auf Interaktionen zeigen sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Vortherapie mit ACE-Hemmer (Erhebung der UE nach Methode I) sowie für die geografische Region, NYHA-Klasse bei Baseline, Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %), eGFR bei Baseline und Vorhofflimmern in der Anamnese (Erhebung der UE nach Methode II).

Für die Häufigkeit relevanter UE fasst nachfolgende Tabelle 4-346 alle durchgeführten Interaktionstests zusammen. Für das UE neonatale/infantile Toxizität durch Aufnahme von Muttermilch wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da das UE in der Studie nicht auftrat.

Tabelle 4-346: Ergebnisse für die Häufigkeiten relevanter UE gemäß RMP - Interaktionstests der Subgruppen

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)		
Hypotonie	0,981	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,784	-
Hyperkaliämie	0,705	-
Angioödem	0,380	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,322	-
Lebertoxizität	0,715	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,106	Hinweis
Neutropenie	0,957	
Thrombozytopenie	0,160	Hinweis
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)		
Hypotonie	0,378	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,362	-
Hyperkaliämie	0,314	-
Angioödem	0,222	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,839	-
Lebertoxizität	0,137	Hinweis
Veränderung der kognitiven Funktion	0,483	-
Neutropenie	0,998	
Thrombozytopenie	0,543	
Geschlecht (männlich, weiblich)		
Hypotonie	0,798	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,355	-
Hyperkaliämie	0,754	-
Angioödem	0,761	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,490	-
Lebertoxizität	0,068	Hinweis
Veränderung der kognitiven Funktion	0,361	-
Neutropenie	0,957	
Thrombozytopenie	0,425	
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)		

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Hypotonie	0,646	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,513	-
Hyperkaliämie	0,794	-
Angioödem	0,987	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,604	-
Lebertoxizität	0,327	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,796	-
Neutropenie	1,000	
Thrombozytopenie	0,247	
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)		
Hypotonie	0,950	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,879	-
Hyperkaliämie	0,414	-
Angioödem	0,994	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,174	Hinweis
Lebertoxizität	0,859	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,734	-
Neutropenie	1,000	
Thrombozytopenie	0,270	
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)		
Hypotonie	0,529	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,407	-
Hyperkaliämie	0,862	-
Angioödem	0,132	Hinweis
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,956	-
Lebertoxizität	0,744	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,659	-
Neutropenie	0,955	
Thrombozytopenie	0,066	Hinweis
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)		
Hypotonie	0,444	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,461	-

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Hyperkaliämie	0,486	-
Angioödem	0,701	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,374	-
Lebertoxizität	0,110	Hinweis
Veränderung der kognitiven Funktion	0,441	-
Neutropenie	0,962	
Thrombozytopenie	0,028	Beleg
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)		
Hypotonie	0,583	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,647	-
Hyperkaliämie	0,903	-
Angioödem	0,467	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,289	-
Lebertoxizität	0,790	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,038	Beleg
Neutropenie	0,961	
Thrombozytopenie	0,050	Hinweis
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)		
Hypotonie	0,495	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,907	-
Hyperkaliämie	0,150	Hinweis
Angioödem	0,147	Hinweis
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,605	-
Lebertoxizität	0,998	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,655	-
Neutropenie	0,959	
Thrombozytopenie	0,855	
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)		
Hypotonie	0,127	Hinweis
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,830	-
Hyperkaliämie	0,033	Beleg
Angioödem	0,011	Beleg

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,572	-
Lebertoxizität	0,006	Beleg
Veränderung der kognitiven Funktion	0,289	-
Neutropenie	0,700	
Thrombozytopenie	0,186	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)		
Hypotonie	0,708	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,342	-
Hyperkaliämie	0,164	Hinweis
Angioödem	0,693	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,933	-
Lebertoxizität	0,362	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,736	-
Neutropenie	0,998	
Thrombozytopenie	0,330	
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)		
Hypotonie	0,888	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,729	-
Hyperkaliämie	0,782	-
Angioödem	0,050	Hinweis
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,891	-
Lebertoxizität	0,257	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,620	-
Neutropenie	0,919	
Thrombozytopenie	0,971	
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)		
Hypotonie	0,630	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,015	Beleg
Hyperkaliämie	0,440	-
Angioödem	0,807	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,570	-
Lebertoxizität	0,947	-

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Veränderung der kognitiven Funktion	0,991	-
Neutropenie	0,998	
Thrombozytopenie	0,174	Hinweis
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)		
Hypotonie	0,938	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,758	-
Hyperkaliämie	0,954	-
Angioödem	0,080	Hinweis
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,556	-
Lebertoxizität	0,120	Hinweis
Veränderung der kognitiven Funktion	0,495	-
Neutropenie	0,943	
Thrombozytopenie	0,332	
Diabetes bei Baseline (ja, nein)		
Hypotonie	0,166	Hinweis
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,934	-
Hyperkaliämie	0,743	-
Angioödem	0,463	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,647	-
Lebertoxizität	0,765	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,602	-
Neutropenie	0,949	
Thrombozytopenie	0,846	
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)		
Hypotonie	0,887	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,963	-
Hyperkaliämie	0,960	-
Angioödem	0,872	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,004	Beleg
Lebertoxizität	0,211	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,210	-
Neutropenie	0,952	
Thrombozytopenie	0,867	
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)		

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Hypotonie	0,790	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,669	-
Hyperkaliämie	0,265	-
Angioödem	0,885	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,846	-
Lebertoxizität	0,311	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,408	-
Neutropenie	0,720	
Thrombozytopenie	0,478	
Vortherapie mit ARB (ja, nein)		
Hypotonie	0,800	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,587	-
Hyperkaliämie	0,482	-
Angioödem	0,882	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,837	-
Lebertoxizität	0,289	-
Veränderung der kognitiven Funktion	0,426	-
Neutropenie	0,725	
Thrombozytopenie	0,490	
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)		
Hypotonie	0,551	-
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,463	-
Hyperkaliämie	0,835	-
Angioödem	0,444	-
Embryo-fetale Toxizität/Letalität	0,086	Hinweis
Lebertoxizität	0,162	Hinweis
Veränderung der kognitiven Funktion	0,875	-
Neutropenie	0,958	
Thrombozytopenie	0,915	

PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Quelle: Studie PARADIGM-HF (83) Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E		

Bezogen auf die Häufigkeit relevanter UE ergeben sich statistische Belege einer Interaktion

- für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) bei Thrombozytopenie
- für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) bei der Veränderung der kognitiven Funktion,
- für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP-Spiegel bei Baseline bei Hyperkaliämie, Angioödem und Lebertoxizität,
- für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline bei eingeschränkter Nierenfunktion und
- für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline bei embryo-fetaler Toxizität / Letalität.

Hinweise auf Interaktionen bezüglich der Häufigkeit relevanter UE gemäß RMP finden sich

- für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) bei Veränderung der kognitiven Funktion und Thrombozytopenie,
- für das Subgruppenmerkmal Subgruppe Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) bei Lebertoxizität,
- für das Subgruppenmerkmal Subgruppe Geschlecht bei Lebertoxizität,
- für das Subgruppenmerkmal geografische Region bei embryo-fetaler Toxizität / Letalität,
- für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline bei Angioödem und Thrombozytopenie,

- für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) bei Lebertoxizität,
- für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) bei Thrombozytopenie,
- für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline bei Hyperkaliämie und Angioödem,
- für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP-Spiegel bei Baseline bei Hypotonie und Thrombozytopenie,
- für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung bei Hyperkaliämie,
- für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose bei Angioödem,
- für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline bei Thrombozytopenie,
- für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese bei Angioödem und Lebertoxizität,
- für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline bei Hypotension,
- für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline bei embryo-fetaler Toxizität / Letalität und Lebertoxizität.

Die Ergebnisse der Verträglichkeitssubgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischem Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-347: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Alter < 65 Jahre	**N=2120**	**N=2174**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	864 (40,75)	1036 (47,65)	0,76 [0,67; 0,85] < 0,001	0,86 [0,80; 0,92] < 0,001	-6,90 [-9,86; -3,94] < 0,001
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	248 (11,70)	324 (14,90)	0,76 [0,63; 0,90] 0,002	0,78 [0,67; 0,92] 0,002	-3,21 [-5,23; -1,18] 0,002
Alter ≥ 65 Jahre	**N=2083**	**N=2055**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	1073 (51,51)	1106 (53,82)	0,91 [0,81; 1,03] 0,137	0,96 [0,90; 1,01] 0,137	-2,31 [-5,35; 0,73] 0,137
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	343 (16,47)	365 (17,76)	0,91 [0,78; 1,07] 0,269	0,93 [0,81; 1,06] 0,269	-1,29 [-3,59; 1,00] 0,269
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,032		
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,126		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-2-1, Tabelle A-8-2-2

Bei der Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) und Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ein Beleg bzw. Hinweis für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße

sind dabei unabhängig von der Methode für beide Altersgruppen gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich dabei eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ≥ 65 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-348: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Veränderung der kognitiven Funktion und Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Alter < 65 Jahre	**N=2120**	**N=2174**			
Anzahl Patienten mit					
Veränderung der kognitiven Funktion	32 (1,51)	22 (1,01)	1,50 [0,87; 2,59] 0,146	1,49 [0,87; 2,56] 0,146	0,50 [-0,17; 1,17] 0,144
Thrombozytopenie	9 (0,42)	16 (0,74)	0,58 [0,25; 1,30] 0,185	0,58 [0,26; 1,30] 0,185	-0,31 [-0,76; 0,14] 0,178
Alter ≥ 65 Jahre	**N=2083**	**N=2055**			
Anzahl Patienten mit					
Veränderung der kognitiven Funktion	54 (2,59)	61 (2,97)	0,87 [0,60; 1,26] 0,462	0,87 [0,61; 1,25] 0,462	-0,38 [-1,38; 0,63] 0,462
Thrombozytopenie	23 (1,10)	19 (0,92)	1,20 [0,65; 2,20] 0,565	1,19 [0,65; 2,19] 0,565	0,18 [-0,43; 0,79] 0,564
Interaktion					
Veränderung der kognitiven Funktion			0,106		
Thrombozytopenie			0,160		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-2-3

Für die Häufigkeit einer Veränderung der kognitiven Funktion sowie der Häufigkeit einer Thrombozytopenie ergeben die Interaktionstests jeweils einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet.

Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-349: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Alter < 75 Jahre	**N=3417**	**N=3446**			
Anzahl Patienten mit Lebertoxizität	108 (3,16)	156 (4,53)	0,69 [0,54; 0,88] 0,003	0,70 [0,55; 0,89] 0,003	-1,37 [-2,28; -0,46] 0,003
Alter ≥ 75 Jahre	**N=786**	**N=783**			
Anzahl Patienten mit Lebertoxizität	30 (3,82)	28 (3,58)	1,07 [0,63; 1,81] 0,800	1,07 [0,64; 1,77] 0,800	0,24 [-1,63; 2,11] 0,800
Interaktion					
Lebertoxizität			0,137		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-3-3

Für die Häufigkeit der Lebertoxizität ergibt sich in der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II ein Hinweis für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten < 75 Jahre zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ≥ 75 Jahre lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ≥ 75 Jahre kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-350: Ergebnisse für den Endpunkt UE für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Männlich	**N=3316**	**N=3270**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	2736 (82,51)	2706 (82,75)	0,98 [0,87; 1,12] 0,794	1,00* [0,98; 1,02] 0,794	-0,24 [-2,07; 1,59] 0,794
Anzahl Patienten mit UE (Methode II) - n (%)	2467 (74,40)	2462 (75,29)	0,95 [0,85; 1,07] 0,403	0,99 [0,96; 1,02] 0,403	-0,89 [-2,99; 1,20] 0,403
Weiblich	**N=887**	**N=959**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	683 (77,00)	797 (83,11)	0,68 [0,54; 0,86] 0,001	0,93 [0,88; 0,97] 0,001	-6,11 [-9,75; -2,46] 0,001
Anzahl Patienten mit UE (Methode II) - n (%)	637 (71,82)	737 (76,85)	0,77 [0,62; 0,95] 0,013	0,93 [0,89; 0,99] 0,014	-5,04 [-9,02; -1,05] 0,013
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,006		
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,073		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

*Nicht gerundetes RR < 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-4-1, Tabelle A-8-4-2

Bei Betrachtung der Häufigkeit von UE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich für das Geschlecht ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind

gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Frauen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Männern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung der Häufigkeit von UE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Frauen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Männer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-351: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Männlich	**N=3316**	**N=3270**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode I) - n (%)	379 (11,43)	403 (12,32)	0,92 [0,79; 1,07] 0,262	0,93 [0,81; 1,06] 0,262	-0,89 [-2,46; 0,67] 0,262
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	183 (5,52)	177 (5,41)	1,02 [0,83; 1,26] 0,850	1,02 [0,83; 1,25] 0,850	0,11 [-0,99; 1,20] 0,850
Weiblich	**N=887**	**N=959**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode I) - n (%)	71 (8,00)	113 (11,78)	0,65 [0,48; 0,89] 0,007	0,68 [0,51; 0,90] 0,007	-3,78 [-6,49; -1,07] 0,006
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	31 (3,49)	62 (6,47)	0,52 [0,34; 0,81] 0,004	0,54 [0,35; 0,82] 0,004	-2,97 [-4,94; -1,00] 0,003
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,052		
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,008		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-4-1, Tabelle A-8-4-2

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) für das Geschlecht ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Frauen ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ im Vergleich zu Enalapril. Bei Männern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Frauen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Männern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-352: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Männlich	**N=3316**	**N=3270**			
Anzahl Patienten mit Lebertoxizität	120 (3,62)	143 (4,37)	0,82 [0,64; 1,05] 0,119	0,83 [0,65; 1,05] 0,119	-0,75 [-1,70; 0,19] 0,118
Weiblich	**N=887**	**N=959**			
Anzahl Patienten mit Lebertoxizität	18 (2,03)	41 (4,28)	0,46 [0,26; 0,81] 0,007	0,47 [0,27; 0,82] 0,008	-2,25 [-3,83; -0,66] 0,005
Interaktion					
Lebertoxizität			0,068		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-4-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit des UE Lebertoxizität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Frauen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Männer lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Tabelle 4-353: Ergebnisse für den Endpunkt UE für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kaukasisch	**N=2777**	**N=2796**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	2257 (81,27)	2284 (81,69)	0,97 [0,85; 1,11] 0,691	0,99 [0,97; 1,02] 0,691	-0,41 [-2,45; 1,63] 0,691
Schwarz	**N=213**	**N=214**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	178 (83,57)	193 (90,19)	0,55 [0,31; 0,99] 0,045	0,93 [0,86; 1,00] 0,044	-6,62 [-12,99; -0,24] 0,042
Asiatisch	**N=757**	**N=750**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	612 (80,85)	633 (84,40)	0,78 [0,60; 1,02] 0,069	0,96 [0,91; 1,00] 0,069	-3,55 [-7,38; 0,27] 0,068
Andere	**N=456**	**N=469**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	372 (81,58)	393 (83,80)	0,86 [0,61; 1,20] 0,373	0,97 [0,92; 1,03] 0,374	-2,22 [-7,09; 2,66] 0,373
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,160		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-19-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit von UE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die ethnische Gruppe. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten der ethnischen Gruppe

Schwarz ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für alle weiteren ethnischen Gruppen lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die ethnische Gruppe ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal geografische Region

Tabelle 4-354: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Nordamerika	**N=310**	**N=292**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	67 (21,61)	73 (25,00)	0,83 [0,57; 1,21] 0,326	0,86 [0,65; 1,16] 0,326	-3,39 [-10,14; 3,37] 0,326
Lateinamerika	**N=726**	**N=732**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	89 (12,26)	122 (16,67)	0,70 [0,52; 0,94] 0,017	0,74 [0,57; 0,95] 0,017	-4,41 [-8,01; -0,80] 0,016
Westeuropa	**N=1027**	**N=1025**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	187 (18,21)	179 (17,46)	1,05 [0,84; 1,32] 0,659	1,04 [0,87; 1,26] 0,659	0,74 [-2,57; 4,06] 0,659
Zentraleuropa	**N=1397**	**N=1438**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	169 (12,10)	212 (14,74)	0,80 [0,64; 0,99] 0,039	0,82 [0,68; 0,99] 0,039	-2,65 [-5,15; -0,14] 0,039
Asien/Pazifik/Andere	**N=743**	**N=742**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	79 (10,63)	103 (13,88)	0,74 [0,54; 1,01] 0,057	0,77 [0,58; 1,01] 0,057	-3,25 [-6,58; 0,08] 0,056
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,184		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung*Subgruppe.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-20-2

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Bei Betrachtung der geografische Region ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von SUE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Lateinamerika und Zentraleuropa zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Nordamerika, Westeuropa oder Asien / Pazifik / Andere lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die geografische Region kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-355: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Nordamerika	**N=310**	**N=292**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	23 (7,42)	24 (8,22)	0,89 [0,49; 1,62] 0,715	0,90 [0,52; 1,56] 0,715	-0,80 [-5,09; 3,49] 0,715
Lateinamerika	**N=726**	**N=732**			

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	25 (3,44)	40 (5,46)	0,62 [0,37; 1,03] 0,064	0,63 [0,39; 1,03] 0,064	-2,02 [-4,14; 0,09] 0,061
Westeuropa	**N=1027**	**N=1025**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	78 (7,59)	66 (6,44)	1,19 [0,85; 1,68] 0,306	1,18 [0,86; 1,62] 0,306	1,16 [-1,05; 3,37] 0,305
Zentraleuropa	**N=1397**	**N=1438**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	60 (4,29)	84 (5,84)	0,72 [0,51; 1,02] 0,062	0,74 [0,53; 1,02] 0,062	-1,55 [-3,16; 0,07] 0,060
Asien/Pazifik/Andere	**N=743**	**N=742**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	28 (3,77)	25 (3,37)	1,12 [0,65; 1,95] 0,679	1,12 [0,66; 1,90] 0,679	0,40 [-1,49; 2,29] 0,678
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,137		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-20-2

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für die Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ergibt der Interaktionstest nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) einen Hinweis auf eine Ef-

fektmodifikation für die geografische Region. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die geografische Region ausgegangen.

Tabelle 4-356: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (embryo-fetale Toxizität/Letalität) für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Nordamerika	**N=310**	**N=292**			
Anzahl Patienten mit embryo-fetaler Toxizität/Letalität	2 (0,65)	8 (2,74)	0,23 [0,02; 1,17] 0,087	0,24 [0,05; 1,10] 0,066	-2,09 [-4,17; -0,02] 0,048
Lateinamerika	**N=726**	**N=732**			
Anzahl Patienten mit embryo-fetaler Toxizität/Letalität	2 (0,28)	5 (0,68)	0,40 [0,04; 2,46] 0,459	0,40 [0,08; 2,07] 0,277	-0,41 [-1,12; 0,30] 0,259
Westeuropa	**N=726**	**N=732**			
Anzahl Patienten mit embryo-fetaler Toxizität/Letalität	6 (0,58)	1 (0,10)	6,01 [0,73; 277,06] 0,125	5,99 [0,72; 49,65] 0,097	0,49 [-0,02; 0,99] 0,058
Zentraleuropa	**N=1397**	**N=1438**			
Anzahl Patienten mit embryo-fetaler Toxizität/Letalität	0 (0,00)	4 (0,28)	0,19 [0; 1,56] 0,132	0,11 [0,01; 2,12] 0,146	-0,28 [-0,55; -0,01] 0,045
Asien/Pazifik/Andere	**N=743**	**N=742**			
Anzahl Patienten mit embryo-fetaler Toxizität/Letalität	1 (0,13)	1 (0,13)	1,00 [0,01; 78,50] 1,000	1,00* [0,06; 15,94] 0,999	-0,00 [-0,37; 0,37] 0,999

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Interaktion					
Embryo-fetale Toxizität/Letalität			0,174		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: exaktes logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

*Nicht gerundetes RR < 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-20-3

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Für die Häufigkeit einer embryo-fetalen Toxizität / Letalität ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die geografische Region. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die geografische Region ausgegangen.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-357: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4196	4223			
NYHA I/II	N=3185	N=3141			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	1405 (44,11)	1555 (49,51)	0,81 [0,73; 0,89] < 0,001	0,89 [0,85; 0,94] < 0,001	-5,39 [-7,85; -2,94] < 0,001
NYHA III/IV	N=1011	N=1082			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	529 (52,32)	584 (53,97)	0,94 [0,79; 1,11] 0,450	0,97 [0,89; 1,05] 0,450	-1,65 [-5,93; 2,63] 0,450
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,137		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-5-1

Bei der Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße für die NYHA-Klasse sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit NYHA-Klasse I/II bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-358: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4196	4223			
NYHA I/II	N=3185	N=3141			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	166 (5,21)	167 (5,32)	0,98 [0,79; 1,22] 0,852	0,98 [0,80; 1,21] 0,852	-0,10 [-1,21; 1,00] 0,852
NYHA III/IV	N=1011	N=1082			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	48 (4,75)	72 (6,65)	0,70 [0,48; 1,02] 0,062	0,71 [0,50; 1,02] 0,062	-1,91 [-3,89; 0,07] 0,059
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,130		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-5-2

Für die Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ergibt der Interaktionstest nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-359: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Angioödem / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4196	4223			
NYHA I/II	**N=3185**	**N=3141**			
Anzahl Patienten mit					
Angioödem	232 (7,28)	252 (8,02)	0,90 [0,75; 1,08] 0,269	0,91 [0,76; 1,08] 0,269	-0,74 [-2,05; 0,57] 0,269
Thrombozytopenie	27 (0,85)	23 (0,73)	1,16 [0,66; 2,03] 0,604	1,16 [0,67; 2,01] 0,604	0,12 [-0,32; 0,55] 0,604
NYHA III/IV	**N=1011**	**N=1082**			
Anzahl Patienten mit					
Angioödem	67 (6,63)	59 (5,45)	1,23 [0,86; 1,76] 0,261	1,22 [0,87; 1,71] 0,260	1,17 [-0,87; 3,22] 0,260
Thrombozytopenie	4 (0,40)	12 (1,11)	0,35 [0,11; 1,10] 0,073	0,36 [0,12; 1,10] 0,073	-0,71 [-1,45; 0,02] 0,057
Interaktion					
Angioödem			0,132		
Thrombozytopenie			0,066		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-5-3

Bei der Betrachtung der Häufigkeit des Auftretens eines Angioödems und einer Thrombozytopenie ergeben die Interaktionstests jeweils einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unter-

schiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-360: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4228			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %	**N=2250**	**N=2289**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	311 (13,82)	394 (17,21)	0,77 [0,66; 0,91] 0,002	0,80 [0,70; 0,92] 0,002	-3,39 [-5,49; -1,29] 0,002
Ejektionsfraktion > 30 %	**N=1953**	**N=1939**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	280 (14,34)	295 (15,21)	0,93 [0,78; 1,11] 0,441	0,94 [0,81; 1,10] 0,441	-0,88 [-3,11; 1,35] 0,441
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,121		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-8-2

Bei der Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-361: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Lebertoxizität und / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4228			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %	**N=2250**	**N=2289**			
Anzahl Patienten mit					
Lebertoxizität	90 (4,00)	105 (4,59)	0,87 [0,65; 1,16] 0,330	0,87 [0,66; 1,15] 0,330	-0,59 [-1,77; 0,59] 0,329
Thrombozytopenie	23 (1,02)	16 (0,70)	1,47 [0,77; 2,78] 0,241	1,46 [0,77; 2,76] 0,241	0,32 [-0,21; 0,86] 0,239
Ejektionsfraktion > 30 %	**N=1953**	**N=1939**			
Anzahl Patienten mit					
Lebertoxizität	48 (2,46)	79 (4,07)	0,59 [0,41; 0,85] 0,005	0,60 [0,42; 0,86] 0,005	-1,62 [-2,73; -0,50] 0,005
Thrombozytopenie	9 (0,46)	19 (0,98)	0,47 [0,21; 1,04] 0,061	0,47 [0,21; 1,04] 0,061	-0,52 [-1,05; 0,01] 0,056
Interaktion					
Lebertoxizität			0,110		
Thrombozytopenie			0,028		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-8-3

Für die Häufigkeit des UE Thrombozytopenie ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen

zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch die Ejektionsfraktion I bei Baseline ausgegangen.

Bei Betrachtung der Häufigkeit des UE Lebertoxizität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)

Tabelle 4-362: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4228			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %	**N=3731**	**N=3738**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	184 (4,93)	194 (5,19)	0,95 [0,77; 1,17] 0,611	0,95 [0,78; 1,16] 0,611	-0,26 [-1,25; 0,74] 0,611
Ejektionsfraktion > 35 %	**N=472**	**N=490**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	30 (6,36)	45 (9,18)	0,67 [0,42; 1,09] 0,104	0,69 [0,44; 1,08] 0,105	-2,83 [-6,20; 0,55] 0,100
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,196		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-9-2

Für die Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ergibt der Interaktionstest nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird

nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-363: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Veränderung der kognitiven Funktion / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4228			
Ejektionsfraktion ≤ 35 %	**N=3731**	**N=3738**			
Anzahl Patienten mit					
Veränderung der kognitiven Funktion	77 (2,06)	64 (1,71)	1,21 [0,87; 1,69] 0,265	1,21 [0,87; 1,67] 0,265	0,35 [-0,27; 0,97] 0,264
Thrombozytopenie	30 (0,80)	26 (0,70)	1,16 [0,68; 1,96] 0,587	1,16 [0,69; 1,95] 0,587	0,11 [-0,28; 0,50] 0,587
Ejektionsfraktion > 35 %	**N=472**	**N=490**			
Anzahl Patienten mit					
Veränderung der kognitiven Funktion	9 (1,91)	19 (3,88)	0,48 [0,22; 1,08] 0,075	0,49 [0,22; 1,08] 0,076	-1,97 [-4,08; 0,14] 0,067
Thrombozytopenie	2 (0,42)	9 (1,84)	0,23 [0,05; 1,06] 0,059	0,23 [0,05; 1,06] 0,060	-1,41 [-2,74; -0,09] 0,037
Interaktion					
Veränderung der kognitiven Funktion			0,038		
Thrombozytopenie			0,050		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-9-3

Für die Häufigkeit einer Veränderung der kognitiven Funktion ergibt der Interaktionstest einen statistischen Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Für die Häufigkeit des UE Thrombozytopenie ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch auch hier nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-364: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal systolischen Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Blutdruck ≤ 120 mmHg	**N=2311**	**N=2311**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	316 (13,67)	412 (17,83)	0,73 [0,62; 0,86] < 0,001	0,77 [0,67; 0,88] < 0,001	-4,15 [-6,25; -2,06] < 0,001
Blutdruck > 120 mmHg	**N=1892**	**N=1918**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	275 (14,53)	277 (14,44)	1,01 [0,84; 1,21] 0,935	1,01 [0,86; 1,17] 0,935	0,09 [-2,14; 2,33] 0,935
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,009		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-7-2

Bei Betrachtung der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von SUE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich für den systolischen Blutdruck bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einem Blutdruck ≤ 120 mmHg ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem Blutdruck > 120 mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-365: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hyperkaliämie / Angioödem) für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Blutdruck ≤ 120 mmHg	**N=2311**	**N=2311**			
Anzahl Patienten mit					
Hyperkaliämie	259 (11,21)	336 (14,54)	0,74 [0,62; 0,88] < 0,001	0,77 [0,66; 0,90]* < 0,001	-3,33 [-5,26; -1,40] < 0,001
Angioödem	166 (7,18)	189 (8,18)	0,87 [0,70; 1,08] 0,204	0,88 [0,72; 1,07] 0,204	-1,00 [-2,53; 0,54] 0,204
Blutdruck > 120 mmHg	**N=1892**	**N=1918**			
Anzahl Patienten mit					
Hyperkaliämie	241 (12,74)	269 (14,03)	0,89 [0,74; 1,08] 0,243	0,91 [0,77; 1,07] 0,244	-1,29 [-3,45; 0,87] 0,243
Angioödem	134 (7,08)	123 (6,41)	1,11 [0,86; 1,43] 0,410	1,10 [0,87; 1,40] 0,410	0,67 [-0,92; 2,26] 0,410
Interaktion					
Hyperkaliämie			0,150		
Angioödem			0,147		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

*exaktes 95 %-KI: [0,662; 0,897]

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-7-3

Bei Betrachtung des systolischen Blutdruckes bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von Hyperkaliämie ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 120 mmHg ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im

Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 120 mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Für die Häufigkeit von Angioödemen ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den systolischen Blutdruck bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Tabelle 4-366: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hypotonie / Hyperkaliämie / Angioödem / Lebertoxizität / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4198	4220			
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l	**N=2163**	**N=2202**			
Anzahl Patienten mit					
Hypotonie	519 (23,99)	376 (17,08)	1,53 [1,32; 1,78] < 0,001	1,41 [1,25; 1,58]* < 0,001	6,92 [4,53; 9,31] < 0,001
Hyperkaliämie	216 (9,99)	300 (13,62)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001	0,73 [0,62; 0,86] < 0,001	-3,64 [-5,55; -1,73] < 0,001
Angioödem	128 (5,92)	164 (7,45)	0,78 [0,62; 0,99] 0,044	0,79 [0,64; 0,99] 0,044	-1,53 [-3,01; -0,05] 0,043
Lebertoxizität	42 (1,94)	85 (3,86)	0,49 [0,34; 0,72] < 0,001	0,50 [0,35; 0,72] < 0,001	-1,92 [-2,91; -0,93] < 0,001
Thrombozytopenie	12 (0,55)	19 (0,86)	0,64 [0,31; 1,32] 0,229	0,64 [0,31; 1,32] 0,229	-0,31 [-0,81; 0,19] 0,225
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l	**N=2035**	**N=2018**			
Anzahl Patienten mit					
Hypotonie	506 (24,86)	409 (20,27)	1,30 [1,12; 1,51] < 0,001	1,23 [1,09; 1,38] < 0,001	4,60 [2,03; 7,17] < 0,001
Hyperkaliämie	284 (13,96)	300 (14,87)	0,93 [0,78; 1,11] 0,409	0,94 [0,81; 1,09] 0,409	-0,91 [-3,07; 1,25] 0,409
Angioödem	172 (8,45)	144 (7,14)	1,20 [0,95; 1,51] 0,118	1,18 [0,96; 1,47] 0,119	1,32 [-0,33; 2,97] 0,118
Lebertoxizität	96 (4,72)	99 (4,91)	0,96 [0,72; 1,28] 0,779	0,96 [0,73; 1,26] 0,779	-0,19 [-1,51; 1,13] 0,779

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Thrombozytopenie	20 (0,98)	16 (0,79)	1,24 [0,64; 2,40] 0,520	1,24 [0,64; 2,39] 0,520	0,19 [-0,39; 0,77] 0,519
Interaktion					
Hypotonie			0,127		
Hyperkaliämie			0,033		
Angioödem			0,011		
Lebertoxizität			0,006		
Thrombozytopenie			0,186		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

*exaktes 95 %-KI: [1,248; 1,582]

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-10-3

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von Angioödemen zeigt sich für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der Häufigkeit von Hypotonie zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Enalapril. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Enalapril gegenüber LCZ696 zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Bei Betrachtung der Häufigkeit von Hyperkaliämie und von Lebertoxizität zeigt sich für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline jeweils ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die

Effektmaße sind beide Male gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Für die Häufigkeit des UE Thrombozytopenie ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch den NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-367: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=1586**	**N=1551**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	228 (14,38)	231 (14,89)	0,96 [0,79; 1,17] 0,682	0,97 [0,82; 1,14] 0,682	-0,52 [-2,99; 1,96] 0,682
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=2617**	**N=2678**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	363 (13,87)	458 (17,10)	0,78 [0,67; 0,91] 0,001	0,81 [0,71; 0,92] 0,001	-3,23 [-5,18; -1,29] 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,103		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-11-2

Bei Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Patienten ohne frühere Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-368: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hyperkaliämie) für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4228			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=1586**	**N=1551**			
Anzahl Patienten mit Hyperkaliämie	196 (12,36)	208 (13,41)	0,91 [0,74; 1,12] 0,379	0,92 [0,77; 1,11] 0,379	-1,05 [-3,40; 1,29] 0,379
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=2617**	**N=2678**			
Anzahl Patienten mit Hyperkaliämie	304 (11,62)	397 (14,82)	0,76 [0,64; 0,89] < 0,001	0,78 [0,68; 0,90]* < 0,001	-3,21 [-5,03; -1,39] < 0,001
Interaktion					
Hyperkaliämie			0,164		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

*exaktes 95 %-KI: [0,682; 0,901]

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-11-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit von Hyperkaliämie zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Bei Patienten ohne frühere Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-369: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Angioödem) für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr	**N=1282**	**N=1253**			
Anzahl Patienten mit Angioödem	76 (5,93)	93 (7,42)	0,79 [0,57; 1,08] 0,133	0,80 [0,60; 1,07] 0,133	-1,49 [-3,44; 0,45] 0,132
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre	**N=1629**	**N=1616**			
Anzahl Patienten mit Angioödem	119 (7,31)	94 (5,82)	1,28 [0,96; 1,69] 0,088	1,26 [0,97; 1,63] 0,088	1,49 [-0,21; 3,19] 0,087
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre	**N=1292**	**N=1360**			
Anzahl Patienten mit Angioödem	105 (8,13)	125 (9,19)	0,87 [0,67; 1,15] 0,329	0,88 [0,69; 1,13] 0,331	-1,06 [-3,20; 1,08] 0,330
Interaktion					
Angioödem			0,050		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-12-3

Für die Häufigkeit von Angioödemen ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da

die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die Zeit seit Erstdiagnose ausgegangen.

Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Tabelle 4-370: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²	**N=1547**	**N=1529**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	89 (5,75)	112 (7,33)	0,77 [0,58; 1,03] 0,078	0,79 [0,60; 1,03] 0,079	-1,57 [-3,32; 0,18] 0,078
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²	**N=2656**	**N=2700**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	125 (4,71)	127 (4,70)	1,00 [0,78; 1,29] 0,996	1,00* [0,79; 1,27] 0,996	0,00 [-1,13; 1,14] 0,996
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,185		

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

*Nicht gerundetes RR > 1,00

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-6-2

Bei Betrachtung der Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch eGFR bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-371: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (eingeschränkte Nierenfunktion / Thrombozytopenie) für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²	**N=1547**	**N=1529**			
Anzahl Patienten mit					
eingeschränkter Nierenfunktion	376 (24,31)	446 (29,17)	0,78 [0,66; 0,92] 0,002	0,83 [0,74; 0,94] 0,002	-4,86 [-7,99; -1,74] 0,002
Thrombozytopenie	16 (1,03)	23 (1,50)	0,68 [0,36; 1,30] 0,246	0,69 [0,36; 1,30] 0,247	-0,47 [-1,26; 0,32] 0,244
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²	**N=2656**	**N=2700**			
Anzahl Patienten mit					
eingeschränkter Nierenfunktion	306 (11,52)	300 (11,11)	1,04 [0,88; 1,23] 0,636	1,04 [0,89; 1,20] 0,636	0,41 [-1,29; 2,11] 0,636
Thrombozytopenie	16 (0,60)	12 (0,44)	1,36 [0,64; 2,87] 0,425	1,36 [0,64; 2,86] 0,425	0,16 [-0,23; 0,54] 0,423
Interaktion					
Eingeschränkte Nierenfunktion			0,015		
Thrombozytopenie			0,174		

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-6-3

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigt sich für die eGFR bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind

nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die eGFR bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Für die Häufigkeit des UE Thrombozytopenie ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für die eGFR bei Baseline. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch die eGFR bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Tabelle 4-372: Ergebnisse für den Endpunkt UE für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=2680**	**N=2644**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	2141 (79,89)	2192 (82,90)	0,82 [0,71; 0,94] 0,005	0,96 [0,94; 0,99] 0,005	-3,02 [-5,11; -0,93] 0,005
Anzahl Patienten mit UE (Methode II) - n (%)	1936 (72,24)	2013 (76,13)	0,82 [0,72; 0,92] 0,001	0,95 [0,92; 0,98] 0,001	-3,90 [-6,24; -1,55] 0,001
Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=1523**	**N=1585**			
Anzahl Patienten mit UE (Methode I) - n (%)	1278 (83,91)	1311 (82,71)	1,09 [0,90; 1,32] 0,370	1,01 [0,98; 1,05] 0,369	1,20 [-1,42; 3,82] 0,369
Anzahl Patienten mit UE (Methode II) - n (%)	1168 (76,69)	1186 (74,83)	1,11 [0,94; 1,30] 0,226	1,02 [0,98; 1,07] 0,225	1,86 [-1,15; 4,88] 0,225
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,017		
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,004		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion Behandlung*Subgruppe.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-14-1, Tabelle A-8-14-2

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von UE zeigt sich für Vorhofflimmern in der Anamnese ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation sowohl für Methode I als auch für

Methode II (mit / ohne Hospitalisierung und Tod). Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. In beiden Fällen ergibt sich für Patienten ohne Vorhofflimmern eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne Vorhofflimmern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Vorhofflimmern in der Anamnese kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-373: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=2680**	**N=2644**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	1184 (44,18)	1249 (47,24)	0,88 [0,79; 0,98] 0,025	0,94 [0,88; 0,99] 0,025	-3,06 [-5,74; -0,38] 0,025
Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=1523**	**N=1585**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	753 (49,44)	893 (56,34)	0,76 [0,66; 0,87] < 0,001	0,88 [0,82; 0,94] < 0,001	-6,90 [-10,40; -3,40] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,089		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-14-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Sub-

gruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Vorhofflimmern in der Anamnese ausgegangen.

Tabelle 4-374: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=2680**	**N=2644**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	141 (5,26)	140 (5,30)	0,99 [0,78; 1,26] 0,956	0,99 [0,79; 1,25] 0,956	-0,03 [-1,24; 1,17] 0,956
Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=1523**	**N=1585**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	73 (4,79)	99 (6,25)	0,76 [0,55; 1,03] 0,077	0,77 [0,57; 1,03] 0,078	-1,45 [-3,06; 0,15] 0,076
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,173		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-14-2

Für die Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) ergibt der Interaktionstest einen Hinweis auf eine Ef-

fektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Demzufolge wird nicht von einer möglichen Effektmodifikation durch Vorhofflimmern in der Anamnese ausgegangen.

Tabelle 4-375: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Angioödem / Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=2680**	**N=2644**			
Anzahl Patienten mit					
Angioödem	194 (7,24)	177 (6,69)	1,09 [0,88; 1,34] 0,435	1,08 [0,89; 1,32] 0,436	0,54 [-0,82; 1,91] 0,435
Lebertoxizität	78 (2,91)	86 (3,25)	0,89 [0,65; 1,22] 0,470	0,89 [0,66; 1,21] 0,470	-0,34 [-1,27; 0,59] 0,470
Vorhofflimmern in der Anamnese	**N=1523**	**N=1585**			
Anzahl Patienten mit					
Angioödem	106 (6,96)	135 (8,52)	0,80 [0,62; 1,05] 0,105	0,82 [0,64; 1,04] 0,105	-1,56 [-3,43; 0,32] 0,104
Lebertoxizität	60 (3,94)	98 (6,18)	0,62 [0,45; 0,86] 0,005	0,64 [0,47; 0,87] 0,005	-2,24 [-3,78; -0,71] 0,004
Interaktion					
Angioödem			0,080		
Lebertoxizität			0,120		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-14-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit von Angioödemen zeigt sich für ein Vorhofflimmern in der Anamnese ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerich-

tet. Da die Unterschiede in den Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant sind, wird nicht von einer Effektmodifikation durch ein Vorhofflimmern in der Anamnese ausgegangen.

Auch bei der Betrachtung der Häufigkeit von Lebertoxizität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Anamnese ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne Vorhofflimmern in der Anamnese lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch ein Vorhofflimmern in der Anamnese ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Tabelle 4-376: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Diabetes bei Baseline	**N=2745**	**N=2766**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	329 (11,99)	442 (15,98)	0,72 [0,61; 0,84] < 0,001	0,75 [0,66; 0,86] < 0,001	-3,99 [-5,82; -2,17] < 0,001
Diabetes bei Baseline	**N=1458**	**N=1463**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	262 (17,97)	247 (16,88)	1,08 [0,89; 1,31] 0,439	1,06 [0,91; 1,25] 0,439	1,09 [-1,66; 3,84] 0,439
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,001		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-13-2

Bei Betrachtung der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von SUE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich für Diabetes bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Diabetes ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Diabetes lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-377: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (Hypotonie) für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Diabetes bei Baseline	**N=2745**	**N=2766**			
Anzahl Patienten mit Hypotonie	681 (24,81)	500 (18,08)	1,50 [1,31; 1,70] < 0,001	1,37 [1,24; 1,52] < 0,001	6,73 [4,57; 8,89] < 0,001
Diabetes bei Baseline	**N=1458**	**N=1463**			
Anzahl Patienten mit Hypotonie	346 (23,73)	286 (19,55)	1,28 [1,07; 1,53] 0,006	1,21 [1,06; 1,39] 0,006	4,18 [1,20; 7,17] 0,006
Interaktion					
Hypotonie			0,166		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-13-3

Bei Betrachtung der Häufigkeit von Hypotonie zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch Diabetes bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von Enalapril. Für beide Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von Enalapril im Vergleich zu LCZ696 zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Diabetes bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-378: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Keine Hypertonie bei Baseline	**N=1227**	**N=1242**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	511 (41,65)	601 (48,39)	0,76 [0,65; 0,89] < 0,001	0,86 [0,79; 0,94] < 0,001	-6,74 [-10,66; -2,83] < 0,001
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	144 (11,74)	204 (16,43)	0,68 [0,54; 0,85] < 0,001	0,71 [0,59; 0,87] < 0,001	-4,69 [-7,43; -1,95] < 0,001
Hypertonie bei Baseline	**N=2976**	**N=2987**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	1426 (47,92)	1541 (51,59)	0,86 [0,78; 0,96] 0,005	0,93 [0,88; 0,98] 0,005	-3,67 [-6,21; -1,14] 0,005
Anzahl Patienten mit SUE (Methode II) - n (%)	447 (15,02)	485 (16,24)	0,91 [0,79; 1,05] 0,196	0,93 [0,82; 1,04] 0,196	-1,22 [-3,06; 0,63] 0,196
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,191		
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			0,030		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-15-2

Bei Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) zeigt sich für das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Ef-

fektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne Hypertonie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit Hypertonie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind wiederum gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-379: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (embryo-fetale Toxizität/Letalität) für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Kein Hypertonie bei Baseline	**N=1227**	**N=1242**			
Anzahl Patienten mit					
embryo-fetaler Toxizität/Letalität	7 (0,57)	1 (0,08)	7,12 [0,87; 57,94] 0,067	7,09 [0,87; 57,51] 0,067	0,49 [0,04; 0,94] 0,033
Hypertonie bei Baseline	**N=2976**	**N=2987**			
Anzahl Patienten mit					
embryo-fetaler Toxizität/Letalität	4 (0,13)	18 (0,60)	0,22 [0,08; 0,66] 0,007	0,22 [0,08; 0,66] 0,007	-0,47 [-0,78; -0,16] 0,003
Interaktion					
Embryo-fetale Toxizität/Letalität			0,004		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-15-3

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit embryo-fetaler Toxizität / Letalität zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit Hypertonie bei Baseline ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril. Bei Patienten ohne Hypertonie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch Hypertonie bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-380: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=928**	**N=951**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode I) - n (%)	92 (9,91)	125 (13,14)	0,73 [0,55; 0,97] 0,029	0,75 [0,59; 0,97] 0,029	-3,23 [-6,11; -0,35] 0,028
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	34 (3,66)	76 (7,99)	0,44 [0,29; 0,66] < 0,001	0,46 [0,31; 0,68] < 0,001	-4,33 [-6,43; -2,22] < 0,001
Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=3275**	**N=3278**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode I) - n (%)	358 (10,93)	391 (11,93)	0,91 [0,78; 1,06] 0,205	0,92 [0,80; 1,05] 0,205	-1,00 [-2,54; 0,54] 0,205
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	180 (5,50)	163 (4,97)	1,11 [0,89; 1,38] 0,341	1,11 [0,90; 1,36] 0,342	0,52 [-0,55; 1,60] 0,341
Interaktion					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
p-Wert Interaktionstest (Methode I)			0,183		
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			< 0,001		

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-16-1, Tabelle A-8-16-2

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod), zeigt sich für eine Vortherapie mit ACE-Hemmer ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer derartigen Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei Betrachtung der Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Vortherapie mit ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer derartigen Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist auf Grund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-381: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Keine Vortherapie mit ARB	**N=3267**	**N=3261**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	180 (5,51)	164 (5,03)	1,10 [0,89; 1,37] 0,385	1,10 [0,89; 1,35] 0,385	0,48 [-0,60; 1,56] 0,385
Vortherapie mit ARB	**N=936**	**N=968**			
Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (Methode II) - n (%)	34 (3,63)	75 (7,75)	0,45 [0,30; 0,68] < 0,001	0,47 [0,32; 0,70] < 0,001	-4,12 [-6,18; -2,05] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest (Methode II)			< 0,001		

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Methode I: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE inkl. der Ereignisse Hospitalisierung und Tod
Methode II: Berücksichtigung aller UE bzw. SUE ohne die Ereignisse Hospitalisierung und Tod

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-17-2

In der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit von UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, zeigt sich nach Methode II (ohne Hospitalisierung und Tod) für die Vortherapie mit einem ARB ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Vortherapie mit einem ARB ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten ohne eine derartige Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwi-

schen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Vortherapie mit einem ARB kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-382: Ergebnisse für den Endpunkt SUE für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Keine MRA-Therapie bei Baseline	**N=1920**	**N=1818**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	917 (47,76)	986 (54,24)	0,77 [0,68; 0,88] <0,001	0,88 [0,83; 0,94] <0,001	-6,48 [-9,67; -3,28] <0,001
MRA-Therapie bei Baseline	**N=2283**	**N=2411**			
Anzahl Patienten mit SUE (Methode I) - n (%)	1020 (44,68)	1156 (47,95)	0,88 [0,78; 0,98] 0,025	0,93 [0,88; 0,99] 0,025	-3,27 [-6,12; -0,42] 0,025
Interaktion					
SUE			0,146		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set
SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-18-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit von SUE nach Methode I (mit Hospitalisierung und Tod) zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-383: Ergebnisse für den Endpunkt relevante UE gemäß RMP (embryo-fetale Toxizität/Letalität / Lebertoxizität) für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid (N=4203)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4229)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4203	4229			
Keine MRA-Therapie bei Baseline	**N=1920**	**N=1818**			
Anzahl Patienten mit					
embryo-fetaler Toxizität/Letalität	3 (0,16)	11 (0,61)	0,26 [0,07; 0,92] 0,037	0,26 [0,07; 0,92] 0,037	-0,45 [-0,85; -0,05] 0,027
Lebertoxizität	76 (3,96)	82 (4,51)	0,87 [0,63; 1,20] 0,402	0,88 [0,65; 1,19] 0,402	-0,55 [-1,84; 0,74] 0,402
MRA-Therapie bei Baseline	**N=2467**	**N=2589**			
Anzahl Patienten mit					
embryo-fetaler Toxizität/Letalität	8 (0,35)	8 (0,33)	1,06 [0,40; 2,82] 0,913	1,06 [0,40; 2,81] 0,913	0,02 [-0,32; 0,35] 0,913
Lebertoxizität	62 (2,72)	102 (4,23)	0,63 [0,46; 0,87] 0,005	0,64 [0,47; 0,88] 0,005	-1,51 [-2,56; -0,47] 0,004
Interaktion					
Embryo-fetale Toxizität/Letalität			0,086		
Lebertoxizität			0,162		

bid: bis in die (zweimal täglich)
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
SAF: Safety Analysis Set

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (83), Tabelle A-8-18-3

Für eine MRA-Therapie bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Häufigkeit embryo-fetaler Toxizität / Letalität ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die

Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten ohne eine MRA-Therapie bei Baseline zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Auch bei der Betrachtung der Häufigkeit der Lebertoxizität zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch eine MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer MRA-Therapie bei Baseline ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine MRA-Therapie bei Baseline lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

4.3.1.3.2.16 Primärer Endpunkt – RCT

Tabelle 4-384: Ergebnisse für den primären Endpunkt - Interaktionstests der Subgruppen

	Häufigkeit des primären Endpunkts		Zeit bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,461	-	0,471	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,297	-	0,325	-
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,776	-	0,626	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)	0,302	-	0,395	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)	0,278	-	0,374	-
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)	0,020	Beleg	0,034	Beleg
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)	0,437	-	0,713	-
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)	0,370	-	0,360	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)	0,929	-	0,871	-
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l)	0,332	-	0,195	Hinweis
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)	0,087	Hinweis	0,096	Hinweis
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)	0,374	-	0,268	-
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)	0,735	-	0,907	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)	0,204	-	0,252	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)	0,350	-	0,404	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)	0,944	-	0,871	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)	0,112	Hinweis	0,091	Hinweis
Vortherapie mit ARB (ja, nein)	0,117	Hinweis	0,093	Hinweis
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)	0,082	Hinweis	0,105	Hinweis

	Häufigkeit des primären Endpunkts		Zeit bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Primärer Endpunkt besteht aus den Ereignissen Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und kardiovaskulärer Tod.				
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association $p < 0,05$: Beleg einer Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf eine Interaktion Interaktionstest aus folgenden Modellen: Häufigkeit: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*. Zeit bis Ereignis: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.				
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28)				
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Ein Beleg für eine Interaktion wird für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline beobachtet. Hinweise auf eine Interaktion sind für die Subgruppenmerkmale NT-proBNP (nur für Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Vortherapie mit ACE-Hemmer, Vortherapie mit ARB und MRA-Therapie bei Baseline zu beobachten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem statistischen Hinweis oder Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-385: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4180	4206			
NYHA I/II	**N=3178**	**N=3130**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	611 (19,23)	777 (24,82)	0,72 [0,64; 0,81] < 0,001	0,77 [0,71; 0,85] < 0,001	-5,60 [-7,64; -3,56] < 0,001
NYHA III/IV	**N=1002**	**N=1076**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	302 (30,14)	340 (31,60)	0,93 [0,78; 1,13] 0,478	0,95 [0,84; 1,09] 0,472	-1,46 [-5,43; 2,51] 0,472
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,020		

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-5-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit des primären Endpunkts zeigt sich für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Tabelle 4-386: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4180	4206		
NYHA I/II				
N'	3178	3130		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,75 [0,68; 0,84]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	40,0 [35,8; n.b.]	28,4 [26,0; 31,1]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
NYHA III/IV				
N'	1002	1076		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,92 [0,79; 1,08]	0,303
25 %-Quantil [95 %-KI]	21,4 [17,7; 24,9]	19,8 [16,7; 22,0]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,034

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NYHA: New York Heart Association
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-5-2

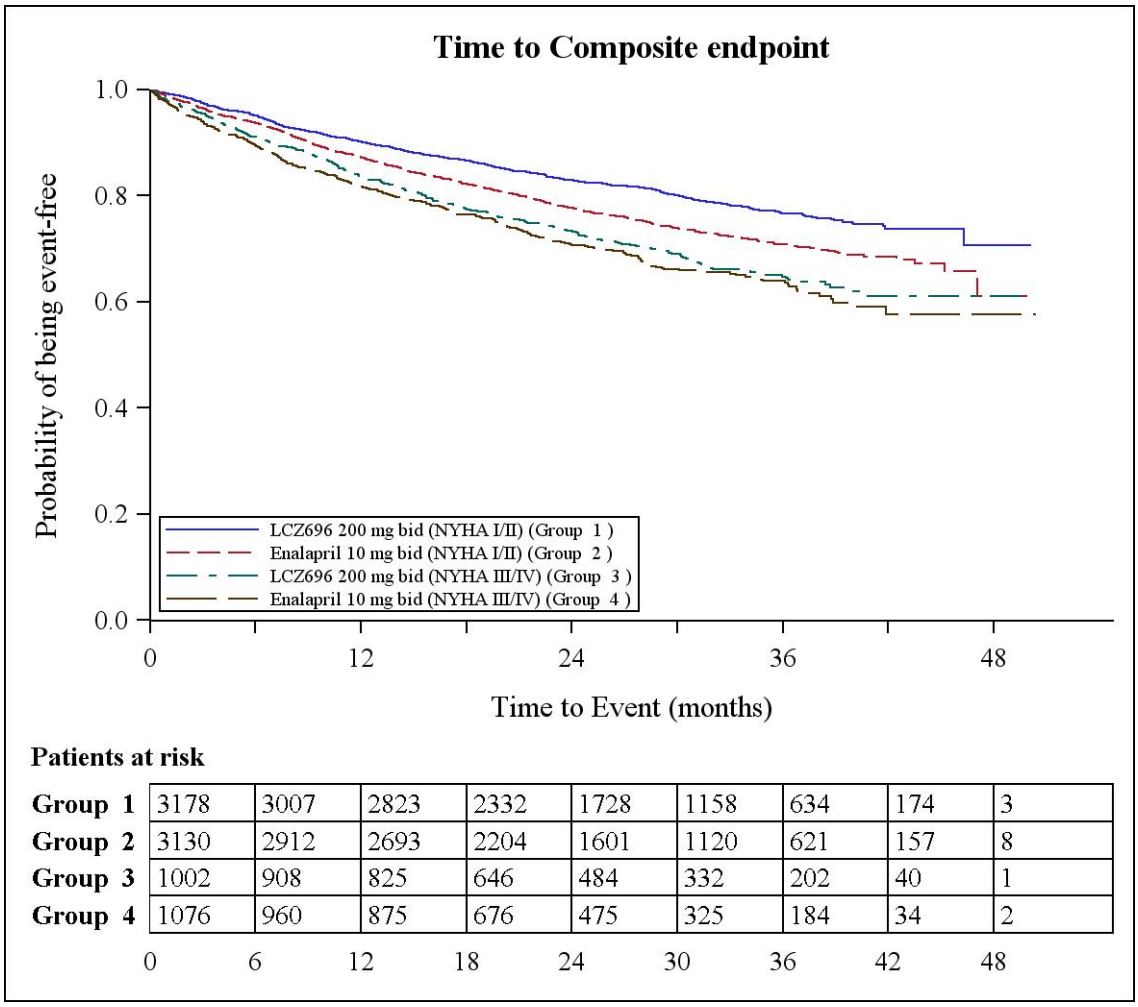


Abbildung 54: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts zeigt sich für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit NYHA-Klasse I/II zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Tabelle 4-387: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4182	4203		
NT-proBNP-Spiegel ≤ 199,4 pmol/l				
N'	2152	2190		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,74 [0,64; 0,85]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [46,3; n.b.]	38,8 [35,4; n.b.]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
NT-proBNP-Spiegel > 199,4 pmol/l				
N'	2030	2013		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,83 [0,74; 0,93]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	22,4 [19,6; 24,5]	16,7 [15,0; 18,8]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	47,1 [47,1; n.b.]		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,195

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-10-2

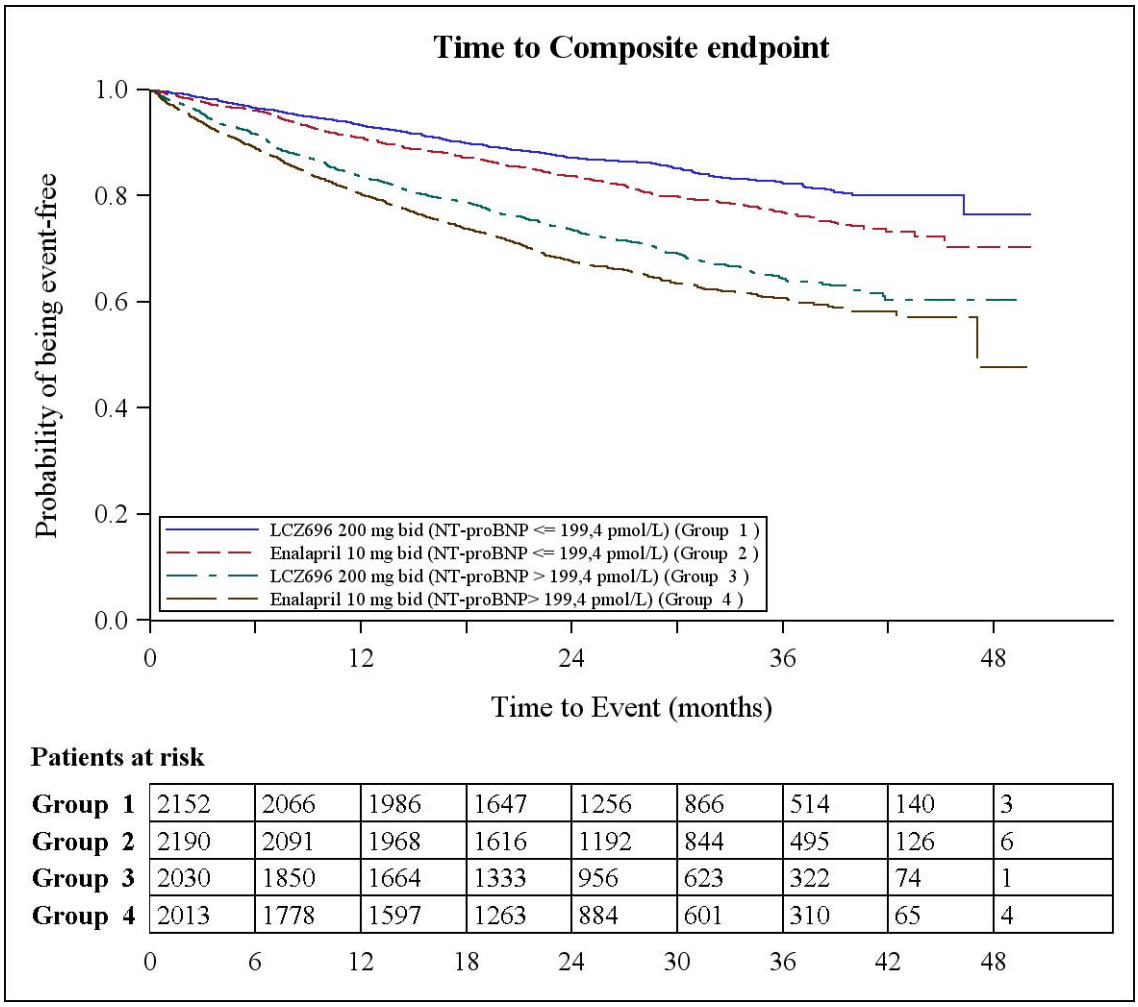


Abbildung 55: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal NT-proBNP bei Baseline

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal NT-proBNP-Spiegel bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal NT-proBNP-Spiegel bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-388: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=1580**	**N=1545**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	262 (16,58)	348 (22,52)	0,68 [0,57; 0,81] < 0,001	0,74 [0,64; 0,85] < 0,001	-5,94 [-8,72; -3,17] < 0,001
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	**N=2607**	**N=2667**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	652 (25,01)	769 (28,83)	0,82 [0,73; 0,93] 0,002	0,87 [0,79; 0,95] 0,002	-3,82 [-6,22; -1,43] 0,002
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,087		

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-11-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Tabelle 4-389: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	1580	1545		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,71 [0,61; 0,84]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [40,4; n.b.]	33,3 [27,2; 38,8]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung				
N'	2607	2667		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,84 [0,76; 0,93]	0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	28,8 [24,7; 31,3]	22,5 [20,2; 25,0]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,096

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-11-2

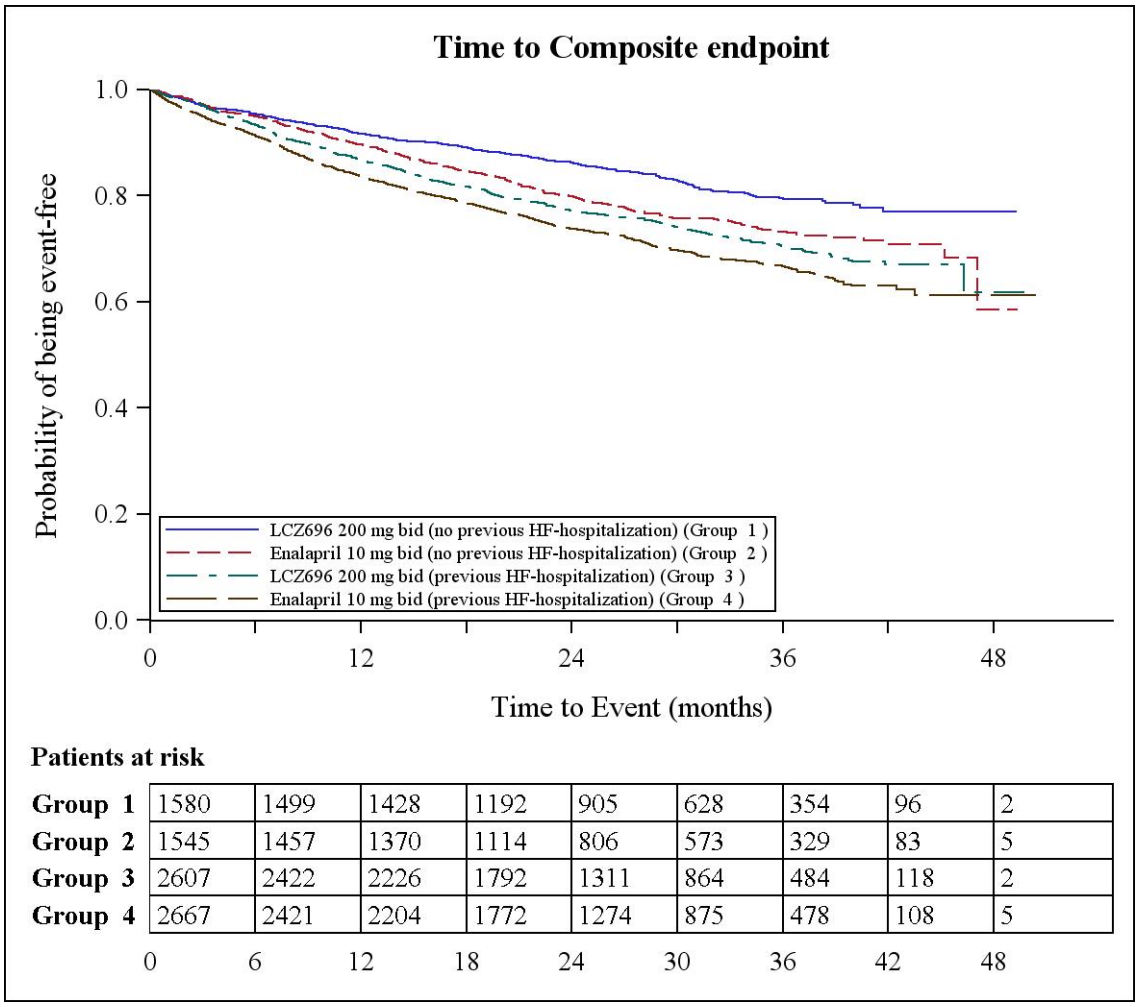


Abbildung 56: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-390: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=921**	**N=946**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	221 (24,00)	246 (26,00)	0,90 [0,73; 1,11] 0,312	0,92 [0,79; 1,08] 0,317	-2,01 [-5,94; 1,92] 0,316
Vortherapie mit ACE-Hemmer	**N=3266**	**N=3266**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	693 (21,22)	871 (26,67)	0,74 [0,66; 0,83] < 0,001	0,80 [0,73; 0,87] < 0,001	-5,45 [-7,52; -3,38] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,112		

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-16-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine derartige Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-391: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	921	946		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,92 [0,76; 1,10]	0,343
25 %-Quantil [95 %-KI]	30,2 [25,4; 37,3]	26,9 [23,1; 31,1]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ACE-Hemmer				
N'	3266	3266		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,77 [0,69; 0,85]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	34,9 [31,6; 38,7]	25,1 [22,4; 27,5]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,091

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-16-2

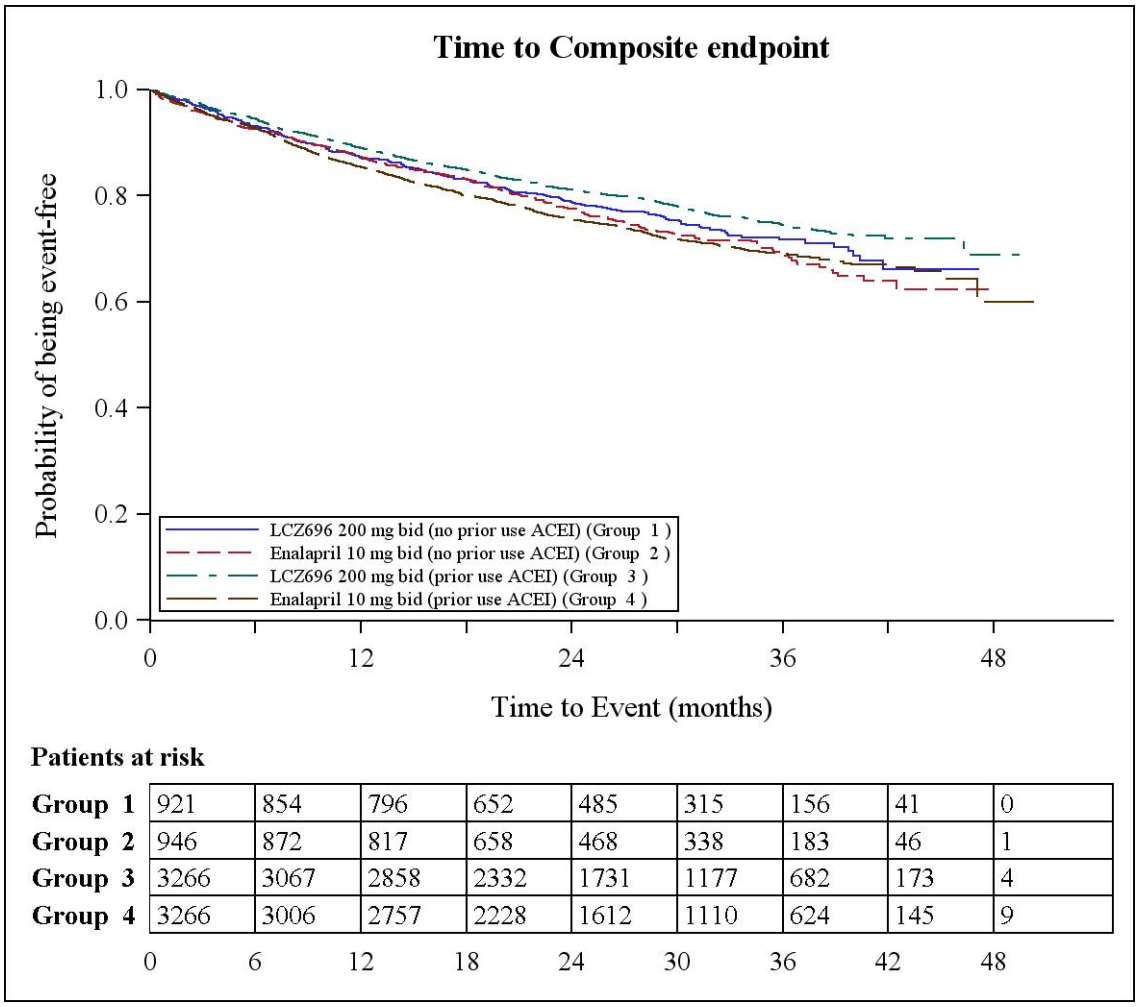


Abbildung 57: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine derartige Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-392: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine Vortherapie mit ARB	**N=3258**	**N=3249**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	691 (21,21)	866 (26,65)	0,74 [0,66; 0,83] < 0,001	0,80 [0,73; 0,87] < 0,001	-5,45 [-7,51; -3,38] < 0,001
Vortherapie mit ARB	**N=929**	**N=963**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	223 (24,00)	251 (26,06)	0,89 [0,73; 1,10] 0,295	0,92 [0,79; 1,08] 0,302	-2,06 [-5,96; 1,84] 0,301
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,117		

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-17-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine Vortherapie mit einem ARB ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer derartigen Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Tabelle 4-393: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine Vortherapie mit ARB				
N'	3258	3249		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,77 [0,69; 0,85]	< 0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	34,9 [31,6; 38,7]	25,2 [22,5; 27,8]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Vortherapie mit ARB				
N'	929	963		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,91 [0,76; 1,09]	0,330
25 %-Quantil [95 %-KI]	30,2 [25,4; 35,8]	26,5 [23,0; 31,1]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,093

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-17-2

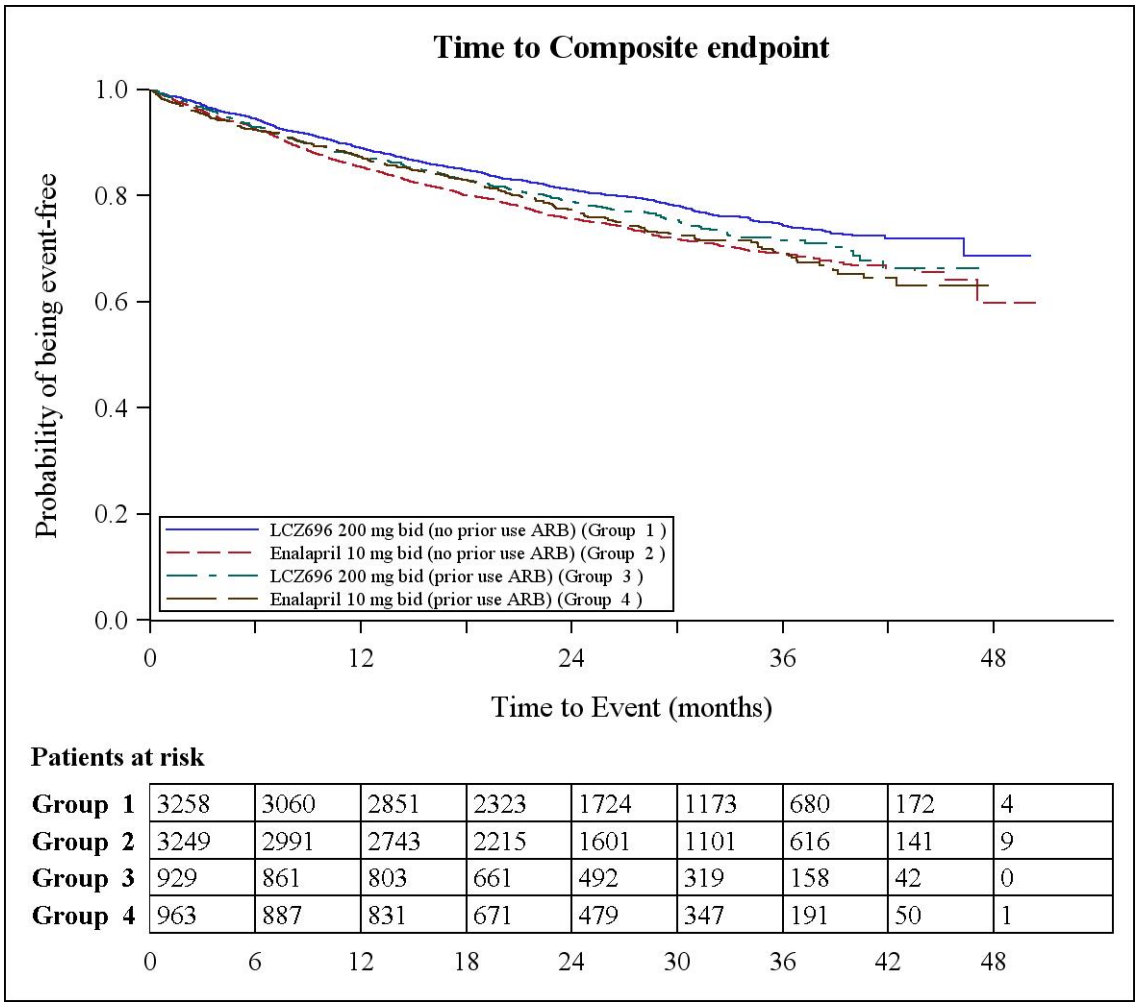


Abbildung 58: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine Vortherapie mit einem ARB ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer ARB-Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-394: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline – Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	4187	4212			
Keine MRA-Therapie bei Baseline	**N=1916**	**N=1812**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	399 (20,82)	494 (27,26)	0,70 [0,60; 0,81] <0,001	0,76 [0,68; 0,86] <0,001	-6,44 [-9,18; -3,70] <0,001
MRA-Therapie bei Baseline	**N=2271**	**N=2400**			
Anzahl Patienten mit Ereignis - n (%)	515 (22,68)	623 (25,96)	0,84 [0,73; 0,96] 0,009	0,87 [0,79; 0,97] 0,009	-3,28 [-5,74; -0,82] 0,009
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest			0,082		

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung, geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-18-1

Bei Betrachtung der Häufigkeit des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-395: Ergebnisse für den primären Endpunkt für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Ereigniszeitanalyse

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
N'	4187	4212		
Keine MRA-Therapie bei Baseline				
N'	1916	1812		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,74 [0,65; 0,84]	<0,001
25 %-Quantil [95 %-KI]	39,8 [34,1; n.b.]	26,0 [22,7; 29,0]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b.	n.b. [47,1; n.b.]		
MRA-Therapie bei Baseline				
N'	2271	2400		
K-M Schätzer für Zeit bis zum Ereignis (Monate)			0,85 [0,76; 0,96]	0,008
25 %-Quantil [95 %-KI]	30,3 [28,3; 33,7]	25,2 [22,5; 28,2]		
50 %-Quantil [95 %-KI]	n.b. [46,3; n.b.]	n.b.		
Interaktion				
p-Wert Interaktionstest				0,105

Ereignis: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
K-M: Kaplan-Meier
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.: nicht berechenbar (aufgrund zu geringer Ereigniszahlen)
Statistisches Modell für HR: Proportionales Cox Hazard Modell mit den Faktoren *Behandlung*, *geografische Region*, *Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*.
Quelle: Studie PARADIGM-HF (28), Tabelle A-4-18-2

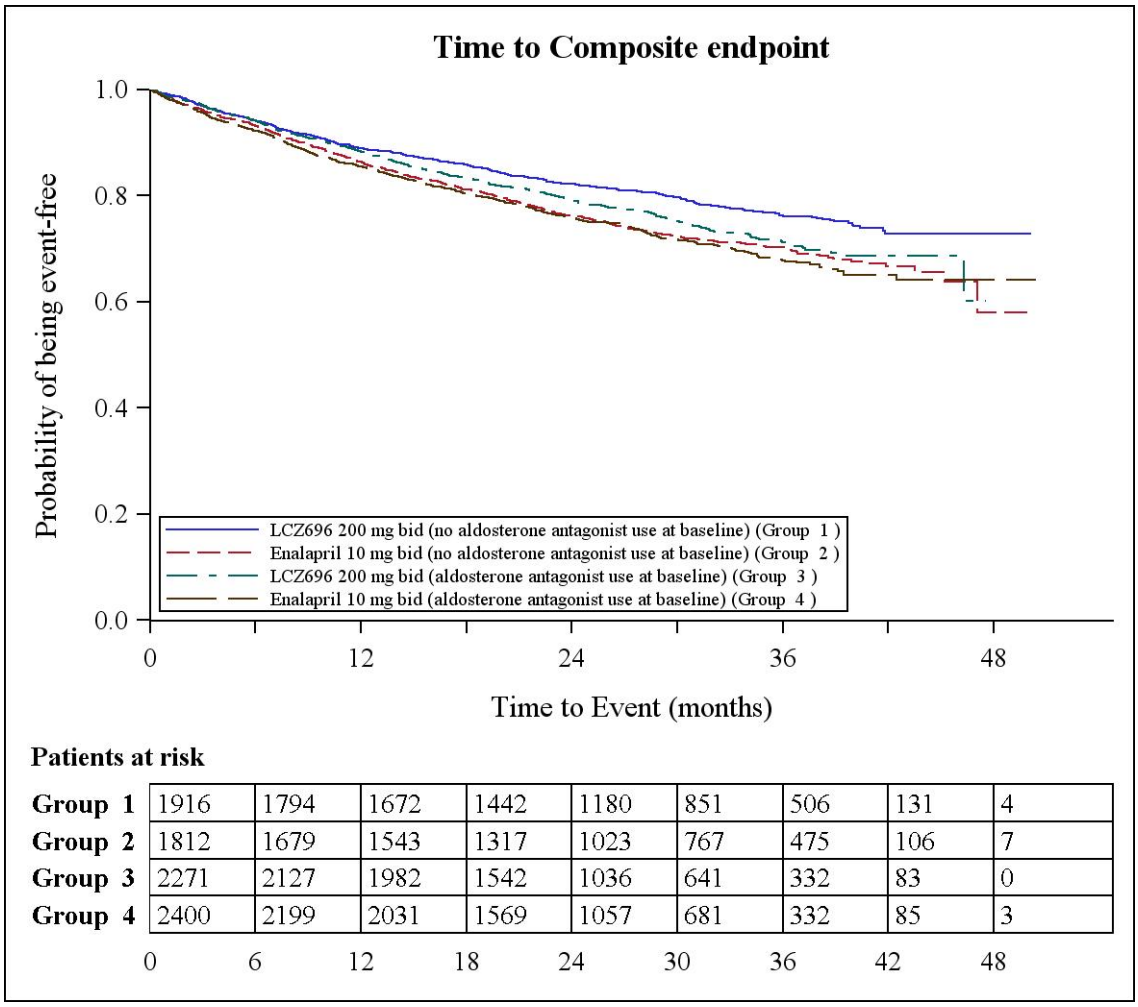


Abbildung 59: Kaplan-Meier Plot der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Eintreten des primären Endpunkts zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.17 CCA – RCT

Tabelle 4-396: Ergebnisse für den Endpunkt CCA - Interaktionstests der Subgruppen

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
Altersgruppe I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,510	-	0,838	-
Patienten mit Verbesserung	0,663	-	0,786	-
Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,490	-	0,927	-
Patienten mit Verbesserung	0,675	-	0,594	-
Geschlecht (männlich, weiblich)				
Patienten mit Verschlechterung	0,174	Hinweis	0,268	-
Patienten mit Verbesserung	0,308	-	0,857	-
Ethnische Gruppe (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,641	-	0,308	-
Patienten mit Verbesserung	0,671	-	0,257	-
Geografische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien/Pazifik/Andere)				
Patienten mit Verschlechterung	0,972	-	0,731	-
Patienten mit Verbesserung	0,994	-	0,127	Hinweis
NYHA-Klasse bei Baseline (I/II, III/IV)				
Patienten mit Verschlechterung	0,430	-	0,155	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,339	-	0,605	-
Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,638	-	0,271	-
Patienten mit Verbesserung	0,738	-	0,170	Hinweis
Ejektionsfraktion II bei Baseline (≤ 35 %, > 35 %)				
Patienten mit Verschlechterung	0,533	-	0,669	-
Patienten mit Verbesserung	0,833	-	0,953	-
Systolischer Blutdruck bei Baseline (≤ 120 mmHg, > 120 mmHg)				
Patienten mit Verschlechterung	0,471	-	0,413	-
Patienten mit Verbesserung	0,434	-	0,020	Beleg

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
NT-proBNP bei Baseline (≤ 199,4 pmol/l, > 199,4 pmol/l))				
Patienten mit Verschlechterung	0,831	-	0,641	-
Patienten mit Verbesserung	0,367	-	0,458	-
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,617	-	0,086	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,030	Beleg	0,805	-
Zeit seit Erstdiagnose (≤ 1 Jahr, > 1 bis ≤ 5 Jahre, > 5 Jahre)				
Patienten mit Verschlechterung	0,171	Hinweis	0,163	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,461	-	0,049	Beleg
eGFR bei Baseline (< 60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²)				
Patienten mit Verschlechterung	0,708	-	0,228	-
Patienten mit Verbesserung	0,059	Hinweis	0,483	-
Vorhofflimmern in der Anamnese (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,209	-	0,034	Beleg
Patienten mit Verbesserung	0,955	-	0,286	-
Diabetes bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,255	-	0,570	-
Patienten mit Verbesserung	0,342	-	0,494	-
Hypertonie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,052	Hinweis	0,054	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,958	-	0,271	-
Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,074	Hinweis	0,643	-
Patienten mit Verbesserung	0,454	-	0,365	-
Vortherapie mit ARB (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,061	Hinweis	0,619	-
Patienten mit Verbesserung	0,481	-	0,390	-
MRA-Therapie bei Baseline (ja, nein)				
Patienten mit Verschlechterung	0,576	-	0,151	Hinweis
Patienten mit Verbesserung	0,943	-	0,005	Beleg

	Monat 8		Studienende*	
PARADIGM-HF	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**	**p-Wert Interaktion**	**Bewertung Interaktion**
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist) eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B NYHA: New York Heart Association				
$p < 0,05$: Beleg für Interaktion $p < 0,20$: Hinweis auf Interaktion Interaktionstest aus folgendem Modell: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), geografische Region, Subgruppe* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*				
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert				
Quelle: Studie PARADIGM-HF (30)				
Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E				

Es ergeben sich statistische Belege für eine Interaktion für die Subgruppenmerkmale systolischer Blutdruck bei Baseline (Verbesserung, Studienende), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (Verbesserung, Monat 8), Zeit seit Erstdiagnose (Verbesserung, Studienende), Vorhofflimmern in der Anamnese (Verschlechterung, Studienende), sowie MRA-Therapie bei Baseline (Verbesserung, Studienende).

Hinweise auf eine Interaktion finden sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht (Verschlechterung, Monat 8), geografische Region (Verbesserung, Studienende), NYHA-Klasse bei Baseline (Verschlechterung, Studienende), Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %; Verbesserung, Studienende), frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (Verschlechterung, Studienende), Zeit seit Erstdiagnose (Verschlechterung, beide Zeitpunkte), eGFR bei Baseline (Verbesserung, Monat 8), Hypertonie bei Baseline (Verschlechterung, beide Zeitpunkte), Vortherapie mit ACE-Hemmer (Verschlechterung, Monat 8), Vortherapie mit ARB (Verschlechterung, Monat 8) sowie MRA-Therapie bei Baseline (Verschlechterung, Studienende).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis oder statistischen Beleg einer Interaktion sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Tabelle 4-397: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Geschlecht - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Männlich					
N'	3179	3146			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	475 (14,94)	549 (17,45)	0,83 [0,73; 0,95] 0,007	0,86 [0,77; 0,96] 0,007	-2,51 [-4,32; -0,69] 0,007
Weiblich					
N'	845	908			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	102 (12,07)	154 (16,96)	0,67 [0,51; 0,88] 0,004	0,71 [0,56; 0,90] 0,004	-4,89 [-8,17; -1,61] 0,004
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,174		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-4-3

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

Subgruppenmerkmal geografische Region

Tabelle 4-398: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal geografische Region - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4129	4147			
Nordamerika					
N'	305	288			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	112 (36,72)	76 (26,39)	1,64 [1,15; 2,33] 0,006	1,39 [1,09; 1,77] 0,008	10,33 [2,90; 17,76] 0,006
Lateinamerika					
N'	704	703			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	430 (61,08)	371 (52,77)	1,41 [1,14; 1,74] 0,002	1,16 [1,06; 1,27] 0,002	8,31 [3,15; 13,46] 0,002
Westeuropa					
N'	1009	1013			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	304 (30,13)	284 (28,04)	1,11 [0,91; 1,34] 0,296	1,07 [0,94; 1,23] 0,300	2,09 [-1,86; 6,05] 0,300
Zentraleuropa					
N'	1379	1411			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	375 (27,19)	360 (25,51)	1,10 [0,93; 1,30] 0,268	1,07 [0,94; 1,21] 0,314	1,68 [-1,59; 4,95] 0,314
Asien/Pazifik/Andere					
N'	732	732			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	380 (51,91)	357 (48,77)	1,14 [0,92; 1,39] 0,226	1,06 [0,96; 1,18] 0,230	3,14 [-1,98; 8,26] 0,229
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,127		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-20-3

Für eine Aufschlüsselung der einzelnen geografischen Regionen siehe Anhang 4-E

Bei Betrachtung der Verbesserung des CCA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei den Subgruppen Nordamerika und Lateinamerika ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Westeuropa, Zentraleuropa und Asien / Pazifik / Andere lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal geografische Region ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Tabelle 4-399: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4129	4147			
NYHA I/II					
N'	3141	3089			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	949 (30,21)	1087 (35,19)	0,79 [0,71; 0,88] < 0,001	0,86 [0,80; 0,92] < 0,001	-4,98 [-7,30; -2,65] < 0,001
NYHA III/IV					
N'	988	1058			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	359 (36,34)	404 (38,19)	0,92 [0,77; 1,11] 0,391	0,95 [0,85; 1,07] 0,388	-1,85 [-6,04; 2,34] 0,387
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,155		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-5-3

Bei Betrachtung der Verschlechterung des CCA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit NYHA-Klasse I/II ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV lässt sich dagegen kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %)

Tabelle 4-400: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline (≤ 30 %, > 30 %) - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4129	4146			
Ejektionsfraktion ≤ 30 %					
N'	2202	2236			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	904 (41,05)	803 (35,91)	1,27 [1,12; 1,44] < 0,001	1,14 [1,06; 1,23] < 0,001	5,14 [2,28; 8,00] < 0,001
Ejektionsfraktion > 30 %					
N'	1927	1910			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	697 (36,17)	644 (33,72)	1,11 [0,97; 1,28] 0,122	1,07 [0,98; 1,17] 0,111	2,45 [-0,56; 5,47] 0,111
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,170		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-8-3

Bei Betrachtung der Verbesserung des CCA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 30 % lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Tabelle 4-401: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal systolischen Blutdruck bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4129	4147			
Blutdruck ≤ 120 mmHg					
N'	2266	2260			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	933 (41,17)	796 (35,22)	1,32 [1,17; 1,50] < 0,001	1,17 [1,09; 1,26] < 0,001	5,95 [3,13; 8,78] < 0,001
Blutdruck > 120 mmHg					
N'	1863	1887			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	668 (35,86)	652 (34,55)	1,06 [0,92; 1,22] 0,418	1,04 [0,95; 1,13] 0,403	1,30 [-1,75; 4,36] 0,403
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,020		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-7-3

Bei der Betrachtung der Verbesserung des CCA zum Studienende zeigt sich für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit einem Blutdruck ≤ 120 mmHg zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit einem Blutdruck > 120 mmHg lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine

Modifikation des Behandlungseffekts durch den systolischen Blutdruck bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Tabelle 4-402: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	1523	1494			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	595 (39,07)	604 (40,43)	0,97 [0,83; 1,13] 0,676	0,97 [0,89; 1,06] 0,445	-1,36 [-4,85; 2,13] 0,445
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	2501	2560			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	1051 (42,02)	965 (37,70)	1,20 [1,07; 1,35] 0,003	1,11 [1,04; 1,19] 0,002	4,33 [1,63; 7,02] 0,002
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,030		
Studienende*					
N'	4129	4147			
Keine frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	1559	1525			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	425 (27,26)	509 (33,38)	0,74 [0,64; 0,87] < 0,001	0,82 [0,73; 0,91] < 0,001	-6,12 [-9,35; -2,88] < 0,001
Frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung					
N'	2570	2622			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	883 (34,36)	982 (37,45)	0,88 [0,78; 0,98] 0,025	0,92 [0,85; 0,99] 0,020	-3,09 [-5,70; -0,49] 0,020
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,086		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-11-3

Bei der Betrachtung der Verbesserung des CCA zu Monat 8 zeigt sich für das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten ohne Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer früheren Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Tabelle 4-403: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1223	1196			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	136 (11,12)	180 (15,05)	0,71 [0,56; 0,90] 0,005	0,74 [0,60; 0,91] 0,004	-3,93 [-6,62; -1,24] 0,004
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					
N'	1560	1554			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	249 (15,96)	265 (17,05)	0,92 [0,76; 1,11] 0,382	0,94 [0,80; 1,10] 0,412	-1,09 [-3,70; 1,52] 0,412
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1241	1304			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	192 (15,47)	258 (19,79)	0,74 [0,61; 0,91] 0,005	0,78 [0,66; 0,93] 0,005	-4,31 [-7,27; -1,36] 0,004
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,171		
Studienende*					
N'	4129	4147			
Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr					
N'	1253	1227			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	292 (23,30)	345 (28,12)	0,78 [0,65; 0,94] 0,007	0,83 [0,72; 0,95] 0,006	-4,81 [-8,25; -1,38] 0,006
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	606 (48,36)	562 (45,80)	1,13 [0,96; 1,33] 0,150	1,06 [0,97; 1,15] 0,202	2,56 [-1,37; 6,49] 0,201
Zeit seit Erstdiagnose > 1 bis ≤ 5 Jahre					

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
N'	1601	1588			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	554 (34,60)	575 (36,21)	0,92 [0,80; 1,07] 0,283	0,96 [0,87; 1,05] 0,343	-1,61 [-4,92; 1,71] 0,343
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	591 (36,91)	555 (34,95)	1,09 [0,94; 1,27] 0,249	1,06 [0,96; 1,16] 0,248	1,96 [-1,36; 5,29] 0,247
Zeit seit Erstdiagnose > 5 Jahre					
N'	1275	1332			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	462 (36,24)	571 (42,87)	0,76 [0,65; 0,89] < 0,001	0,85 [0,77; 0,93] < 0,001	-6,63 [-10,38; -2,89] < 0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	404 (31,69)	331 (24,85)	1,43 [1,20; 1,71] < 0,001	1,28 [1,13; 1,44] < 0,001	6,84 [3,39; 10,29] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,163		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,049		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-12-3

Bei der Betrachtung der Verbesserung des CCA zum Studienende zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt, zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer kürzeren Zeit seit Erstdiagnose lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril

feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zu Monat 8 und zum Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt und bei Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose ≤ 1 Jahr ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer Zeit seit Erstdiagnose zwischen 1 und 5 Jahren lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Tabelle 4-404: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²					
N'	1480	1452			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	536 (36,22)	536 (36,91)	0,98 [0,84; 1,15] 0,813	0,98 [0,89; 1,08] 0,695	-0,70 [-4,19; 2,79] 0,695
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²					
N'	2544	2602			
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	1110 (43,63)	1033 (39,70)	1,19 [1,05; 1,33] 0,004	1,10 [1,03; 1,17] 0,004	3,93 [1,24; 6,62] 0,004
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,059		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-6-3

Für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur Verbesserung des CCA zu Monat 8 ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR ≥ 60ml/min/1,73m² zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Bei Patienten mit einer eGFR < 60ml/min/1,73m² lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungs-

effekts durch das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline kann aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Tabelle 4-405: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4129	4147			
Kein Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	2634	2593			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	801 (30,41)	849 (32,74)	0,90 [0,80; 1,01] 0,065	0,93 [0,86; 1,01] 0,070	-2,33 [-4,85; 0,19] 0,070
Vorhofflimmern in der Anamnese					
N'	1495	1554			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	507 (33,91)	642 (41,31)	0,73 [0,63; 0,85] < 0,001	0,82 [0,75; 0,90] < 0,001	-7,40 [-10,83; -3,97] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,034		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-14-3

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zum Studienende zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten mit Vorhofflimmern zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten ohne Vorhofflimmern lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Be-

handlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Tabelle 4-406: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1180	1188			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	137 (11,61)	198 (16,67)	0,65 [0,52; 0,83] < 0,001	0,70 [0,57; 0,85] < 0,001	-5,06 [-7,86; -2,26] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2844	2866			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	440 (15,47)	505 (17,62)	0,86 [0,75; 0,99] 0,031	0,88 [0,78; 0,99] 0,029	-2,15 [-4,08; -0,22] 0,029
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,052		
Studienende*					
N'	4129	4147			
Keine Hypertonie bei Baseline					
N'	1205	1216			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	341 (28,30)	429 (35,28)	0,72 [0,60; 0,85] < 0,001	0,80 [0,71; 0,90] < 0,001	-6,98 [-10,68; -3,28] < 0,001
Hypertonie bei Baseline					
N'	2924	2931			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	967 (33,07)	1062 (36,23)	0,87 [0,78; 0,97] 0,015	0,91 [0,85; 0,98] 0,011	-3,16 [-5,60; -0,73] 0,011
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,054		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-15-3

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zu Monat 8 und zum Studienende zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Vorliegen einer Hypertonie bei Baseline. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Tabelle 4-407: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Keine Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	894	914			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	145 (16,22)	152 (16,63)	0,97 [0,76; 1,25] 0,839	0,98 [0,79; 1,20] 0,814	-0,41 [-3,83; 3,00] 0,814
Vortherapie mit ACE-Hemmer					
N'	3130	3140			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	432 (13,80)	551 (17,55)	0,75 [0,66; 0,86] < 0,001	0,79 [0,70; 0,88] < 0,001	-3,75 [-5,54; -1,95] < 0,001
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,074		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-16-3

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ACE-Hemmer. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten mit einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten ohne eine derartige Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerk-

mal Vortherapie mit einem ACE-Hemmer ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Tabelle 4-408: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Monat 8					
N'	4024	4054			
Keine Vortherapie mit ARB					
N'	3123	3121			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	431 (13,80)	549 (17,59)	0,75 [0,65; 0,86] < 0,001	0,78 [0,70; 0,88] < 0,001	-3,79 [-5,59; -1,99] < 0,001
Vortherapie mit ARB					
N'	901	933			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	146 (16,20)	154 (16,51)	0,98 [0,77; 1,26] 0,891	0,98 [0,80; 1,21] 0,861	-0,30 [-3,69; 3,08] 0,861
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,061		

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV), Subgruppe, geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-17-3

Bei der Betrachtung der Verschlechterung des CCA zu Monat 8 zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei Patienten ohne eine Vortherapie mit einem ARB ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Für Patienten mit einer ARB Vortherapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen.

Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit einem ARB ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht anzunehmen.

Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Tabelle 4-409: Ergebnisse für den Endpunkt CCA für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline - Häufigkeiten und Effektschätzer

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Studienende*					
N'	4129	4147			
Keine MRA-Therapie bei Baseline					
N'	1887	1780			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	595 (31,53)	668 (37,53)	0,77 [0,67; 0,88] <0,001	0,84 [0,77; 0,92] <0,001	-6,00 [-9,07; -2,92] <0,001
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	719 (38,10)	557 (31,29)	1,39 [1,21; 1,60] <0,001	1,22 [1,11; 1,33] <0,001	6,81 [3,74; 9,88] <0,001
MRA-Therapie bei Baseline					
N'	2242	2367			
Anzahl Patienten mit Verschlechterung - n (%)	713 (31,80)	823 (34,77)	0,88 [0,78; 0,99] 0,036	0,91 [0,84; 0,99] 0,033	-2,97 [-5,69; -0,25] 0,032
Anzahl Patienten mit Verbesserung - n (%)	882 (39,34)	891 (37,64)	1,07 [0,94; 1,21] 0,293	1,05 [0,97; 1,12] 0,236	1,70 [-1,11; 4,51] 0,237
Interaktion					
p-Wert Interaktionstest - Verschlechterung			0,151		
p-Wert Interaktionstest - Verbesserung			0,005		

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid (N=4187)**	**Enalapril 10 mg bid (N=4212)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**

Verschlechterung: OR/RR < 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung: OR/RR > 1 weisen auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
KI: Konfidenzintervall
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
N': Anzahl Patienten in der Analyse
OR: Odds Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
RD: Risikodifferenz (LCZ696 - Enalapril)
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)

Statistisches Modell für OR: logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren *Behandlung*, *Baseline NYHA (I/II vs. III/IV)*, *Subgruppe*, *geografische Region* und Interaktion *Behandlung*Subgruppe*
* Ergebnisse zum Studienende basieren auf patientenindividuell zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert.

Quelle: Studie PARADIGM-HF (30), Tabelle A-10-18-3

Bei Betrachtung der Verbesserung des CCA zum Studienende zeigt sich für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline ein statistischer Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Effektmaße sind gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Für Patienten ohne MRA-Therapie zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Für Patienten mit einer MRA-Therapie lässt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril feststellen. Eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline ist aufgrund der gleichgerichteten Effekte unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung der Verschlechterung des CCA zum Studienende zeigt sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline. Die Effektmaße sind auch hier gleichgerichtet, zugunsten von LCZ696. Bei beiden Subgruppen ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril zu beobachten. Es wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch eine MRA-Therapie bei Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Zusatznutzen von LCZ696 im Vergleich zur gewählten ZVT, dem ACE-Hemmer Enalapril, in Kombination mit einem Betablocker, wurde in der PARADIGM-HF-Studie bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion für patientenrelevante Endpunkte geprüft.

Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ergeben sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Tabelle 4-410: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Mortalität

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

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

LCZ696 zeigt eine signifikante Reduktion der **Gesamtmortalität** gegenüber Enalapril mit einem um 14 bzw. 16 % (RR bzw. HR) geringeren Sterberisiko für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten.

Ebenso reduziert LCZ696 gegenüber Enalapril signifikant die **kardiovaskuläre Mortalität**. Das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten, aufgrund von kardiovaskulären Ereignis-

sen zu versterben, ist um 19 bzw. 20 % (RR bzw. HR) geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Die in dieser Studie beobachtete Effektgröße der Mortalitätssenkung gegenüber Enalapril zusätzlich zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz ist vergleichbar zu der, die Enalapril selbst gegenüber Placebo gezeigt hat (7). Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 50 % (8) - ist diese Überlegenheit von hoher Patientenrelevanz.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass LCZ696 sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten in relevantem Ausmaß senkt. Dieser Effekt zeigt sich für beide Mortalitätsendpunkte konsistent über alle durchgeführten Analysen.

Morbidität

Tabelle 4-411: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Morbidität

PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid**	
	Effektschätzer [95 %-KI]	**p-Wert**
Gesamthospitalisierung	RR = 0,91 [0,87; 0,96]	< 0,001
	HR = 0,88 [0,82; 0,94]	< 0,001
	RV jährliche Rate = 0,84 [0,78; 0,91]	< 0,001
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	RR = 0,82 [0,74; 0,91]	< 0,001
	HR = 0,79 [0,71; 0,89]	< 0,001
	RV jährliche Rate = 0,77 [0,67; 0,89]	< 0,001
Nicht-tödlicher MI	RR = 1,03 [0,79; 1,34]	0,855
	HR = 1,01 [0,77; 1,32]	0,960
Nicht-tödlicher Schlaganfall	RR = 1,00 [0,76; 1,30]	0,980
	HR = 0,99 [0,75; 1,29]	0,918
Koronare Revaskularisierung	RR = 0,98 [0,72; 1,33]	0,903
	HR = 0,96 [0,71; 1,31]	0,816
Nicht-tödlicher Herzstillstand	RR = 0,57 [0,31; 1,06]	0,077
	HR = 0,56 [0,31; 1,04]	0,068
Neuauftreten von Vorhofflimmern	RR = 1,01 [0,75; 1,35]	0,969
	HR = 0,99 [0,73; 1,33]	0,944
Terminale Niereninsuffizienz	RR = 0,50 [0,22; 1,17]	0,112
	HR = 0,50 [0,21; 1,16]	0,106
Veränderung der NYHA-Klasse	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,77 [0,64; 0,92] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,12 [1,01; 1,24] Studienende Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,87 [0,81; 0,94] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,12 [1,02; 1,23]	 0,004 0,031 < 0,001 0,018

Verschlechterung der NYHA-Klasse: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung der NYHA-Klasse: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
bid: bis in die (zweimal täglich)
FAS: Full Analysis Set
HR: Hazard Ratio (LCZ696 zu Enalapril)
KI: Konfidenzintervall
mg: Milligramm
MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
RR: Relatives Risiko (LCZ696 zu Enalapril)
RV: Ratenverhältnis (LCZ696 zu Enalapril)

Zu den Morbiditätsendpunkten zählen im vorliegenden Dossier Gesamthospitalisierung, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, nicht-tödlicher Herzstillstand, Neuauftreten von Vorhofflimmern, terminale Niereninsuffizienz und Veränderung der NYHA-Klasse.

Im Vergleich zu Enalapril senkt LCZ696 signifikant das Risiko für eine **Hospitalisierung beliebiger Ursache** sowie für eine **herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung**. Für die Gesamthospitalisierung zeigt sich ein um 9 bzw. 12 % (RR bzw. HR) geringeres Risiko für die mit LCZ696 behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten. In Bezug auf die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung lässt sich ein um 18 bzw. 21 % (RR bzw. HR) geringeres Risiko für die mit LCZ696 behandelten Patienten feststellen.

Bezieht man nicht nur die erste Hospitalisierung pro Patient, sondern alle Hospitalisierungsereignisse (jährliche Hospitalisierungsraten) ein, so tritt die Überlegenheit von LCZ696 noch deutlicher zu Tage. Bei Betrachtung der jährlichen Hospitalisierungsrate für Hospitalisierungen beliebiger Ursache lässt sich eine Verringerung um 16 % feststellen. Darüber hinaus zeigt sich für die jährliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate im LCZ696-Arm im Vergleich zum Enalapril-Arm eine Verringerung um 23 %. Die Überlegenheit von LCZ696 bezüglich der beiden Hospitalisierungsraten ist insbesondere deshalb relevant, da das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz durch ein erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung per se sowie ein erhöhtes Risiko wiederkehrender Hospitalisierungen gekennzeichnet ist.

Die im Verlauf einer Herzinsuffizienz wiederholt auftretenden Hospitalisierungsereignisse beeinträchtigen den Patienten sowohl aufgrund der Verschlechterung seiner krankheitsspezifischen Symptome als auch aufgrund des Krankenhausaufenthalts an sich, da dadurch die Teilhabe am alltäglichen Leben sowie die Lebensqualität eingeschränkt sind. Zudem stellen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen als plötzliche Verschlechterung der Grunderkrankung mit der Notwendigkeit einer intensivierten Therapie eine Ausprägung des progressiven Charakters der Erkrankung dar und ziehen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten nach sich (9, 10). Vor diesem Hintergrund ist die deutliche Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich Hospitalisierungen von hoher klinischer Relevanz.

Des Weiteren beeinflusst LCZ696 im Vergleich zu Enalapril positiv die Krankheitssymptomatik und körperliche Belastbarkeit, da weniger Patienten eine Verschlechterung der **NYHA-Klasse** im Studienverlauf und gleichzeitig mehr Patienten eine Verbesserung zeigen: Sowohl zum Zeitpunkt Monat 8 als auch zum Studienende zeigt sich im LCZ696-Arm ein geringerer Anteil an Patienten mit verschlechterter NYHA-Klasse im Vergleich zu Enalapril. Analog hierzu ist zu beiden Zeitpunkten der Anteil an Patienten mit verbesserter NYHA-Klasse höher bei den mit LCZ696 behandelten Patienten als bei den mit Enalapril behandelten Patienten. Dabei scheint die Berücksichtigung der verstorbenen Patienten in der Analyse mitverantwortlich für das statistisch signifikante Ergebnis zu sein.

Eine Veränderung der Symptomatik um eine NYHA-Klasse stellt für einen Herzinsuffizienzpatienten einen unmittelbar spürbaren und relevanten Unterschied dar. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei Herzinsuffizienz um eine progrediente Erkrankung handelt, ist für einen

Patienten nicht nur eine Verbesserung, sondern auch die Verhinderung einer Verschlechterung in der NYHA-Klasse ein relevantes und wünschenswertes Ergebnis (11). Insgesamt spiegelt das Ergebnis eine Verlangsamung der Krankheitsprogression und eine verbesserte Belastbarkeit der Patienten wider. Die unter LCZ696 abgemilderte Symptomatik und verbesserte Belastbarkeit ist somit neben dem verringerten Sterbe- und Hospitalisierungsrisiko von hoher Patientenrelevanz.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-412: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Relevante Verschlechterung KCCQ Responderanalyse: Abnahme ≥ 5 Punkte
Relevante Verschlechterung: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Relevante Verbesserung KCCQ Responderanalyse: Anstieg ≥ 5 Punkte
Relevante Verbesserung: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

bid: bis in die (zweimal täglich)
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
FAS: Full Analysis Set
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

KI: Konfidenzintervall
MD: Mittelwertdifferenz
mg: Milligramm
OSS: Overall Summary Score
PGA: Patient Global Assessment
VAS: Visuelle Analogskala

LCZ696-Patienten weisen eine bessere **gesundheitsbezogene Lebensqualität** im Vergleich zu Enalapril-Patienten auf. Dieser Effekt zeigt sich konsistent in allen drei in der PARADIGM-HF-Studie verwendeten Lebensqualitätsinstrumenten – dem EQ-5D, dem PGA sowie insbesondere dem KCCQ.

Die Verbesserung der Lebensqualität unter LCZ696 wird insbesondere durch die zwei aggregierten Scores CSS und OSS des krankheitsspezifischen KCCQ gezeigt. In beiden Scores weisen LCZ696-Patienten im Studienverlauf eine bessere Lebensqualität auf als Enalapril-Patienten.

Untersucht man den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (d.h. Abnahme um mindestens 5 Punkte) des CSS und OSS, so ist dieser Anteil unter LCZ696 signifikant geringer als unter der Therapie mit Enalapril. Demnach fällt unter LCZ696 die im zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu erwartende Verschlechterung der KCCQ-Skalen signifikant geringer aus als unter Enalapril.

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

Als weiteres Instrument zur Erhebung der Lebensqualität wurde in der PARADIGM-HF-Studie der **PGA** eingesetzt. Im Vergleich zum KCCQ und zum EQ-5D besteht der Vorteil des PGA darin, dass er sehr einfach und verständlich für den Patienten ist und nicht auf einen einzelnen Aspekt der Herzinsuffizienz fokussiert (12). Die globale Beurteilung der Lebensqualität durch den Patienten anhand des PGA zeigt konsistent zum KCCQ und EQ-5D ebenfalls eine Überlegenheit von LCZ696.

Zusammenfassend lässt sich folglich feststellen, dass LCZ696-Patienten im Studienverlauf eine bessere Lebensqualität als Patienten im Enalapril-Arm aufweisen. Das Ausmaß ist patientenrelevant, was sich insbesondere anhand der klinisch relevanten Verbesserung im KCCQ, unterstützt durch die Überlegenheit im EQ-5D und PGA, zeigt.

Verträglichkeit

Tabelle 4-413: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 - Nutzenkategorie Verträglichkeit

PARADIGM-HF (SAF)	**LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid**	
	Effektschätzer [95 %-KI]	**p-Wert**
UE	RR = 0,98 [0,96; 1,00]	0,075
UE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,98 [0,95; 1,00]	0,058
SUE	RR = 0,91 [0,87; 0,95]	< 0,001
SUE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,86 [0,78; 0,96]	0,004
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	RR = 0,88 [0,78; 0,99]	0,031
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	RR = 0,90 [0,75; 1,08]	0,255
Hypotonie (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 1,31 [1,21; 1,43]	< 0,001
Eingeschränkte Nierenfunktion (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 0,92 [0,84; 1,01]	0,084
Hyperkaliämie (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 0,83 [0,74; 0,93]	0,001
Angioödem (nicht adjudiziert / größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 0,97 [0,83; 1,13]	0,671
Embryo-fetale Toxizität / Letalität	RR = 0,58 [0,28; 1,22]	0,153
Lebertoxizität (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 0,75 [0,61; 0,94]	0,011
Veränderung der kognitiven Funktion (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 1,04 [0,77; 1,41]	0,784
Neutropenie (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 1,51 [0,25; 9,03]	0,652
Thrombozytopenie (größtenteils nicht schwerwiegend)	RR = 0,92 [0,57; 1,48]	0,732

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

LCZ696 zeigt in der PARADIGM-HF-Studie eine überlegene **Verträglichkeit** gegenüber Enalapril. Im Rahmen dieses Endpunkts wurden neben UE, SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, auch relevante UE gemäß RMP betrachtet.

Verträglichkeit allgemein

Für die UE zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril. Bei der Interpretation sollte jedoch beachtet werden, dass aufgrund des multimorbiden Patientenkollektivs und der mehrjährigen Beobachtungszeit jeweils für mehr als 80 % der Patienten in beiden Studienarmen ein UE dokumentiert ist. Der Parameter „Patienten mit mindestens einem UE“ unterliegt folglich einem Sättigungseffekt.

Demgegenüber ist das Risiko ein UE zu erleiden, das zum Absetzen der Studienmedikation führt, um 12 % (RR) geringer für LCZ696-Patienten als für Enalapril-Patienten. Diese Überlegenheit von LCZ696 ist statistisch signifikant.

Ebenso zeigt sich auch für SUE, dass Patienten unter der Behandlung mit LCZ696 signifikant weniger Ereignisse aufweisen als unter Enalapril. Demzufolge ist das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten, mindestens ein SUE zu erleiden, um 9 % (RR) geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten.

Diese bessere Verträglichkeit von LCZ696 besteht unabhängig von der Überlegenheit in den Endpunkten Mortalität und Hospitalisierung: Für die SUE zeigt sich auch nach Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen weiterhin eine signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril mit einem um 14 % (RR) verringertem Risiko. Sowohl für die UE als auch für die UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, bleibt die Effektrichtung bestehen, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wird.

Relevante Risiken gemäß RMP

Zusätzlich zur Analyse der UE, SUE und UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, wurden auch die im RMP aufgeführten relevanten Risiken betrachtet. Zu diesen zählen Hypotonie, eingeschränkte Nierenfunktion, Hyperkaliämie, Angioödem, embryo-fetale Toxizität / Letalität, Lebertoxizität, Veränderung der kognitiven Funktion, Neutropenie und Thrombozytopenie. Mit Ausnahme der embryo-fetalen Toxizität / Letalität handelt es sich dabei um überwiegend nicht schwerwiegende Ereignisse.

Unter LCZ696 zeigen sich signifikant weniger Hyperkaliämien sowie weniger Lebertoxizitäten als unter Enalapril. Bei Hyperkaliämien lässt sich für die mit LCZ696 behandelten Patienten ein um 17 % (RR) geringeres Risiko feststellen. Für Lebertoxizitäten ist das Risko der LCZ696-Patienten um 25 % (RR) geringer im Vergleich zu Enalapril-Patienten. Dieses Ergebnis ist über alle Schweregrade konsistent.

Für die weiteren im RMP aufgeführten relevanten Risiken eingeschränkte Nierenfunktion, Angioödem, embryo-fetale Toxizität / Letalität, Neutropenie, Thrombozytopenie, Verände-

rung der kognitiven Funktion, Neutropenie und Thrombozytopenie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen LCZ696 und Enalapril beobachtet.

Unter Enalapril zeigen sich signifikant weniger Hypotonien als unter LCZ696, allerdings traten unter Enalapril schwerwiegende Hypotonien numerisch häufiger auf als unter LCZ696. Wie in Kapitel 4.3.1.3.1.15 beschrieben, ist bei einer höheren Enalapril-Dosierung mit einer Zunahme der Anzahl der UE und SUE zu rechnen und der positive Effekt einer geringeren Zahl von Hypotonien wäre kleiner geworden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Zusammenfassend steht bei Betrachtung der relevanten Risiken gemäß RMP einer statistisch signifikanten Überlegenheit von LCZ696 bei Hyperkaliämien und Lebertoxizität aller Schweregrade eine signifikante Überlegenheit von Enalapril bei Hypotonien entgegen. Diese betrifft leichte bis moderate Hypotonien.

Fazit Verträglichkeit

Unter Abwägung aller Punkte zeigt sich in der PARADIGM-HF-Studie eine Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril im Endpunkt Verträglichkeit, insbesondere aufgrund des signifikant geringeren Risikos für SUE, selbst bei Nichtberücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesereignissen.

Kombinierte Endpunkte

Tabelle 4-414: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von LCZ696 – kombinierte Endpunkte

PARADIGM-HF (FAS)	**LCZ696 200 mg bid vs. Enalapril 10 mg bid**	
	Effektschätzer [95 %-KI]	**p-Wert**
Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung)	RR = 0,82 [0,76; 0,89]	< 0,001
	HR = 0,80 [0,73; 0,87]	< 0,001
CCA	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,83 [0,75; 0,91] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,06 [1,00; 1,12]	 < 0,001 0,043
	Studienende Patienten mit Verschlechterung: RR = 0,88 [0,83; 0,94] Patienten mit Verbesserung: RR = 1,11 [1,05; 1,18]	 < 0,001 < 0,001

Verschlechterung CCA: RR < 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin
Verbesserung CCA: RR > 1 weist auf einen Behandlungsvorteil für LCZ696 hin

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

Für den **primären Endpunkt** der Studie, bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, ist die Ereignisrate der mit LCZ696 behandelten Patienten signifikant geringer als die der mit Enalapril behandelten Patienten. Das Risiko der mit LCZ696 behandelten Patienten, mindestens eines der Ereignisse (Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) zu erleiden, ist um 18 % bzw. 20 % (RR bzw. HR) geringer als das der mit Enalapril behandelten Patienten. Der primäre Endpunkt der Studie wurde damit erreicht.

Der **CCA** vereint zwei komplementäre Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten (NYHA-Klasse und PGA) in der Beurteilung durch Arzt und Patient. Während die NYHA-Klasse den momentanen klinischen Zustand des Patienten beschreibt und die externe Sicht des Arztes als Experten widerspiegelt, beschreibt der PGA eine Veränderung im Vergleich zu einem definierten Zeitpunkt in der Vergangenheit und spiegelt das subjektive Empfinden des betroffenen Patienten wider. Im Enalapril-Arm verschlechtern sich im Studienverlauf signifikant mehr Patienten im CCA als im LCZ696-Arm, während sich gleichzeitig mehr Patienten unter LCZ696 verbessern.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten unter LCZ696 länger überleben, seltener hospitalisiert werden, weniger Krankheitssymptome verspüren, belastbarer sind und eine bessere Lebensqualität aufweisen als unter Enalapril bei einer gleichzeitig besseren Verträglichkeit von LCZ696. Für Enalapril zeigt sich dagegen – außer bei leichten und moderaten Hypotonien – in keinem patientenrelevanten Endpunkt ein Vorteil.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen Interaktionstests der Identifikation systematischer Modifikationen zwischen den Gruppen, welche durch Einzelanalysen innerhalb einer jeden Subgruppe verifiziert werden sollen. Aus der Vielzahl statistischer Testsituationen resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Vielmehr bedarf es für einen gesicherten Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen und Hinweisen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Hinweise und Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale mit einem Hinweis oder Beleg für Interaktion werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt. Dabei werden für die Ergebnisse zu den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur besseren Übersicht ausschließlich die zusammenfassenden Ergebnisse des Utility-Index und nicht die Ergebnisse zu den einzelnen Dimensionen aufgeführt. Für den KCCQ werden entsprechend die Ergebnisse aus den Responderanalysen für den OSS bzw. CSS dargestellt und nicht die Ergebnisse zu den einzelnen Domänen. Ausführliche Ergebnisse zu den einzelnen Dimensionen des EQ-5D und den einzelnen Domänen des KCCQ finden sich in Modul 5 (28).

Tabelle 4-415: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I

Endpunkt	Analyse	Ergebnis Interaktionstest	Subgruppe	
			< 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Gesamthospitalisierung	Häufigkeiten	Beleg	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	+	=
	Hospitalisierungsrate	Beleg	+	=
Nicht-tödlicher MI	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Beleg	=	=
	Ereigniszeit	Beleg	=	=
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeiten	Beleg	=	=
	Ereigniszeit	Beleg	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	+
	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+
SUE	Häufigkeiten	Beleg	+	=
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
UE Veränderung der kognitiven Funktion	Häufigkeiten	Hinweis	=	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-416: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Altersklasse II

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			< 75 Jahre	**≥ 75 Jahre**
Gesamthospitalisierung	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
	Hospitalisierungsrate	Hinweis	+	=
Nicht-tödlicher Schlaganfall	Häufigkeiten	Beleg	=	+
	Ereigniszeit	Beleg	=	=
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Terminale Niereninsuffizienz	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	=
UE Lebertoxizität	Häufigkeiten	Hinweis	+	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-417: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Geschlecht

Endpunkt	Analyse	Ergebnis Interaktionstest	Subgruppe	
			Männlich	Weiblich
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
EQ-5D Utility Index	MD (Studienende)	Beleg	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	=
	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	=
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	+
	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	+
UE	Häufigkeiten	Beleg	=	+
UE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	=	+
UE Lebertoxizität	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
CCA Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2
=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor
CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
OSS: Overall Summary Score
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-418: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal ethnische Gruppe

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**			
			Kaukasisch	**Schwarz**	**Asiatisch**	**Andere**
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Hinweis	=	=	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=	=	=
EQ-5D Utility Index	MD (Monat 8)	Hinweis	+	=	=	+
PGA	MD (Studienende)	Hinweis	+	=	=	+
UE	Häufigkeiten	Hinweis	=	+	=	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
MD: Mittelwertdifferenz
PGA: Patient Global Assessment
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-419: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal geografische Region

Endpunkt	Analyse	Ergebnis Interaktionstest	Subgruppe				
			Nordamerika	Lateinamerika	Westeuropa	Zentraleuropa	Andere
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+	=	+	=
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	+	=	+	=
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	=	=	=	=
UE Embryo-fetale Toxizität/Letalität	Häufigkeiten	Hinweis	=	=	=	=	=
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+	=	=	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
OSS: Overall Summary Score
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-420: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal NYHA-Klasse bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			I/II	**III/IV**
Gesamthospitalisierung	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
	Hospitalisierungsrate	Hinweis	+	=
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeiten	Beleg	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	+	=
	Hospitalisierungsrate	Beleg	+	=
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
SUE	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
UE Angioödem	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
Primärer Endpunkt	Häufigkeiten	Beleg	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	+	=
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
NYHA: New York Heart Association
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-421: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion I bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			≤ 30 %	**> 30 %**
Nicht-tödlicher MI	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Terminale Niereninsuffizienz	Häufigkeiten	Beleg	=	+
	Ereigniszeit	Beleg	=	+
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	=	+
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
UE Lebertoxizität	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-422: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Ejektionsfraktion II bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			≤ 35 %	**> 35 %**
Nicht-tödlicher Schlaganfall	Häufigkeiten	Beleg	=	=
	Ereigniszeitanalyse	Beleg	=	=
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeitanalyse	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	=
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
UE Veränderung der kognitiven Funktion	Häufigkeiten	Beleg	=	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
NYHA: New York Heart Association
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-423: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal systolischer Blutdruck bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			≤ 120 mmHg	**> 120 mmHg**
Gesamtmortalität	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
Gesamthospitalisierung	Hospitalisierungsrate	Hinweis	+	=
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Beleg	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=
PGA	MD (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	+	=
UE Hyperkaliämie	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
UE Angioödem	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-424: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal NT-proBNT bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			≤ 199,4 pmol/l	**> 199,4 pmol/l**
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	+	=
	Hospitalisierungsrate	Hinweis	+	=
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=
EQ-5D VAS	MD (Monat 8)	Hinweis	=	+
EQ-5D Utility Index	MD (Studienende)	Hinweis	=	+
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+
UE Hypotonie	Häufigkeiten	Hinweis	-	-
UE Hyperkaliämie	Häufigkeiten	Beleg	+	=
UE Angioödem	Häufigkeiten	Beleg	+	=
UE Lebertoxizität	Häufigkeiten	Beleg	+	=
Primärer Endpunkt	Ereigniszeit	Hinweis	+	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score
UE: Unerwünschtes Ereignis
VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-425: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal frühere Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Endpunkt	Analyse	Ergebnis Interaktionstest	Subgruppe	
			nein	ja
Kardiovaskuläre Mortalität	Häufigkeiten	Hinweis	+	+
	Ereigniszeit	Hinweis	+	+
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeiten	Beleg	+	+
	Ereigniszeit	Hinweis	+	+
	Hospitalisierungsrate	Hinweis	+	+
Terminale Niereninsuffizienz	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
	Ereigniszeit	Hinweis	=	+
PGA	MD (Monat 8)	Hinweis	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	=
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
UE Hyperkaliämie	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
Primärer Endpunkt	Häufigkeiten	Hinweis	+	+
	Ereigniszeit	Hinweis	+	+
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	=	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
OSS: Overall Summary Score
PGA: Patient Global Assessment
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-426: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Erstdiagnose

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**		
			≤ 1 Jahr	**> 1 bis ≤ 5 Jahre**	**> 5 Jahre**
Gesamtmortalität	Häufigkeiten	Hinweis	+	=	+
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=	+
Gesamthospitalisierung	Hospitalisierungsrate	Beleg	+	=	+
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeiten	Hinweis	+	=	+
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=	+
	Hospitalisierungsrate	Beleg	+	=	+
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	=	+
EQ-5D Utility Index	MD (Studienende)	Hinweis	=	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	=	=	+
UE Angioödem	Häufigkeiten	Hinweis	=	=	=
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=	+
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=	+
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	=	=	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
NYHA: New York Heart Association
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-427: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal eGFR bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			< 60 ml/min/1,73 m²	**≥ 60 ml/min/1,73 m²**
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	+	=
	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=
EQ-5D VAS	MD (Monat 8)	Hinweis	+	=
	MD (Studienende)	Hinweis	+	=
PGA	MD (Monat 8)	Hinweis	=	+
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
UE eingeschränkte Nierenfunktion	Häufigkeiten	Beleg	+	=
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
MD: Mittelwertdifferenz
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment
UE: Unerwünschtes Ereignis
VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-428: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Vorhofflimmern in der Anamnese

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
Vorhofflimmern in der Anamnese			**nein**	**ja**
Terminale Niereninsuffizienz	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+
UE	Häufigkeiten	Beleg	+	=
UE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	+	=
SUE	Häufigkeiten	Hinweis	+	+
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
UE Angioödem	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
UE Lebertoxizität	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
NYHA: New York Heart Association
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-429: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Diabetes bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			nein	**ja**
Gesamtmortalität	Häufigkeiten	Beleg	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	+	=
Kardiovaskuläre Mortalität	Häufigkeiten	Beleg	+	=
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=
EQ-5D VAS	MD (Monat 8)	Hinweis	=	+
	MD (Studienende)	Beleg	+	=
PGA	MD (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	=
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	+	=
UE Hypotonie	Häufigkeiten	Hinweis	-	-

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score
PGA: Patient Global Assessment
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis
VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-430: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Hypertonie bei Baseline

Endpunkt	Analyse	Ergebnis Interaktionstest	Subgruppe	
			nein	ja
Gesamtmortalität	Ereigniszeit	Hinweis	+	+
Kardiovaskuläre Mortalität	Ereigniszeit	Hinweis	+	+
Gesamthospitalisierung	Hospitalisierungsrate	Beleg	+	+
Nicht-tödlicher MI	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	+	=
	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=
EQ-5D Utility Index	MD (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	+
	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	+
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+
SUE	Häufigkeiten	Hinweis	+	+
SUE (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	+	=
UE Embryo-fetale Toxizität/Letalität	Häufigkeiten	Beleg	=	+
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	+
	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2
=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor
CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-431: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ACE-Hemmer

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			nein	**ja**
Kardiovaskuläre Mortalität	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
	Ereigniszeit	Hinweis	=	+
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Beleg	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	=	+
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	+	=
PGA	MD (Monat 8)	Hinweis	+	=
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	=	+
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	+	=
Primärer Endpunkt	Häufigkeiten	Hinweis	=	+
	Ereigniszeit	Hinweis	=	+
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	+

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-432: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal Vortherapie mit ARB

Endpunkt	Analyse	Ergebnis Interaktionstest	Subgruppe	
			nein	ja
Kardiovaskuläre Mortalität	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
Koronare Revaskularisierung	Häufigkeiten	Beleg	=	=
	Ereigniszeit	Beleg	=	=
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	=	+
PGA	MD (Monat 8)	Hinweis	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Beleg	+	=
UE, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten (ohne Hospitalisierung und Tod)	Häufigkeiten	Beleg	=	+
Primärer Endpunkt	Häufigkeiten	Hinweis	+	=
	Ereigniszeit	Hinweis	+	=
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
NYHA: New York Heart Association
PGA: Patient Global Assessment
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-433: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse für das Subgruppenmerkmal MRA-Therapie bei Baseline

Endpunkt	**Analyse**	**Ergebnis Interaktionstest**	**Subgruppe**	
			nein	**ja**
Gesamthospitalisierung	Häufigkeit	Hinweis	+	+
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	Häufigkeiten	Beleg	+	=
	Ereigniszeit	Beleg	+	=
	Hospitalisierungsrate	Hinweis	+	=
Neuauftreten von Vorhofflimmern	Häufigkeiten	Hinweis	=	=
	Ereigniszeit	Hinweis	=	=
Veränderung der NYHA-Klasse: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=
EQ-5D: Beweglichkeit / Mobilität: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	=
EQ-5D: Alltägliche Tätigkeiten: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	=	=
	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=
EQ-5D: Schmerzen / körperliche Beschwerden: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=
EQ-5D: Angst / Niedergeschlagenheit: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Monat 8)	Hinweis	+	=
	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	-
PGA	MD (Monat 8)	Hinweis	+	=
	MD (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ Symptomstabilität	MD (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ Selbstwirksamkeit	MD (Monat 8)	Hinweis	=	+
KCCQ CSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=
KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+

KCCQ OSS: Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	=
SUE nach Methode I	Häufigkeit	Hinweis	+	+
UE Embryo-fetale Toxizität / Letalität	Häufigkeit	Hinweis	+	=
UE Lebertoxizität	Häufigkeit	Hinweis	=	+
Primärer Endpunkt	Häufigkeiten	Hinweis	+	+
	Ereigniszeit	Hinweis	+	+
CCA: Patienten mit Verschlechterung	Häufigkeiten (Studienende)	Hinweis	+	+
CCA: Patienten mit Verbesserung	Häufigkeiten (Studienende)	Beleg	+	=

Beleg: $p < 0,05$
Hinweis: p mindestens 0,05 und < 0,2

=: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor
+: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LCZ696 vor
-: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von LCZ696 vor

CCA: Clinical Composite Assessment
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MD: Mittelwertdifferenz
MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score
PGA: Patient Global Assessment
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis

Da die vorliegenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf endpunktübergreifende Effektmodifikationen liefern, wird von keiner systematischen Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal ausgegangen. Dies gilt insbesondere in Hinblick auf das Geschlecht, das Alter, die Krankheitsschwere bzw. das Krankheitsstadium und geografische Effekte, da hier keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Hinweise oder Belege für mögliche Effektmodifikationen verzeichnet werden können. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-434: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-435: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichstherapie 1>**	**<Vergleichstherapie 2>**	**<Vergleichstherapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-436: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-437: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-438: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-439: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-440: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-441: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-442: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von LCZ696 im Verhältnis zur gewählten ZVT Enalapril, in Kombination mit einem Betablocker, liegt eine qualitativ hochwertige randomisierte, doppelblinde, double-dummy, aktiv kontrollierte Parallelgruppen-Vergleichsstudie mit dem Evidenzgrad Ib vor, die PARADIGM-HF-Studie. Die Studienpopulation umfasst insgesamt 8.442 erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (≤ 40 %). Demzufolge weisen die Ergebnisse zur Darstellung des Zusatznutzens eine hohe Aussagekraft für die Zielpopulation von LCZ696 auf.

In der PARADIGM-HF-Studie wurden nach einem einheitlichen Studienprotokoll Patienten in insgesamt 984 Zentren in 47 Ländern in die Studie aufgenommen. Um eine Verblindung aller Studienbeteiligten hinsichtlich der Behandlung zu gewährleisten, wurde die PARADIGM-HF-Studie doppelblind durchgeführt und die Studienmedikation mittels double-dummy-Verfahren verabreicht.

Die Qualität der PARADIGM-HF-Studie ist hoch, da das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial niedrig einzuschätzen ist. Ebenso wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Analysen der FAS wurden gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt und auch die Analyse basierend auf dem SAF stellt die übliche Umsetzung des ITT-Prinzips zur Bewertung der Verträglichkeit dar. Ferner finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant, wobei deren Validität als hoch einzuschätzen ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1).

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen von LCZ696 aus dem direkten Vergleich mit Enalapril unter Berücksichtigung des großen Patientenkollektivs, der hohen Studienqualität, der sehr geringen Anzahl an Patienten mit unbekanntem Vitalstatus, der validen patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere der Gesamtmortalität sowie der konsistenten Ergebnisse im Vergleich zwischen den geografischen Regionen der Studie (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Zentraleuropa, Asien / Pazifik / Andere) als sehr hoch einzuschätzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

Da die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den Zusatznutzen von LCZ696 als sehr hoch einzuschätzen ist (siehe Abschnitt 4.4.1), lässt sich die Evidenzlage als **Beleg** für einen Zusatznutzen werten.

Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 vor, „wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer,

eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ (79).

Für LCZ696 liegt der **erhebliche Zusatznutzen** insbesondere aufgrund der „erhebliche(n) Verlängerung der Überlebensdauer“ vor (79), die anhand der statistisch signifikanten Überlegenheit hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität gezeigt wurde.

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

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

Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696

Die nachfolgende Tabelle fasst die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von LCZ696 anhand der im vorliegenden Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zusammen.

Tabelle 4-443: Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 auf Endpunktebene entsprechend der Ausmaßkategorien nach AM-NutzenV § 5 Absatz 7

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Zusatznutzen LCZ696 vs. Enalapril**
Mortalität	Gesamtmortalität	+++
	Kardiovaskuläre Mortalität	+++
Morbidität	Gesamthospitalisierung	++
	Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	++
	Nicht-tödlicher MI	=
	Nicht-tödlicher Schlaganfall	=
	Koronare Revaskularisierung	=
	Nicht-tödlicher Herzstillstand	=
	Neuauftreten von Vorhofflimmern	=
	Terminale Niereninsuffizienz	=
	Veränderung der NYHA-Klasse	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: ++ Patienten mit Verbesserung: ++ Studienende Patienten mit Verschlechterung: n. q. Patienten mit Verbesserung: n. q.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D VAS	Monat 8: n. q. Studienende: n. q.
	EQ-5D Utility Index	Monat 8: n. q. Studienende: n. q.
	PGA	Monat 8: n. q. Studienende: n. q.
	KCCQ CSS	Monat 8: ++ Studienende: ++
	KCCQ CSS Responderanalyse	Monat 8: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: ++ Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: = Studienende: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: ++ Patienten mit klinisch relevanter

		Verbesserung: =
	KCCQ OSS	Monat 8: ++ Studienende: ++
	KCCQ OSS Responderanalyse	Monat 8: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: ++ Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: = Studienende: Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung: ++ Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung: ++
Verträglichkeit	UE	=
	UE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	=
	SUE	++
	SUE ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	++
	UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	++
	UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, ohne UE, die zu Hospitalisierung oder Tod führten	=
	Hypotonie (größtenteils nicht schwerwiegend)	-
	Eingeschränkte Nierenfunktion (größtenteils nicht schwerwiegend)	=
	Hyperkaliämie (größtenteils nicht schwerwiegend)	+
	Angioödem (größtenteils nicht schwerwiegend)	=
	Embryo-fetale Toxizität/Letalität	=
	Lebertoxizität (größtenteils nicht schwerwiegend)	+
	Veränderung der kognitiven Funktion (größtenteils nicht schwerwiegend)	=
	Neutropenie (größtenteils nicht schwerwiegend)	=
	Thrombozytopenie (größtenteils nicht schwerwiegend)	=
Kombinierte Endpunkte	Primärer Endpunkt	+++
	CCA	Monat 8 Patienten mit Verschlechterung: n. q. Patienten mit Verbesserung: n. q. Studienende

		Patienten mit Verschlechterung: n. q. Patienten mit Verbesserung: n. q.

CCA: Composite Clinical Assessment
CSS: Clinical Summary Score
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MI: Myokardinfarkt
NYHA: New York Heart Association
OSS: Overall Summary Score
PGA: Patient Global Assessment
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE: Unerwünschtes Ereignis
VAS: Visuelle Analogskala
+++ erheblicher Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel
++ beträchtlicher Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel
+ geringer Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel
n. q. nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel
= kein Zusatznutzen belegt
- Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der ZVT

Die Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 auf Endpunktebene entsprechend der Ausmaßkategorien nach AM-NutzenV § 5 Absatz 7 in Tabelle 4-443 wird nachfolgend für die jeweiligen Nutzenkategorien ausführlich erläutert.

Mortalität

In der PARADIGM-HF-Studie zeigt sich LCZ696 dem ACE-Hemmer Enalapril sowohl hinsichtlich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität statistisch signifikant überlegen. Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 50 % (8) - handelt es sich dabei um eine „große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ sowie eine „erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ (79). Folglich lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 für die beiden Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität als erheblich einstufen (79). Insgesamt ergibt sich für LCZ696 in Bezug auf die Mortalität somit **ein erheblicher Zusatznutzen.**

Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität lässt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril hinsichtlich der Endpunkte Gesamthospitalisierung, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und Veränderung der NYHA-Klasse feststellen.

Insbesondere die Vermeidung der Hospitalisierungen spiegelt eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 wider (79), da die Hospitalisierungsereignisse den Patienten aufgrund des Krankenhausaufenthalts per se beeinträchtigen. Bei der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung kommt

zudem noch die Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz hinzu, die zur Krankenhauseinweisung führte. Daher stellen Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen eine Ausprägung des progressiven Charakters der Erkrankung dar und ziehen zusätzlich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten nach sich (9, 10). Infolgedessen lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für die beiden Endpunkte Gesamthospitalisierung und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung als beträchtlich einstufen.

Für die Veränderung der NYHA-Klasse ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Analysen ohne die verstorbenen Patienten bei Studienende ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

In der Gesamtschau lässt sich für LCZ696, insbesondere aufgrund der vermiedenen Hospitalisierungen, ein **beträchtlicher Zusatznutzen** hinsichtlich der Morbidität feststellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für den EQ-5D eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der VAS und des Utility Index unter LCZ696. Da die Patientenrelevanz der Effektgröße nicht eindeutig bestimmbar ist, lässt sich daraus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für LCZ696 ableiten.

Auch für den PGA ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril bei nicht eindeutig bestimmbarer Patientenrelevanz der Effektgröße ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Für die krankheitsspezifischen KCCQ-Responderanalysen des CCS und OSS lässt sich in Anbetracht des statistisch signifikant geringeren Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ (79) und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen feststellen.

Sowohl für den EQ-5D Utility Index als auch den PGA und die KCCQ-Responderanalysen (Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des CSS und OSS) bleibt die statistische Signifikanz des Effekts zugunsten von LCZ696 erhalten, wenn die Analysen ohne verstorbene Patienten durchgeführt werden. Dies unterstreicht die Robustheit der Ergebnisse.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für LCZ696. Dies lässt sich zum einen anhand der konsistenten Ergebnisse aller verwendeten Lebensqualitätsinstrumente begründen. Zum anderen sind insbesondere die Überlegenheit von LCZ696 hinsichtlich des krankheitsspezifischen KCCQ und die bestätigenden Analysen unter Ausschluss verstorbener Patienten ausschlaggebend.

Verträglichkeit

LCZ696 zeigt sich statistisch signifikant überlegen in Bezug auf die Gesamtzahl an SUE und die UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Für die SUE zeigt sich auch nach Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen weiterhin eine statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril. Folglich wird mit LCZ696 eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ erreicht (79), aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ergibt.

Bei Betrachtung der relevanten UE nach RMP zeigen sich im LCZ696-Arm statistisch signifikant weniger Hyperkaliämien sowie statistisch signifikant weniger Lebertoxizitäten. Da es sich bei den UE Hyperkaliämie und Lebertoxizität in der PARADIGM-HF-Studie aufgrund des geringen Anteils an SUE um überwiegend nicht schwerwiegende UE handelt, entspricht die Überlegenheit von LCZ696 einer „Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ (79), aus der sich ein geringer Zusatznutzen für die beiden UE Hyperkaliämie und Lebertoxizität ergibt.

Der Überlegenheit von LCZ696 bezüglich der SUE (sowohl mit als auch ohne Hospitalisierungs- und Todesereignissen) sowie der Einzelereignisse Hyperkaliämie und Lebertoxizität steht ausschließlich das statistisch signifikant verringerte Auftreten von Hypotonien im Enalapril-Arm gegenüber. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 weist dies darauf hin, dass der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels hinsichtlich Hypotonien geringer ist als der Nutzen der ZVT (79). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich überwiegend um leichte bis moderate Hypotonien handelt. Numerisch traten mehr schwerwiegende Hypotonien (SUE) unter Enalapril als unter LCZ696 auf.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist dabei zu berücksichtigen, dass für Enalapril eine Dosis-Nebenwirkungsbeziehung besteht: Demzufolge ist bei einer höheren Enalapril Dosierung mit einer Zunahme der Zahl der SUE und UE bei den mit Enalapril behandelten Patienten zu rechnen.

In der Gesamtschau lässt sich für die Verträglichkeit, insbesondere aufgrund des signifikant geringeren Risikos für SUE, selbst bei Nichtberücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesereignissen, ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für LCZ696 ableiten.

Kombinierte Endpunkte

Für den primären Endpunkt zeigt sich LCZ696, analog zu den beiden Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, statistisch signifikant überlegen gegenüber Enalapril. Dies lässt auf „eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ schließen und spiegelt gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 einen erheblichen Zusatznutzen wider (79).

Ferner ist LCZ696 statistisch signifikant überlegen im Vergleich zu Enalapril bezüglich des CCA, der die Beurteilung des Gesundheitszustands des Patienten (NYHA-Klasse und PGA) sowohl aus Arzt- als auch aus Patientensicht vereint. Da die Patientenrelevanz der Effektgröße nicht eindeutig bestimmbar ist, lässt sich daraus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der beiden kombinierten Endpunkte untermauern die Bewertung des Zusatznutzens für die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

In Tabelle 4-444 ist abschließend die Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 auf Ebene der Nutzenkategorien zusammengefasst.

Tabelle 4-444: Bewertung des Zusatznutzens von LCZ696 gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 auf Ebene der Nutzenkategorien

Nutzenkategorie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Verträglichkeit
Ausmaß des Zusatznutzens LCZ696 vs. Enalapril	+++	++	++	++
+++ erheblicher Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel ++ beträchtlicher Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel				

Zusammenfassend liegt der **erhebliche Zusatznutzen** von LCZ696 insbesondere aufgrund der „erhebliche(n) Verlängerung der Überlebensdauer“ vor (79), die anhand der statistisch signifikanten Überlegenheit hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität gezeigt wurde.

Zudem spiegelt die statistisch signifikante Überlegenheit von LCZ696 bezüglich der Gesamthospitalisierung und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 wider (79), aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ergibt. Darüber hinaus lässt sich aus der Verringerung der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der NYHA-Klasse und der Erhöhung der Anzahl der Patienten mit Verbesserung der NYHA-Klasse ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für LCZ696 ableiten. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich insbesondere aufgrund des statistisch signifikant geringeren Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung des krankheitsspezifischen KCCQ „eine für die Patientinnen und

Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ (79) und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für LCZ696 feststellen. Hinsichtlich der Verträglichkeit wird mit LCZ696 aufgrund der Verringerung von SUE (ohne und mit Ausschluss von Hospitalisierungs- und Todesereignissen), UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, sowie den Einzelereignissen Hyperkaliämie und Lebertoxizität eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ erreicht (79), aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für LCZ696 ergibt.

In der Gesamtschau zeigt sich, insbesondere aufgrund des erheblichen Zusatznutzens hinsichtlich der Mortalitätsendpunkte, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für LCZ696 im Vergleich zur ZVT, dem ACE-Hemmer Enalapril, in Kombination mit einem Betablocker.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-445: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..

Studie CLCZ696B2314 (PARADIGM-HF):

- Studienbericht (26)
- Studienregistereintrag clinicaltrials.gov NCT01035255 (94)
- Studienregistereintrag ICTRP 2009-015834-31-PT (95)
- Studienregistereintrag EU Clinical Trials Register 2009-015834-31 (96)
- Publikationen:
  - McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). European Journal of Heart Failure. 2013; 15(9): 1062-73. (92)
  - McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). European Journal of Heart Failure. 2014; 16(7): 817-25. (91)
  - McMurray JJV, 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. (25)
  - Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015; 131(1): 54-61. (93)
  - Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. European Heart Journal. 2015, 36(30): 1990-1997. (43)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. European Medicines Agency. Assessment Report. Entresto. International non-proprietary name: SACUBITRIL/VALSARTAN. Procedure No. EMEA/H/C/004062/0000. 2015.

2. European Commission. Commission Implementing Decision of 19.11.2015 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Entresto - sacubitril / valsartan", a medicinal product for human use. 2015.

3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 2009, zuletzt geändert: August 2013. [Abgerufen am: 15.07.2015]. Abrufbar unter: http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf.

4. Dolgin M, Fox AC, Gorlin R and Levin RI. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Ninth Auflage. The Criteria Committee of the New York Heart Association, Hrsg. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company; 1994.

5. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Cardiac Failure. 1999.

6. Schulz KF, Altman DG and Moher D, for the Consort Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2010;1(2):100-7.

7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The New England journal of medicine. 1991;325(5):293-302.

8. 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.

9. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz 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. 2013a;15(7):808-17.

10. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2007;116(13):1482-7.

11. 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.

12. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. Journal of cardiac failure. 2001;7(2):176-82.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. zuletzt geändert am 18. Dezember 2014. veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2. in Kraft getreten am 16. April 2015. 2014a. [Abgerufen am: 27.05.2015] Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.

14. Zugck C, Muller A, Helms TM, Wildau HJ, Becks T, Hacker J, et al. [Health economic impact of heart failure: An analysis of the nationwide German database]. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2010;135(13):633-8.

15. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt 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.

16. Bui AL, Horwich TB and Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nature reviews Cardiology. 2011;8(1):30-41.

17. Edelmann F. [Epidemiology and prognosis of heart failure]. Herz. 2015;40(2):176-84.

18. 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.

19. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2013. [Abgerufen am: 18.10.2015]. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html.

20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European journal of heart failure. 2012;14(8):803-69.

21. 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.

22. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Entresto Filmtabletten. Stand November 2015.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-133. 2015.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.

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. 2014a;371(11):993-1004.

26. Novartis Pharma AG. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - Full Clinical Study Report. 2014a.

27. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC POCKET GUIDELINES, Herzinsuffizienz Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2012. [Abgerufen am: 11.03.2015]. Abrufbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet.pdf.

28. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part II: Composite Endpoint, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Entire Study Population. Novartis Pharma GmbH, 2015a.

29. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part IV: EQ-5D - Entire Study Population. Novartis Pharma GmbH, 2015b.

30. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part V: Clinical Composite Assessments - Entire Study Population. Novartis Pharma GmbH, 2015c.

31. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2003;42(4):736-42.

32. Mosterd A and Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137-46.

33. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. European journal of heart failure. 2012;14(11):1218-29.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Ticagrelor. 2011.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011.

36. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. European journal of heart failure. 2013;15(10):1082-94.

37. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. European heart journal. 2012:ehs259.

38. Robert Koch Institut. Heft 33, Koronare Herzkrankheiten und akuter Myokardinfarkt. 2006.

39. Rasmussen JN, Chong A and Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. Jama. 2007;297(2):177-86.

40. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Archives of internal medicine. 1994;154(13):1449-57.

41. 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. 2014;103(12):1006-14.

42. Poole-Wilson P, Uretsky B, Thygesen K, Cleland J, Massie B and Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart. 2003;89(1):42-8.

43. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. European Heart Journal. 2015;36(30):1990-7.

44. Roine RO, Kajaste S and Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. Jama. 1993;269(2):237-42.

45. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. Eur Heart J. 2008;29(19):2367-72.

46. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE and Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(4):1039-45.

47. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F and Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in

patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32(1):197-204.

48. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.

49. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107(23):2920-5.

50. Hussain JA, Flemming K, Murtagh FE and Johnson MJ. Patient and Health Care Professional Decision-Making to Commence and Withdraw from Renal Dialysis: A Systematic Review of Qualitative Research. Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2015;10(7):1201-15.

51. Makkar V, Kumar M, Mahajan R and Khaira NS. Comparison of Outcomes and Quality of Life between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Indian ESRD Population. Journal of clinical and diagnostic research. 2015;9(3):Oc28-31.

52. 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.

53. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Long KH, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(18):1695-702.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat. 2014b.

55. Brooks R and Group E. EuroQol: the current state of play. Health policy. 1996;37(1):53-72.

56. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy. 1990;16:199-208.

57. van Reenen M and Oppe M. EQ-5D-3L user guide, Version 5.1. 2015. [Abgerufen am: 18.05.2015]. Abrufbar unter: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.

58. 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.

59. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS and Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. Health Qual Life Outcomes. 2010;8(13):1-12.

60. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L official languages. 2015a. [Abgerufen am: 16.10.2015]. Abrufbar unter: http://www.euroqol.org/eq-5d-products/eq-5d-3l.html.

61. Devlin N and Parkin D. EQ-5D Value Sets: Inventory, Comparative Review and User Guide, Chapter 4: Guidance to users of EQ-5D value sets. Springer Netherlands; 2007.

62. Morimoto T and Fukui T. Utilities measured by rating scale, time trade-off, and standard gamble: review and reference for health care professionals. Journal of Epidemiology. 2002;12(2):160-78.

63. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ and von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.

64. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L FAQs. 2015b. [Abgerufen am: 16.10.2015]. Abrufbar unter: http://www.euroqol.org/faqs/eq-5d-3l.html.

65. Springer Gabler. Gabler Wirtschaftslexikon. Stichwort: EQ-5D (EuroQol). Springer Gabler Verlag; 2015. [Abgerufen am: 10.08.2015]. Abrufbar unter: http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/18104/eq-5d-euroqol-v10.html.

66. Tate CW, Robertson AD, Zolty R, Shakar SF, Lindenfeld J, Wolfel EE, et al. Quality of life and prognosis in heart failure: results of the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). J Card Fail. 2007;13(9):732-7.

67. Faller H, Steinbuchel T, Schowalter M, Spertus JA, Stork S and Angermann CE. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie. 2005;55(3-4):200-8.

68. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR and Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(5):1245-55.

69. Bullinger M. [Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine]. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie. 1997;47(3-4):76-91.

70. Arnold SV, Spertus JA, Lei Y, Allen KB, Chhatriwalla AK, Leon MB, et al. Use of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire for monitoring health status in patients with aortic stenosis. Circ Heart Fail. 2013;6(1):61-7.

71. Spertus JA, Jones PG, Kim J and Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. Qual Life Res. 2008;17(2):291-8.

72. Spertus JA, Green C, Conway K and Uzun V. Creating a new disease-specific health status measure for congestive heart failure: a prototype for instrument development in the current era. QOL Newsletter. 1998(20):9-10.

73. Cardiovascular Outcomes Inc. Instruments and Licenses 2015. [Abgerufen am: 16.10.2015]. Abrufbar unter: http://cvoutcomes.org/licenses.

74. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. Heart failure reviews. 2014;19(3):359-67.

75. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. Jama. 2009;301(14):1451-9.

76. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. Circulation. 2007;115(15):1975-81.

77. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. American heart journal. 2005;150(4):707-15.

78. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2012;163(1):88-94.e3.

79. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. S. 261) geändert worden ist. 2010.

80. Novartis Europharm Limited. Drug Safety & Epidemiology. LCZ696 (Sacubitril/valsartan). LCZ696B. EU Safety Risk Management Plan. Version number 1.4. 2015.

81. Novartis Pharma AG. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - RAP Module 3 - Detailed Statistical Methodology. 2014b.

82. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part I: Baseline Characteristics, Mortality, CV Endpoints - Entire Study Population. Novartis Pharma GmbH, 2015d.

83. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part III: End Stage Renal Disease, Hospitalization, Adverse Events - Entire Study Population. Novartis Pharma GmbH, 2015e.

84. Schulz KF and Grimes DA. Reihe Epidemiologie 5 Multiplizität in randomisierten Studien II: Subgruppenanalysen und Zwischenauswertungen. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care. 2007;101(1):51-8.

85. Chrysant SG. LCZ-696 Angiotensin AT (1) Receptor Antagonist/Neprilysin Inhibitor Treatment of Heart Failure Treatment of Hypertension. Drugs of the Future. 2011;36(3):183-90.

86. Clark AL. Almanac 2013: heart failure. Heart. 2013a:heartjnl-2013-304761.

87. Clark AL. Almanac 2013: Heart failure: National cardiac societies journals almanac 2013. Kardiovaskuläre Medizin. 2013b;16(11):313-8.

88. George M, Rajaram M, Shanmugam E and VijayaKumar TM. Novel drug targets in clinical development for heart failure. European journal of clinical pharmacology. 2014;70(7):765-74.

89. Hundertmark M and Frantz S. [Heart failure: new insights and developments]. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2014;139(49):2517-9.

90. Lüscher TF. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. Eur Heart J. 2015;36(7):395-7.

91. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). European journal of heart failure. 2014b;16(7):817-25.

92. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). European journal of heart failure. 2013;15(9):1062-73.

93. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131(1):54-61.

94. clinicaltrials.gov. NCT01035255-This Study Will Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality of Patients With Chronic Heart Failure (PARADIGM-HF), CLCZ696B2314, 2009-015834-31-Studienregistereintrag clinicaltrials.gov 2015, zuletzt aktualisiert am 10. Oktober 2014. [Abgerufen am: 09.10.2015]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035255?term=NCT01035255&rank=1.

95. International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2009-015834-31-PT A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to

evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - PARADIGM-HF, Studienregistereintrag EUCTR, zuletzt aktualisiert 12. Januar 2015. [Abgerufen am: 09.10.2015]. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015834-31-PT.

96. EU Clinical Trials Register. 2009-015834-31-A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - PARADIGM-HF. CLCZ696B2314-Studienregistereintrag EUCTR. [Abgerufen am: 09.10.2015]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015834-31.

97. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part VI: Additional Analyses for special topics. 2015f.

98. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine. 2011;364(1):11-21.

99. Bernhardt A, Hochadel M and Zeymer U. Database Analysis - Treatment of systolic heart failure in Germany: current medical care situation with respect to the PARADIGM-HF study, Project Report. Institut für Herzinfarktforschung, 2015.

100. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

101. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013;34(19):1404-13.

102. Maeder MT and Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. Int J Cardiol. 2012;155(2):249-56.

103. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation. 2002;106(8):920-6.

104. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung - 1. Auflage, Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014.

105. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach - Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:140-9.

106. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K and Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(5):422-8.

107. Liebl A, Mata M, Eschwege E and Board ODEA. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. Diabetologia. 2002;45(7):S23-8.

108. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The New England journal of medicine. 1992;327(10):685-91.

109. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part I: Baseline Characteristics, Mortality, CV Endpoints - Study population: patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and SBP ≥ 110 mmHg. Novartis Pharma GmbH, 2015g.

110. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part II: Composite Endpoint, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Study population: patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and SBP ≥ 110 mmHg. Novartis Pharma GmbH, 2015h.

111. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part III: End Stage Renal Disease, Hospitalization, Adverse Events - Study population: patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and SBP ≥ 110 mmHg. Novartis Pharma GmbH, 2015i.

112. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part IV: EQ-5D - Study population: patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and SBP ≥ 110 mmHg. Novartis Pharma GmbH, 2015j.

113. Obermeier M and Traut U. Additional Analyses to support German AMNOG dossier (with tables, listings & figures deliverables). Study: CLCZ696B2314. Tables for Module 5. Part V: Clinical Composite Assessments - Study population: patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and SBP ≥ 110 mmHg. Novartis Pharma GmbH, 2015k.

114. MSD Sharp & Dome GmbH. Fachinformation XANEF. Stand Februar 2015.

115. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. The New England journal of medicine. 1991;325(5):303-10.

116. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. The New England journal of medicine. 1987;316(23):1429-35.

117. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluatioN). European journal of heart failure. 2004;6(4):467-75.

118. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112(16):2426-35.

119. Network Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. Eur Heart J. 1998;19(3):481-9.

120. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European journal of heart failure. 2010;12(10):1076-84.

121. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten (Wirkstoffe Enalapril, Hydrochlorothiazid). Stand: Juli 2014.

122. 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.

123. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. Circ Heart Fail. 2012;5(1):25-35.

124. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. European journal of heart failure. 2013b;15(10):1173-84.

125. 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.

126. Solomon S and Clinical Endpoint Committee. PARADIGM-HF, Novartis Protocol Number CLCZ696B2314 - Clinical Endpoint Committee Manual of Operations, Version: Final v. 2. 1. Juli 2011.

127. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR, et al. Supplementary Appendix. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. The New England journal of medicine. 2015a;373(23):2289-90.

128. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. The New England journal of medicine. 2015b;373(23):2289-90.

129. Bielecka-Dabrowa A, Rysz J, Mikhailidis DP and Banach M. What is the risk of hyperkalaemia in heart failure? Expert Opin Pharmacother. 2011;12(15):2329-38.

130. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-e239.

131. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. European journal of heart failure. 2012;14(3):302-11.

132. Feldmann C, Ertl G and Angermann CE. Ganzheitliche Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Der Internist. 2014(55):676-86.

133. Giallourakis CC, Rosenberg PM and Friedman LS. The liver in heart failure. Clin Liver Dis. 2002;6(4):947-67, viii-ix.

134. Van Deursen V, Damman K, Hillege H, Van Beek A, Van Veldhuisen D and Voors A. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. Journal of cardiac failure. 2010;16(1):84-90.

135. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J and Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet. 2010;375(9722):1255-66.

136. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7. 1993;4.

137. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Annals of internal medicine. 2003;139(2):137-47.

138. Wong SS-L, Wilczynski NL and Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451.

139. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. The Lancet. 2012;380(9851):1387-95.

140. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. The Lancet. 2003;362(9386):767-71.

141. Bretz F, Maurer W, Brannath W and Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Statistics in medicine. 2009;28(4):586-604.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach LCZ696 in Ovid Medline®:

Datenbankname	Medline®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20. Oktober 2015	
Zeitsegment	1946 bis Oktober Woche 2 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. (138).	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Valsartan or Diovan$ or Provas or Tareg or Cordinate or Miten or Nisis or Tazea or Val489 or (Val adj "489") or CGP48933 or (CGP adj "48933") or CGP048933 or (CGP adj "048933")).mp.	2806
2	((AHU adj "377") or AHU377 or (LBQ adj "657") or LBQ657 or sacubitril$ or sucabitril$).mp.	14
3	1 and 2	14
4	(neprilysin$ or nep or nepi or ARNi or (LCZ adj "696") or lcz696 or entresto).mp.	5575
5	3 or 4	5575
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. or randomised.mp.	664098
7	**5 and 6**	**233**

Suche nach LCZ696 in Embase:

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20. Oktober 2015	
Zeitsegment	1974 bis 19. Oktober 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. (138).	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp valsartan/	9441
2	exp sacubitril/	30
3	exp membrane metalloendopeptidase/	3712
4	2 or 3	3728
5	1 and 4	91
6	exp "3 (1 biphenyl 4 ylmethyl 3 ethoxycarbonyl 1 butylcarbamoyl)propionic acid	146

	plus valsartan"/	
7	936623-90-4.rn.	159
8	(Valsartan or Diovan$ or Provas or Tareg or Cordinate or Miten or Nisis or Tazea or Val489 or (Val adj "489") or CGP48933 or (CGP adj "48933") or CGP048933 or (CGP adj "048933")).mp.	10463
9	((AHU adj "377") or AHU377 or (LBQ adj "657") or LBQ657 or sacubitril$ or sucabitril$).mp.	150
10	8 and 9	144
11	(neprilysin$ or nep or nepi or ARNi or (LCZ adj "696") or lcz696 or entresto).mp.	3734
12	5 or 6 or 7 or 10 or 11	3768
13	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1258523
14	**12 and 13**	**356**

Suche nach LCZ696 in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20. Oktober 2015	
Zeitsegment	1991 bis September 2015	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Valsartan or Diovan$ or Provas or Tareg or Cordinate or Miten or Nisis or Tazea or Val489 or (Val adj "489") or CGP48933 or (CGP adj "48933") or CGP048933 or (CGP adj "048933")).mp.	1119
2	((AHU adj "377") or AHU377 or (LBQ adj "657") or LBQ657 or sacubitril$ or sucabitril$).mp.	13
3	1 and 2	13
4	(neprilysin$ or nep or nepi or ARNi or (LCZ adj "696") or lcz696 or entresto).mp.	201
5	**3 or 4**	**202**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach LCZ696 in Clinical Trials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09. Oktober 2015
Suchstrategie	((Valsartan OR Val*489 OR CGP*48933) AND (sacubitril OR sucabitril OR LBQ*657 OR AHU*377)) OR LCZ*696 OR entresto [SEARCH TERMS]
Treffer	30

Suche nach LCZ696 in EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	09. Oktober 2015
Suchstrategie	((Valsartan OR Val*489 OR CGP*48933) AND (sacubitril OR sucabitril OR LBQ*657 OR AHU*377)) OR LCZ*696 OR entresto [SEARCH TERMS]
Treffer	16

Suche nach LCZ696 in International Clinical Trials Registry Platform

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09. Oktober 2015
Suchstrategie	((Valsartan OR Val489 OR Val 489 OR CGP48933 OR CGP 48933) AND (sacubitril OR sucabitril OR LBQ657 OR AHU377 OR LBQ 657 OR AHU 377)) OR (LCZ696 OR LCZ 696) OR entresto [INTERVENTION]
Treffer	33

Suche nach LCZ696 in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/
Datum der Suche	09. Oktober 2015
Suchstrategie	((Valsartan OR Val*489 OR CGP*48933) AND (sacubitril OR sucabitril OR LBQ*657 OR AHU*377)) OR LCZ*696 OR entresto [TEXTFELDER]
Treffer	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
1	Chrysant, S.G., LCZ-696: Angiotensin AT1 receptor antagonist/neprilysin inhibitor, treatment of heart failure, treatment of hypertension. Drugs of the Future, 2011. 36(3): p. 183-190. (85)	Anderer Publikationstyp
2	Clark, A.L., Almanac 2013: Heart failure. Heart, 2013. 99(21): p. 1562-1566. (86)	Anderer Publikationstyp
3	Clark, A.L., Almanac 2013: Heart failure: National cardiac societies journals almanac 2013. Kardiovaskuläre Medizin, 2013. 16(11): p. 313-318. (87)	Anderer Publikationstyp
4	George, M., et al., Novel drug targets in clinical development for heart failure. European Journal of Clinical Pharmacology, 2014. 70(7): p. 765-774. (88)	Anderer Publikationstyp
5	Hundertmark, M., Frantz, S., Herzinsuffizienz: Neue Erkenntnisse und Entwicklungen. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2014. 139(49): p. 2517-2519. (89)	Anderer Publikationstyp
6	Lüscher, T.F., Heart failure: The cardiovascular epidemic of the 21st century. European Heart Journal, 2015. 36(7): p. 395-397. (90)	Anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach LCZ in ClinicalTrials.gov

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	NCT01281306, An 8-week Study to Evaluate the Dose Response of AHU377 in Combination With Valsartan 320 mg in Patients With Mild-to-moderate Systolic Hypertension [Zuletzt aktualisiert 21.07.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281306	Andere Population
2	NCT00549770, Efficacy and Safety of LCZ696A in Patients With Essential Hypertension [Zuletzt aktualisiert 11.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549770	Andere Population
3	NCT01621633, A Study of LCZ696 in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared With Normal Healthy Volunteers [Zuletzt aktualisiert 11.07.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621633	Andere Population
4	NCT01785472, Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension [Zuletzt aktualisiert 06.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785472	Andere Population
5	NCT01865188, Study of the Efficacy and Safety of LCZ696 Alone and in Combination With Amlodipine in Patients With Hypertension [Zuletzt aktualisiert 04.08.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865188	Andere Population
6	NCT01601470, Evaluation of Drug-drug Interaction Between LCZ696 and Sildenafil in Subjects With Mild to Moderate Hypertension [Zuletzt aktualisiert 06.10.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601470	Andere Population
7	NCT01599104, Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension [Zuletzt aktualisiert 12.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599104	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
8	NCT01631864, Evaluation of the Metabolic Effects of LCZ696 and Amlodipine in Obese Hypertensive Subjects [Zuletzt aktualisiert 11.07.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631864	Andere Population
9	NCT01681576, Assessment of LCZ696 and Valsartan in Asian Patients With Salt-sensitive Hypertension [Zuletzt aktualisiert 19.03.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01681576	Andere Population
10	NCT01615198, Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Elderly Patients With Essential Hypertension [Zuletzt aktualisiert 20.07.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01615198	Andere Population
11	NCT01870739, A Study to Evaluate the Effect of LCZ696 on Aortic Stiffness in Subjects With Hypertension [Zuletzt aktualisiert 15.04.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01870739	Andere Population
12	NCT01569815, Pharmacokinetics of LCZ696 in Subjects With Mild and Moderate Renal Impairment Compared to Healthy Subjects With Normal Renal Function [Zuletzt aktualisiert 30.07.2015; abgerufen am 06.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569815	Andere Population
13	NCT01256411, A Long-term (12 Months) Safety, Tolerability and Efficacy Study of LCZ696 in Patients With Essential Hypertension [Zuletzt aktualisiert 11.11.2013; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01256411	Andere Population
14	NCT01646671, Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Severe Hypertensive Patients [Zuletzt aktualisiert 11.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646671	Andere Population
15	NCT01569828, Multiple Dose Pharmacokinetics of LCZ696 in Subjects With Severe Renal Impairment Compared to Healthy Subjects With Normal Renal Function [Zuletzt aktualisiert 27.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569828	Andere Population
16	NCT01876368, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Olmesartan in Essential Hypertensive Patients Not Responsive to Olmesartan [Zuletzt aktualisiert 14.10.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876368	Andere Population
17	NCT01353508, Sodium Excretion of LCZ696 in Patients With Hypertension; Heart Failure and Healthy Volunteers [Zuletzt aktualisiert 02.04.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353508	Andere Vergleichstherapie
18	NCT01193101, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Placebo in Patients With Essential Hypertension [Zuletzt aktualisiert 23.07.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193101	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
19	NCT00913653, Safety/Tolerability, Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics (PK/PD) of LCZ696 in Patients With Stable Heart Failure [Zuletzt aktualisiert 30.11.2012; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00913653	Anderer Studientyp
20	NCT01692301, Study of the Safety and Efficacy of LCZ696 on Arterial Stiffness in Elderly Patients With Hypertension [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01692301	Andere Population
21	NCT01593787, Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Hypertensive Patients With Renal Dysfunction [Zuletzt aktualisiert 07.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593787	Andere Population
22	NCT01922089, Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients [Zuletzt aktualisiert 24.09.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01922089	Andere Vergleichstherapie
23	NCT00887588, LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction [Zuletzt aktualisiert 12.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887588	Andere Population
24	NCT01920711, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF) [Zuletzt aktualisiert 22.07.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711	Andere Population
25	NCT01663233, Efficacy and Safety of LCZ696 200 mg + Amlodipine 5 mg in Comparison With Amlodipine 5 mg in Hypertensive Patients Not Responding to Amlodipine [Zuletzt aktualisiert 21.07.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663233	Andere Population
26	NCT02226120, Safety and Tolerability During Open-label Treatment With LCZ696 in Patients With CHF and Reduced Ejection Fraction [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02226120	Anderer Studientyp
27	NCT02389933, Multiple Patient Program to Ensure Access to LCZ696 Treatment to Patients Diagnosed With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HF-rEF) [Zuletzt aktualisiert 01.10.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02389933	Anderer Studientyp
28	NCT02554890, comParison Of Sacubitril/valsartan Versus Enalapril on Effect on ntpRo-bnp in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode (PIONEER-HF) [Zuletzt aktualisiert 17.09.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554890	Laufende Studie ohne Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
29	NCT02468232, Study of Efficacy and Safety of LCZ696 in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction [Zuletzt aktualisiert 17.09.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468232	Laufende Studie ohne Ergebnisse
EU Clinical Trials Register		
30	2007-001360-76, CLCZ696A2201, A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001360-76	Andere Population
31	2010-022326-32, CLCZ696A2223, A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group study to evaluate the dose response of AHU377 in combination with valsartan 320 mg after 8 week treatment in patients with mild-to-moderate systolic hypertension [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022326-32	Andere Vergleichstherapie
32	2012-000983-27, CLCZ696B2203, A single-dose, open-label parallel-group study to assess the pharmacokinetics of LCZ696 in subjects with hepatic impairment compared to matched healthy subjects [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000983-27	Andere Population
33	2014-001971-30, CLCZ696B2317, A multicenter study to evaluate safety and tolerability in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction from PARADIGM-HF receiving open label LCZ696 [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001971-30	Anderer Studientyp
34	2013-001835-33, CLCZ696B2228, A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001835-33	Andere Vergleichstherapie
35	2013-004205-89, CTSUHARP3, Randomized multicentre pilot study of LCZ696 versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: UK Heart and Renal Protection (HARP)-III [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004205-89	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
36	2013-001643-30, CLCZ696A2320, An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled factorial study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 alone and in combination with amlodipine in patients with essential hypertension [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001643-30	Andere Population
37	2013-002306-31, CLCZ696A2320E1, An open-label, long term (52 week) extension study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of treatment with LCZ696 monotherapy and LCZ696 in combination with amlodipine in patients with essential hypertension [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002306-31	Andere Population
38	2012-001632-64, CLCZ696B2225, An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and sildenafil in subjects with mild to moderate hypertension [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001632-64	Andere Population
39	2009-010208-27, CLCZ696B2214, Estudio aleatorizado, doble ciego, multicentrico, de grupos paralelos, controlado con tratamiento activo de doce semanas de seguimiento para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de LCZ696 comparado con valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010208-27	Andere Population
40	2013-001747-31, CLCZ696D2301, A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to valsartan, on morbidity and mortality in heart failure patients (NYHA Class II-IV) with preserved ejection fraction. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001747-31	Andere Population
41	2012-002606-40, CLCZ696B2207, A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate metabolic effects of LCZ696 and amlodipine in obese hypertensive subjects. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002606-40	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
42	2012-005720-15, CLZC696A2224, A randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, 52-week study to evaluate the effect of LCZ696 compared to olmesartan on regional aortic stiffness in subjects with essential hypertension. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005720-15	Andere Population
43	2012-002899-14, CLCZ696A2216, A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter, 52-week study to evaluate the safety and efficacy of an LCZ696 regimen on arterial stiffness through assessment of central blood pressure in elderly patients with essential hypertension. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002899-14	Andere Population
44	2013-001783-36, CLCZ696A2318, A randomized 8-week double-blind, parallel-group, active-controlled, multicenter study to evaluate efficacy and safety of LCZ696 200 mg in comparison with olmesartan 20 mg in essential hypertensive patients not responsive to olmesartan. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001783-36	Andere Population
ICTRP		
45	NCT01256411, A Long-term (12 Months) Safety, Tolerability and Efficacy Study of LCZ696 in Patients With Essential Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01256411	Andere Population
46	NCT01569828, Pharmacokinetics of LCZ696 in Subjects With Severe Renal Impairment Compared to Healthy Subjects With Normal Renal Function. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569828	Andere Population
47	EUCTR2007-001360-76-HU , A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001360-76-HU	Andere Population
48	EUCTR2013-002306-31-ES , Long term study of safety and efficacy of LCZ696 and LCZ696 combination with amlodipine in patients with hypertension. [Zuletzt aktualisiert 05.08.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002306-31-ES	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
49	ISRCTN11958993, UK Heart and Renal Protection (UK HARP-III). [Zuletzt aktualisiert 13.01.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11958993	Andere Population
50	NCT01599104, Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599104	Andere Population
51	NCT01876368, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Olmesartan in Essential Hypertensive Patients Not Responsive to Olmesartan. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876368	Andere Population
52	EUCTR2010-022326-32-HU, A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group study to evaluate the dose response of AHU377 in combination with valsartan 320 mg after 8 week treatment in patients with mild-to-moderate systolic hypertension. [Zuletzt aktualisiert 03.04.2012; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022326-32-HU	Andere Population
53	EUCTR2013-001835-33-HU , Comparison of two ways of LCZ696 titration in heart failure patients. [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001835-33-HU	Andere Vergleichstherapie
54	NCT02389933, Multiple Patient Program to Ensure Access to LCZ696 Treatment to Patients Diagnosed With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HF-rEF). [Zuletzt aktualisiert 06.10.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389933	Anderer Studientyp
55	NCT01593787, Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Hypertensive Patients With Renal Dysfunction [Zuletzt aktualisiert 17.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01593787	Andere Population
56	NCT01601470, Evaluation of Drug-drug Interaction Between LCZ696 and Sildenafil in Subjects With Mild to Moderate Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01601470	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
57	NCT01631864, Evaluation of the Metabolic Effects of LCZ696 and Amlodipine in Obese Hypertensive Subjects. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631864	Andere Population
58	NCT01646671, Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Severe Hypertensive Patients. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646671	Andere Population
59	NCT01692301, Study of the Safety and Efficacy of LCZ696 on Arterial Stiffness in Elderly Patients With Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 20.04.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01692301	Andere Population
60	NCT00913653, Safety/Tolerability, Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics (PK/PD) of LCZ696 in Patients With Stable Heart Failure. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913653	Anderer Studientyp
61	NCT01353508, Sodium Excretion of LCZ696 in Patients With Hypertension; Heart Failure and Healthy Volunteers. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353508	Andere Vergleichstherapie
62	NCT01569815, Pharmacokinetics of LCZ696 in Subjects With Mild and Moderate Renal Impairment Compared to Healthy Subjects With Normal Renal Function. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2014; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569815	Andere Population
63	NCT01615198, Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Elderly Patients With Essential Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 06.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615198	Andere Population
64	NCT01621633, A Study of LCZ696 in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared With Normal Healthy Volunteers [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621633	Andere Population
65	NCT00549770, Efficacy and Safety of LCZ696A in Patients With Essential Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00549770	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
66	NCT00887588, LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887588	Andere Population
67	NCT01193101, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Placebo in Patients With Essential Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193101	Andere Population
68	NCT01865188, Study of the Efficacy and Safety of LCZ696 Alone and in Combination With Amlodipine in Patients With Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865188	Andere Population
69	NCT01663233, Efficacy and Safety of LCZ696 200 mg + Amlodipine 5 mg in Comparison With Amlodipine 5 mg in Hypertensive Patients Not Responding to Amlodipine. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663233	Andere Population
70	NCT01785472, Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785472	Andere Population
71	NCT01870739, A Study to Evaluate the Effect of LCZ696 on Aortic Stiffness in Subjects With Hypertension. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870739	Andere Population
72	NCT01920711, Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920711	Andere Population
73	NCT02226120, Safety and Tolerability During Open-label Treatment With LCZ696 in Patients With CHF and Reduced Ejection Fraction. [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226120	Anderer Studientyp
74	NCT01681576, Assessment of LCZ696 and Valsartan in Asian Patients With Salt-sensitive Hypertension [Zuletzt aktualisiert 30.03.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01681576	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
75	NCT02554890, comParison Of Sacubitril/valsartan Versus Enalapril on Effect on ntpRo-bnp in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode (PIONEER-HF) [Zuletzt aktualisiert 28.09.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554890	Laufende Studie ohne Ergebnisse
76	NCT02468232, Study of Efficacy and Safety of LCZ696 in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468232	Keine Ergebnisse
PharmNet.Bund		
77	2013-001747-31, CLCZ696D2301, A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to valsartan, on morbidity and mortality in heart failure patients (NYHA Class II-IV) with preserved ejection fraction. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2013-001747-31	Andere Population
78	2013-001835-33, CLCZ696B2228, A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2013-001835-33	Andere Vergleichstherapie
79	2012-000983-27, CLCZ696B2203, A single-dose, open-label parallel-group study to assess the pharmacokinetics of LCZ696 in subjects with hepatic impairment compared to matched healthy subjects. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2012-000983-27	Andere Population
80	2012-002606-40, CLCZ696B2207, A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate metabolic effects of LCZ696 and amlodipine in obese hypertensive subjects. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2012-002606-40	Andere Population
81	2012-001632-64, CLCZ696B2225, An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and sildenafil in subjects with mild to moderate hypertension. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2012-001632-64	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
82	2007-001360-76, CLCZ696A2201, A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2007-001360-76	Andere Population
83	2009-010208-27, CLCZ696B2214, A 36-week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2009-010208-27	Andere Population
84	2014-001971-30, CLCZ696B2317, A multicenter study to evaluate safety and tolerability in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction from PARADIGM-HF receiving open label LCZ696. [Abgerufen am 09.10.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm und Suche nach der EudraCT-Nr. 2014-001971-30	Anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-446 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-446 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-446 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PARADIGM-HF

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel:** Primäres Studienziel war der Nachweis der Überlegenheit einer Therapie mit LCZ696 im Vergleich zu Enalapril bezüglich der Zeit bis zum Eintreten einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder des kardiovaskulären Todes (kombinierter Endpunkt) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV und reduzierter Ejektionsfraktion (≤ 40 %). **Sekundäre Studienziele:** Sekundäre Studienziele waren die Nachweise einer Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril bezüglich • der Zeit bis zum Tod. • der Verbesserung des Clinical Summary Score (KCCQ) nach acht Monaten Therapie. • der Zeit bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern. • der Zeit bis zum Eintritt einer Verschlechterung der Nierenfunktion, d. h. das Eintreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Reduktion der eGFR um mehr als 50 % im Vergleich zur Baseline. (2) absolute Reduktion der eGFR bei Baseline um mehr als 30 ml/min/1,73 m^2 auf einen Wert unter 60 ml/min/1,73 m^2. (3) Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die PARADIGM-HF-Studie ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen. Der Studienablauf erfolgte in zwei Hauptphasen: **Run-in Phase (fünf bis zehn Wochen):** Alle Patienten durchliefen einen zwei- bis vierwöchigen Enalapril-Run-in Abschnitt, gefolgt von einem drei- bis sechswöchigen LCZ696-Run-in Abschnitt. Ziel der Run-in Phase war die Evaluierung der Verträglichkeit der Zieldosen von zweimal täglich 10 mg Enalapril und zweimal täglich 200 mg LCZ696. Patienten, die diese Dosierungen nicht tolerierten, schieden aus der Studie aus und wurden nicht randomisiert. Parallel zur Studienmedikation wurde in der Run-in Phase die jeweilige, für den Patienten optimierte Herzinsuffizienz-Therapie fortgesetzt. ACE-Hemmer und ARB wurden dabei entsprechend durch Enalapril bzw. LCZ696 ersetzt. Beide Abschnitte der Run-in Phase endeten mit einer 36-stündigen Auswaschphase, um das Risiko von Angioödemen durch simultane Hemmung von ACE und Neprilysin zu mi-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nimieren. **Doppelblinde Behandlungsphase:** Alle Patienten, die zweimal täglich 10 mg Enalapril und zweimal täglich 200 mg LCZ696 während der Run-in Phase tolerierten, wurden nach einer Auswaschphase von 36 Stunden in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme (LCZ696 zweimal täglich 200 mg bzw. Enalapril zweimal täglich 10 mg) randomisiert. Das Studienende war ereignisabhängig und endete spätestens, sobald 2.410 primäre Ereignisse (Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod) eingetreten waren (siehe auch 7 b).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (Dezember 2010):** Amendment 1 erfolgte nach Randomisierung von etwa 1.285 Patienten. Die wesentlichen Änderungen des Amendments sind: • Änderung des Einschlusskriteriums 3: Reduktion der erlaubten LVEF von ≤ 40 % auf ≤ 35 %. Diese Änderung wurde als sinnvoll angesehen, um eine ausreichende Ereignisrate des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung) innerhalb adäquater Zeit sicherzustellen. Nach Veröffentlichung neuer Studiendaten (EMPHASIS-HF) zum Nutzen der Anwendung von MRA war eine erhöhte Anwendung von MRA und damit eine verringerte Ereignisrate zu erwarten (98). • Anpassung des Verträglichkeitskriteriums zum Verbleib eines Patienten in der Run-in Phase: Änderung der zulässigen relativen Reduktion der eGFR von maximal 25 % auf maximal 35 %. Dadurch wurde dem Prüfarzt mehr Handlungsspielraum bei der Beurteilung der Verträglichkeit gegeben. Diese Lockerung war aufgrund von gewonnenen Erfahrungen aus anderen laufenden Studien zur Sicherheit von LCZ696 möglich. • In Betracht ziehen einer Therapie mit MRA für alle Herzinsuffizienz-Patienten - vorher galt dies nur für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz - unter Berücksichtigung von Nierenfunktion, Serumkalium und Verträglichkeit. Dies implementierte aktuell gewonnene Evidenz aus der EMPHASIS–HF-Studie zu Eplerenon (98). • Anpassung der Entblindungsprozeduren bei SUSARs zur Vermeidung einer potentiellen Entblindung von Wirksamkeitsendpunkten (Empfehlung der Zulassungsbehörden). • Explizites Verbot von Renin-Inhibitoren und Gallensäure-bindenden Substanzen als Begleitmedikation und Warnung vor der Einnahme von Neseritide und/oder intravenös applizierten Nitraten. • Einführung einer pharmakogenetischen Substudie. • Zusätzliche Erhebung von NT-proBNP-Spiegel und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		BNP bei Visite 3 für Teilnehmer der Biomarker-Substudie. **Amendment 2 (Juni 2011):** Die wesentlichen Änderungen im 2. Amendment sind: • Anpassung der Erhebung des Sicherheitslabors (Biochemie). • Einfügen von Anweisungen zur Verbesserung der Nachverfolgung von UE und klinisch relevanten abnormalen Laborwerten, sowie zur Verbesserung der Langzeit-Nachbeobachtung zur Vermeidung von Loss-to-Follow-Up und Klärung weiterer Abläufe. • Ergänzende Details bzgl. der pharmakogenetischen Substudie (Auswertung, Qualitätskontrolle, Datenanalyse). **Amendment 3 (März 2013):** Amendment 3 erfolgte nach Rekrutierungsende und hatte die Aufwertung des Endpunkts Neuauftreten von Vorhofflimmern von einem explorativen zu einem sekundären Endpunkt zum Inhalt. Die Rationale für diese Anpassung basierte auf veröffentlichten Daten einer anderen Studie (139), die nahe legten, dass unter LCZ696 Vorhofflimmern seltener auftritt als unter Enalapril. **Amendment 4 (März 2014):** Dieses Amendment war länderspezifisch für Patienten der Tschechischen Republik. Die lokale Gesundheitsbehörde forderte eine Erhebung der kognitiven Funktion der Patienten durch einen Spezialisten alle sechs Monate.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Die Studienpatienten waren durch folgende Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert. **Einschlusskriterien:** • Ambulante Patienten, ≥ 18 Jahre alt und beiderlei Geschlechts. • Patienten mit bestehender Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz in NYHA Klasse II-IV und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF), d. h. ein LVEF von ≤ 40 % (≤ 35 % ab Amendment 1) und einem der folgenden Kriterien: o BNP ≥ 150 pg/ml oder NT-proBNP ≥ 600 pg/ml o geringere Level waren erlaubt, wenn der Patient innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert worden war (BNP ≥ 100 pg/ml (oder NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) • Patienten mussten (mindestens) die letzten vier Wochen vor Studieneinschluss stabil auf einen ACE-Hemmer oder einen ARB mit einer täglichen Mindestdosis von 10 mg Enalapril (oder Äquivalent) eingestellt sein. • Patienten mussten (mindestens) die letzten vier Wochen vor Studienbeginn Betablocker in stabiler Dosis erhalten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		haben; ausgenommen waren Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber diesen Substanzen. • Falls notwendig, Gabe von MRA in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss in stabiler Dosis, die optimal an die individuelle Verträglichkeit gemäß lokaler Leitlinienempfehlungen angepasst ist. Die Notwendigkeit der Gabe sollte für alle Patienten auf der Basis von Nierenfunktion, Serum-Kalium und Verträglichkeit überprüft werden. Weitere evidenzbasierte Therapien wie z. B. kardiale Resynchronisationstherapie oder implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren sollten anhand von Leitlinien für den individuellen Patienten erwogen werden. **Ausschlusskriterien:** • Einnahme anderer Prüfpräparate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder innerhalb der letzten 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten (der längere der beiden Zeiträume). • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit, Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber ACE-Hemmer, ARB, NEP-Inhibitoren oder ähnlichen chemischen Klassen. • Angioödeme in der Anamnese. • Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmer und ARB (doppelte RAAS-Blockade). • Akute dekompensierte Herzinsuffizienz (Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz, manifestiert durch Zeichen oder Symptome, die eine intravenöse Therapie erfordern). • Symptomatische Hypotonie und/oder systolischer Blutdruck unter 100 mmHg bei Studieneinschluss (bzw. unter 95 mmHg am Ende der Run-in Phase). • Eine eGFR von unter 30 ml/min/1,73 m^2 bzw. eine relative Reduktion der eGFR zum Ende der Run-in Phase von mehr als 25 % (ab Protokoll-Amendment 1 35 %) im Vergleich zur Screening Visite. • Serum-Kalium über 5,2 mmol/l bei Studieneinschluss, bzw. über 5,4 mmol/l am Ende der Run-in Phase. • Akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, kardiovaskuläre Operationen, perkutane Koronarinterventionen oder Karotisangioplastie innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss. • Koronararterien- oder Karotisstenosen, die voraussichtlich eine chirurgische oder perkutane Intervention in sechs Monaten nach Visite 1 erfordern würden. • Implantierung eines biventrikulären kardialen Schrittmachers (CRT-P) oder Defibrillators (CRT-D) zur kardialen Resynchronisationsstherapie oder die zusätzliche Aufrüstung eines vorbestehenden konventionellen Schrittmachers oder Kardioverter-Defibrillators (ICD) zu einem CRT innerhalb der letzten drei Monate vor Vi-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		site 1 oder die Absicht, ein solches Gerät zu implantieren. Patienten, die sich der Implantation eines konventionellen Schrittmachers oder ICD oder einer Revision des Schrittmachers bzw. eines Gerätebestandteils im letzten Monat vor Visite 1 unterzogen hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.
		• Patienten mit Herztransplantation, Kunstherz oder geplanter Trans- bzw. Implantation.
		• Schwere Lungenerkrankungen in der Anamnese.
		• Diagnose einer peripartalen oder chemotherapieinduzierten Kardiomyopathie im Jahr vor Studieneinschluss.
		• Bekannte, unbehandelte ventrikuläre Arrhythmie mit Synkopen in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss.
		• Symptomatische Bradykardie oder AV-Block Grad II° oder III° ohne Schrittmacher.
		• Patienten mit einem hämodynamisch signifikanten Mitral- und/oder Aortenklappenvitium; ausgenommen war sekundäre, durch Dilatation des linken Ventrikels hervorgerufene Mitralklappeninsuffizienz.
		• Patienten mit hämodynamisch relevanten Obstruktionen des ventrikulären Ausflusses (z. B. Aortenstenose).
		• Chirurgische oder medizinische Erkrankungen oder Prozeduren in der Anamnese, die die Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung oder Ausscheidung der Studienmedikationen beeinträchtigen könnten, wie z. B.
		  • Aktive entzündliche Darmerkrankung in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1.
		  • Aktive Ulzera des Zwölffingerdarms oder des Magens innerhalb der letzten drei Monate vor Visite 1.
		  • Nachweis einer Lebererkrankung, bestimmt durch eines der folgenden Kriterien: AST- oder ALT-Werte übersteigen mehr als zweifach den oberen Wert des Normalwertbereichs bei Visite 1, hepatische Enzephalopathie, Ösophagus-Varizen oder die Durchführung eines Porto-kavalen Shunts in der Anamnese.
		  • Aktuelle Behandlung mit Cholestyramin oder Colestipol-Harzen.
		• Vorliegen von Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von unter fünf Jahren.
		• Schwangere oder stillende Frauen, wobei eine Schwangerschaft definiert ist als der Zustand nach Konzeption bis zur Beendigung der Gestation, bestätigt durch einen positiven hCG Labortest (> 5 mIU/ml).
		• Alle gebärfähige Frauen, d. h. die Gesamtheit aller Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden, eingeschlossen Frauen deren Arbeit, Lebensstil, oder sexuelle Orientierung Sexualverkehr mit einem männlichen Partner ausschließt und Frauen, deren Partner durch eine Vasektomie oder andere Verfahren sterilisiert wurden, falls nicht zwei simultane kontrazeptive Methoden angewandt werden. Dies kann eine Zwei-Barrieren-Methode sein (falls akzeptiert von der lokalen Zulassungsbehörde und der Ethik-Kommission), oder eine Barriere-Methode kombiniert mit einer hormonalen Methode. • Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose (ab Amendment 1).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die PARADIGM-HF-Studie ist eine multizentrische Studie. 984 Zentren aus 47 Ländern weltweit randomisierten jeweils mindestens einen Patienten. Die teilnehmenden Zentren stammten aus den folgenden Ländern und Regionen: Nordamerika: Kanada, USA. Lateinamerika: Argentinien, Brasilien, Chile, Dominikanische Republik, Ecuador, Guatemala, Kolumbien, Mexiko, Panama, Peru, Venezuela. Westeuropa: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Island, Italien, Niederlande, Portugal, Schweden, Spanien, Israel, Südafrika (Israel und Südafrika wurden der Region Westeuropa zugeordnet, da die eingeschlossen Studienzentren hinsichtlich des medizinischen Standards mit anderen westeuropäischen Länder gleichzusetzen sind). Zentraleuropa: Bulgarien, Estland, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakische Republik, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn. Asien/Pazifik/Andere: China, Hong Kong, Indien, Malaysia, Philippinen, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Enalapril-Abschnitt der Run-in Phase:** Im Enalapril-Abschnitt der Run-in Phase erhielt jeder Patient über zwei Wochen zweimal täglich 10 mg Enalapril. Es war möglich, aufgrund medizinischer Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Höhe dieser Initialdosis, zunächst mit einer Dosis von zweimal täglich 5 mg über ein bis zwei Wochen zu beginnen und erst im Anschluss daran die Zieldosis von zweimal täglich 10 mg Enalapril zu verabreichen. Ziel des Enalapril-Run-in Abschnitts war es, eine ausreichende Anzahl an Patienten auf Zieldosis zu gewährleisten. **LCZ696-Abschnitt der Run-in Phase:** Im darauf folgenden LCZ696-Abschnitt der Run-in Phase erhielt jeder Patient für ein bis zwei Wochen LCZ696 in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg, gefolgt von einer Gabe von zweimal täglich 200 mg für weitere zwei bis vier Wochen. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosierung nach Maßgabe des Prüfers vorübergehend reduziert werden. Um einen Patienten randomisieren zu können, musste LCZ696 in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Zieldosierung von zweimal täglich 200 mg über mindestens zwei Wochen toleriert werden. Ziel des LCZ696-Run-in Abschnitts war es, eine ausreichende Anzahl an Patienten auf Zieldosis zu gewährleisten. Zur Reduktion des Risikos von Angioödemen durch eine simultane Einnahme von Enalapril und LCZ696 (siehe auch Modul 2, Kapitel 2.1.2), folgte auf beide Abschnitte der Run-in Phase eine 36-stündige Auswaschphase. Parallel zur Einnahme der Studienmedikation wurde in der Run-in Phase die jeweilige leitlinienkonforme, für den Patienten individuell optimierte, Herzinsuffizienz-Therapie fortgesetzt. ACE-Hemmer und ARB wurden dabei entsprechend durch Enalapril bzw. LCZ696 ersetzt. Die Run-in Phase erfolgte einfachverblindet, d. h. der Patient hatte keine Kenntnis über den aktuell gegebenen Wirkstoff. **Doppelblinde Behandlungsphase:** In der doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patienten entsprechend ihrer randomisierten Zuteilung zu den beiden Behandlungsarmen entweder zweimal täglich 200 mg LCZ696 oder zweimal täglich 10 mg Enalapril. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosierung nach Maßgabe des Prüfers reduziert werden. Als niedrigere Dosisstufen standen für LCZ696 zweimal täglich 100 mg und zweimal täglich 50 mg, sowie für Enalapril zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 2,5 mg zur Verfügung. Alle Studienmedikationen wurden oral morgens und abends zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen. Zu den Studieninterventionen aller Phasen wurde eine begleitende, für den Patienten optimierte, leitlinienkonforme Herzinsuffizienz-Therapie verabreicht (mit Ausnahme von ACE-Hemmern und ARB).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	In der Studie wurden folgende primäre und sekundäre Endpunkte definiert: **Primärer Endpunkt** • Zeit bis zum Eintreten einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder des kardiovaskulären Todes (kombinierter Endpunkt). **Sekundäre Endpunkte** • Zeit bis zum Tod jedweder Ursache. • Verbesserung im Clinical Summary Score des KCCQ nach acht Monaten Therapie. • Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern (per Amendment 3; zuvor exploratorischer Endpunkt). • Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Nierenfunktion, d. h. des Eintretens eines der folgenden Ereignisse: (1) Reduktion der eGFR um mehr als 50 % im Ver-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gleich zur Baseline, (2) absolute Reduktion der eGFR bei Baseline um mehr als 30 ml/min/1,73 m^2 auf einen Wert unter 60 ml/min/1,73 m^2 , (3) Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz. **Explorative Endpunkte** • Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Tod, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall oder nicht-tödlicher Herzstillstand. • Anzahl an hospitalisierten Patienten und Hospitalisierungen (gesamt und ursachenspezifisch). • Überlebenstage außerhalb des Krankenhauses nach zwölf Monaten Therapie. • Verringerung der Abnahme der eGFR. • Zeit bis zum Therapieversagen, definiert als: Neuverordnung eines Medikaments zur Behandlung einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Notwendigkeit einer intravenösen Behandlung, oder Erhöhung der Diuretika-Dosis (z. B. mehr als 80 mg Furosemid) als Dauertherapie über mehr als einen Monat. • Erhebung des CCA (bestehend aus NYHA-Klassifikation und PGA) nach acht Monaten Therapie. • Zeit bis zum Erstauftreten von Diabetes mellitus. • Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch KCCQ (Gesamtscore und Einzelscores der Subdomänen) und des Gesamtscores des EQ-5D Fragebogens. • Häufigkeit und Zeit bis zur Durchführung koronarer Revaskularisierungsprozeduren. • Effekte auf vorspezifierte Biomarker (z. B. vaskuläre, renale, kollagene, Stoffwechsel- und Entzündungsmarker) von Baseline bis zu vordefinierten Zeitpunkten. • Verringerung der Inanspruchnahme von Einrichtungen des Gesundheitswesens, z. B. Anzahl der Tage/Aufenthalte auf der Intensivstation, Anzahl an Re-Hospitalisierungen und Anzahl an Aufenthalten in der Notaufnahme aufgrund der Herzinsuffizienz. • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Valsartan, AHU377 und LBQ657 im Steady-State bei Patienten im LCZ696-Arm beruhend auf Populationsmodellierungen- und/oder nicht-kompartimentellen Methoden. Die folgenden Endpunkte wurden durch ein unabhängiges klinisches Endpunktkomitee (KEK) beurteilt: • alle Todesfälle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. • nicht-tödlicher MI; ungeplante Hospitalisierungen wegen myokardialer Ischämie wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer Einstufung als MI beurteilt. • nicht-tödlicher Herzstillstand. • nicht-tödlicher Schlaganfall. • terminale Niereninsuffizienz. • Verschlechterungen der Nierenfunktion. • Neu-Auftreten von Diabetes. • Auftreten von Vorhofflimmern. Die Beurteilung erfolgte ohne Kenntnis der Studienmedikation und diente dazu, wichtige Endpunkte über alle Zentren hinweg nach einheitlichen Kriterien zu beurteilen. Das Cut-off-Datum für die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte war der 31. März 2014, d. h. bis zu diesem Zeitpunkt wurden Ereignisse systematisch adjudiziert und in die Wirksamkeitsanalyse aufgenommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Amendment 3 wurde der Endpunkt Auftreten von Vorhofflimmern von einem explorativen zu einem sekundären Endpunkt hochgestuft (siehe auch 3 B). Diese Änderung beruhte darauf, dass in der Studie CLCZ696B2214 (PARAMOUNT) positive Einflüsse von LCZ696 hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern beobachtet wurden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung wurde so angelegt, dass sowohl im primären Endpunkt als auch in der Zeit bis zum Eintreten des kardiovaskulären Todes ein Hazard Ratio von maximal 0,85 statistisch nachgewiesen werden kann. Für die Fallzahlschätzung wurde ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,02314 angesetzt, um so für die Zwischenanalysen zu adjustieren. Die Fallzahlschätzung basierte zunächst auf der Komponente kardiovaskulärer Tod. Es wurde eine Rekrutierungszeit von 18 bis 22 Monaten und eine Beobachtungszeit von mindestens 21 Monaten angenommen. Die Annahmen zu den Ereignisraten wurden dabei den Ergebnissen der klinischen Studie CHARM-Added entnommen, welche Candesartan mit Placebo bei gleicher Hintergrundtherapie mit ACE-Hemmern vergleicht (140). Ausgehend von einem erwarteten Hazard Ratio von 0,85, wurden mit einer Power von 80 % insgesamt 1.229 kardiovaskuläre Todesfälle für den Nachweis eines Gruppenunterschieds benötigt (Log-Rank-Test). Bei obigen Annahmen zur Studiendauer und einer angenommen jährlichen kardiovaskulären Sterberate von 7 % in der Enalapril-Gruppe wurden insgesamt 7.980 Patienten benötigt, um diese Anzahl an Todesfälle zu beobachten. Für den primären Studienendpunkt bedeutete eine Randomisierung von 7.980 Patienten, unter Annahme einer jährlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisrate von 14,5 % in der Enalapril-Gruppe, eine Power von mehr als 97 %, um ein Hazard Ratio von 0,85 nachzuweisen. Dies entspricht einer erwarteten Anzahl von mindestens 2.410 Ereignissen. Auf dieser Basis war vorgesehen, die Studie nach dem Erreichen von 2.410 Ereignisse im primären Endpunkt (d. h. kardiovaskuläre Todesfälle und Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen) zu beenden. Hierfür waren etwa 7.980 Patienten zu randomisieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie waren drei Zwischenanalysen mit der Möglichkeit der vorzeitigen Beendigung aufgrund eines frühzeitigen Nachweises einer Überlegenheit oder einer eingetretenen Futility geplant. Die Zwischenanalysen sollten etwa nach ⅓, ½ und ⅔ der geplanten Beobachtungszeit stattfinden. Durchgeführt wurden die Zwischenanalysen am 11. März 2013, 31. August 2013 und 28. März 2014. Die nominalen Signifikanzniveaus für die geplante Testabfolge zum Vergleich von LCZ696 mit Enalapril wurden mithilfe von Haybittle-Peto-Schranken bestimmt, um so ein einseitiges, globales Signifikanzniveau von 2,5 % einzuhalten. Die nominalen einseitigen Niveaus betrugen für die erste Zwischenanalyse 0,01 % und jeweils 0,1 % für die zweite und dritte Zwischenanalyse. Die Studie sollte vorzeitig bei nachgewiesener Überlegenheit beendet werden, sobald sowohl der p-Wert des Tests für den primären Endpunkt als auch für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität die oben genannten Schranken unterschritt. Als Schranken für einen Studienabbruch wegen Futility waren die Hazard Ratios 1,100; 1,000 und 0,975 für die jeweiligen Zwischenanalysen vorgegeben. Die Beurteilung der Futility berücksichtigte zusätzlich die Ergebnisse von Biomarkermessungen wie z. B. Veränderungen im NT-proBNP. Zusätzlich zu diesen Zwischenanalysen waren in halbjährlichen Abständen verblindete Sicherheitsanalysen geplant, um möglichst frühzeitig im Studienverlauf negative Signale in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit erkennen zu können. Alle Zwischenanalysen wurden von einem unabhängigen Statistiker durchgeführt und einem unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden bis zum finalen Datenbankschluss weder Prüfärzten, dem Sponsor noch anderen Personen, die an der Studie beteiligt waren, zugänglich gemacht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuordnung erfolgte zentral mittels eines validierten elektronischen Randomisierungssystems (Interactive Voice Response System, IVRS) 1:1 in die beiden Behandlungsarme. Die Erzeugung der Zufallszahlen erfolgte durch das IVRS mittels einer dynamischen stratifizierten Block-Randomisierung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei der dynamischen Randomisierung öffnet der erste Patient in einem Stratum einen Block in der Randomisierungsliste: Alle weiteren Patienten in diesem Stratum werden gemäß diesem Block randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte nach Behandlungszentren, die Blockgröße umfasste jeweils vier Randomisierungsnummern.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS. Der Prüfarzt hatte somit zu keiner Zeit Einblick in die Randomisierungsliste.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter erzeugt. Dieser wies den Patienten mittel IVRS ihre jeweilige Behandlungsgruppe zu. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der Run-in Phase waren nur die Patienten gegenüber der Art der Behandlung verblindet. Ab Randomisierung waren Patienten, Prüfärzte sowie das KEK gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Verblindung wurde durch eine sogenannte Double-Dummy-Technik sichergestellt, d. h. alle Patienten erhielten zu ihrer jeweiligen Studienmedikation ein von der jeweils anderen Studienmedikation in Geschmack und Aussehen nicht zu unterscheidendes Placebo-Präparat.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Analyse des primären Zielkriteriums wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den festen Effekten Behandlung und geografische Region verwendet. Für die geschätzten Odds Ratios wurden neben den einseitigen p-Werten korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte für das FAS und wurde supportiv auf einem per-Protocol-Set wiederholt. Die konfirmatorische Teststrategie umfasste zusätzlich drei Zwischenauswertungen und ist in Zeile 7 b genauer beschrieben. Da die Studie zum Zeitpunkt der dritten Zwischenanalyse beendet wurde, wurde für die durchgeführten statistischen Tests formal ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,1 % verwendet. Statistische Tests zu den sekundären Zielkriterien wurden nur bei einem signifikanten Ergebnis der primären Studienhypo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		these durchgeführt. Für diese sekundären Vergleiche wurde eine sequentielle Testprozedur nach Bretz (141) verwendet, um den familienweisen Fehler 1. Art über alle primären und sekundären Tests sowie Zwischenanalysen zu kontrollieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zur Untersuchung der Konsistenz der identifizierten Effekte in den Subgruppen wurden a priori definierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Analysen zur Verträglichkeit erfolgten auf deskriptiver Basis unter Verwendung der SAF. Alle geplanten Analysen waren in einem a priori definierten Analyseplan genauer spezifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Patienten a) Randomisierte Patienten: LCZ696: 4.209 Patienten Enalapril: 4.233 Patienten b) Randomisierte Patienten mit Studienmedikation: LCZ696: 4.203 Patienten Enalapril: 4.229 Patienten c) Patienten der FAS: LCZ696: 4.187 Patienten Enalapril: 4.212 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) Aus der FAS ausgeschlossen waren: • LCZ696: 22 Patienten, davon 4 irrtümlicherweise randomisierte Patienten und 18 mit schwerwiegender GCP-Verletzung • Enalapril: 21 Patienten, davon 2 irrtümlicherweise randomisierte Patienten und 19 mit schwerwiegender GCP-Verletzung b) Verlorene FAS-Patienten nach Randomisierung: • LCZ696: 17 Patienten, davon 2 Lost to Follow-Up; 15 aufgrund von Patientenwunsch • Enalapril: 18 Patienten, davon 5 Lost to Follow-Up; 13 aufgrund von Patientenwunsch
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	08.12.2009: Einschluss des ersten Patienten in die Studie 01.03.2013: Ende Rekrutierung 21.05.2014: letzte Studienvisite
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig mit der dritten Zwischenanalyse aufgrund des Nachweises der Überlegenheit von LCZ696 beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ARB: Angiotensin Receptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
BNP: Brain Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
CCA: Clinical Composite Assessment
CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator (Kardiale Resynchronisationstherapie mit Kardioverter-Defibrillator)
CRT-P: Cardiac Resynchronization Therapy-Pacemaker (Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacherfunktion)
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FAS: Full Analysis Set
EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen
hCG: humanes Choriongonadotropin
ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
IU: International Unit (Internationale Einheit)
IVRS: Interactive Voice Response System
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Score
KEK: Klinisches Endpunktkomitee
LVEF: Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
NEP: Neprilysin
NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA: New York Heart Association
SAF: Safety Analysis Set

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

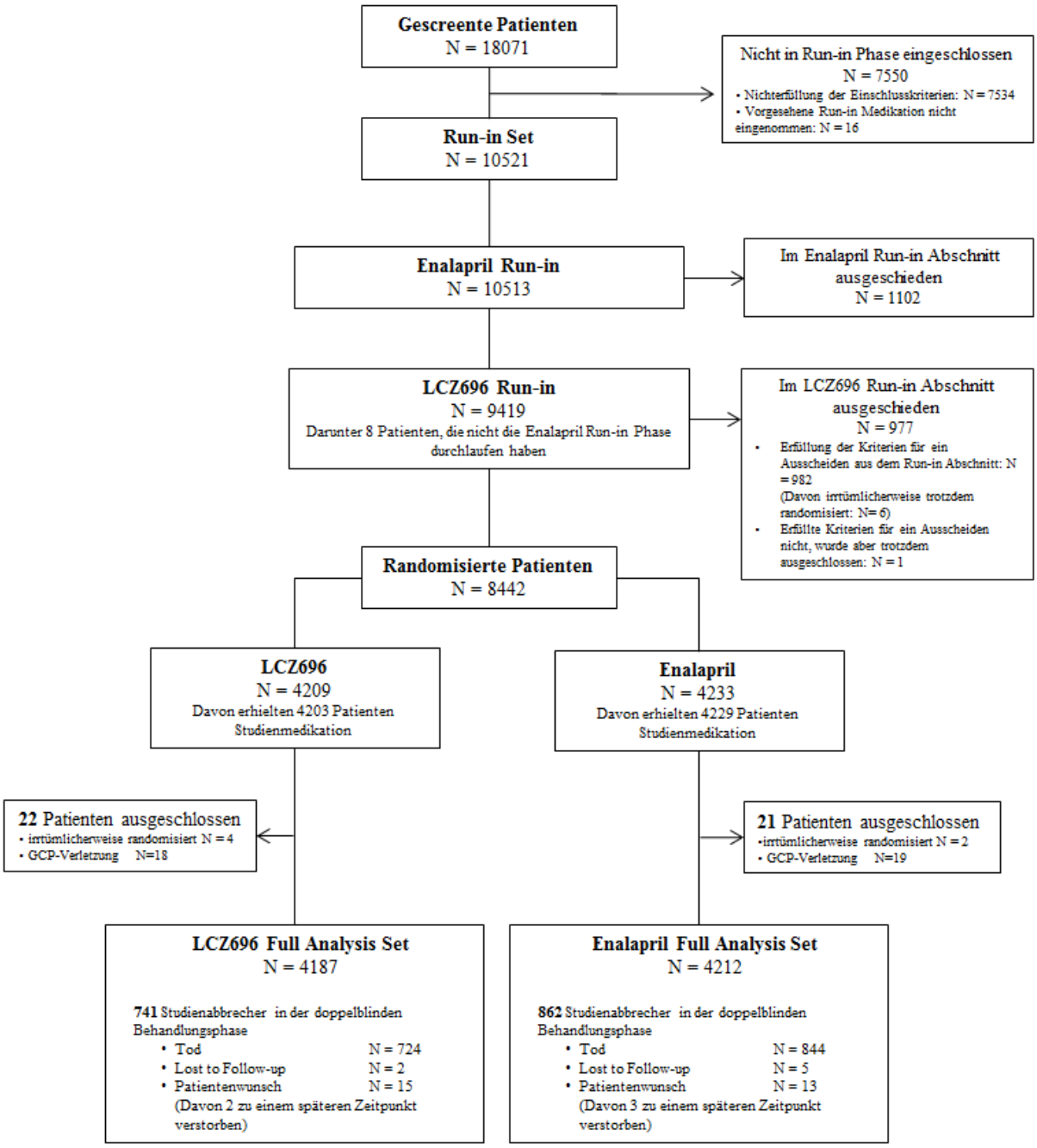
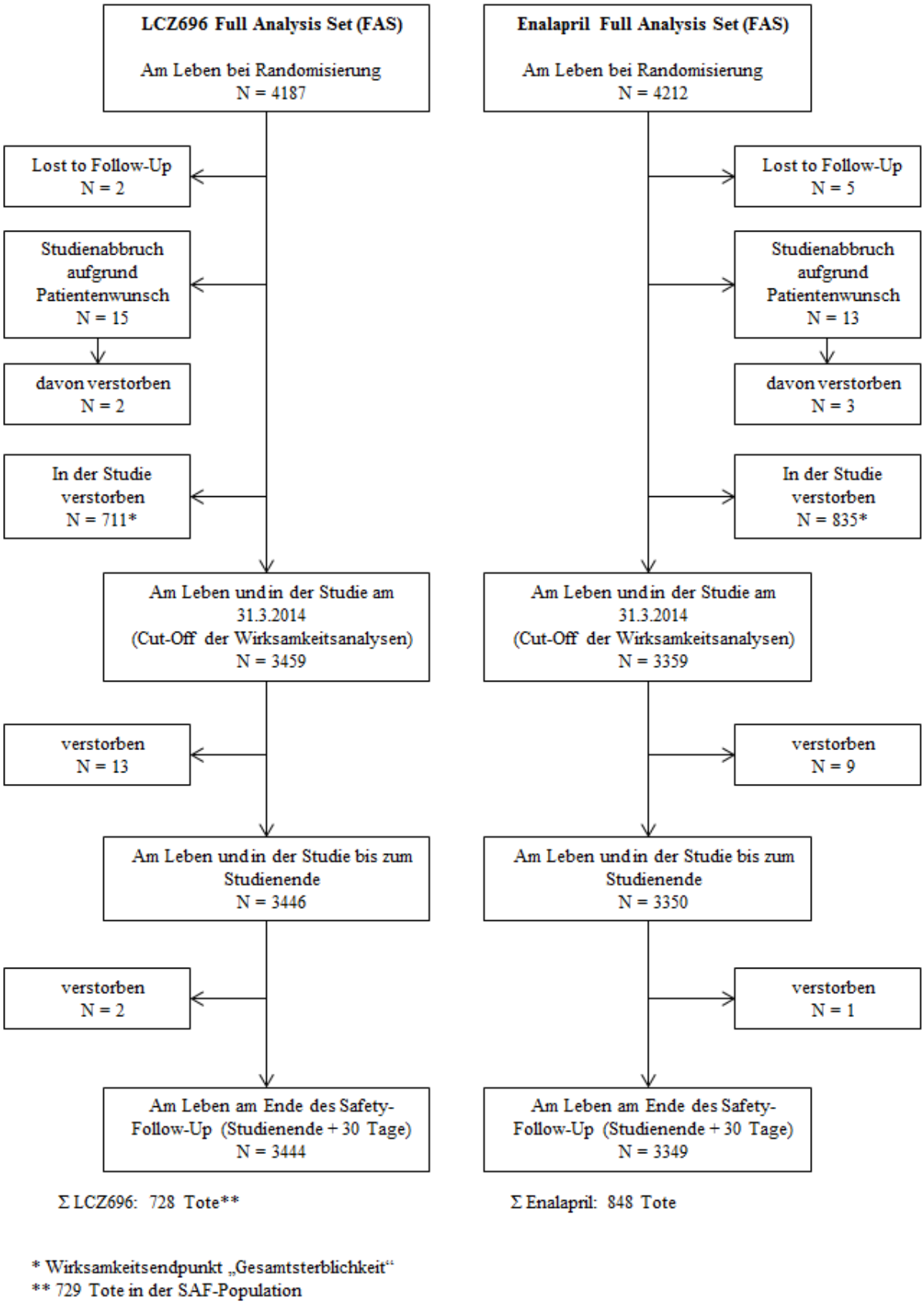


Abbildung 60: Patientenfluss in der PARADIGM-HF-Studie
GCP: Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)



* Wirksamkeitsendpunkt „Gesamtsterblichkeit“
** 729 Tote in der SAF-Population

Abbildung 61: Todesfälle in der PARADIGM-HF-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-447 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PARADIGM-HF

Studie: PARADIGM-HF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report der Studie CLCZ696B2314: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction vom 31.10.2014 (Novartis Pharmaceuticals)	PARADIGM-HF

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

.

Bei der PARADIGM-HF-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blind, doppel-dummy Studie

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungsnummern wurden mit einem validierten Interactive Voice Response System

(IVRS) erstellt, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung für Patienten und Prüfärzte verborgen blieb. Das IVRS führte automatisch eine zufällige Zuordnung der Patienten zu den Randomisierungsnummern durch.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels IVRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte mittels double-dummy-Methode für die Behandlungsgruppe mit LCZ696 und für die Behandlungsgruppe mit Enalapril mit gleich aussehender Studienmedikation. Die Patienten waren auch während der vorgeschalteten Run-in Phase verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten während der doppel-blinden Behandlungsphase keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten, da die double-dummy-Methode konsequent durchgeführt wurde. Weder die Patienten, das klinische Personal noch das administrative Studienpersonal hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. Nur das Randomisierungszentrum und der unabhängige Biostatistiker, der die Interimsanalysen durchführte, hatten Zugang zu diesen Informationen. Die Verblindung durfte in einem Notfall nur dann aufgehoben werden, wenn es für die Behandlung des Patienten essenziell war. Die Studienmedikation musste im Anschluss an eine Notfallentblindung oder eine versehentliche Entblindung abgesetzt werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen gegeben war, keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt und keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte festgestellt werden können.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtmortalität

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Bewertung des Endpunkts durch den Prüfarzt erfolgt ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung und Bewertung des Endpunkts durch den Prüfarzt bzw. dem klinischen Endpunkt Komitee erfolgt ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Prüfarzt erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Herzinsuffizienz-Hospitalisierung

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunktkomitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Nicht-tödlicher MI

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunkt Komitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Nicht-tödlicher Schlaganfall

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunkt Komitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Koronare Revaskularisierung

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Prüfarzt erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Nicht-tödlicher Herzstillstand

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunkt Komitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Neuauftreten von Vorhofflimmern

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunkt Komitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Terminale Niereninsuffizienz

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunkt Komitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Veränderung der NYHA-Klasse

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Prüfarzt erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: EQ-5D

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Patienten erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: PGA

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Patienten erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: KCCQ

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Patienten erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Verträglichkeit

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Prüfarzt erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basierend auf der SAF stellt die übliche Umsetzung des ITT-Prinzips zur Bewertung der Verträglichkeit dar.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: Primärer Endpunkt

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts sowohl durch den Prüfarzt als auch durch das klinische Endpunkt Komitee erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Endpunkt: CCA

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts durch den Patienten (PGA) und den Prüfarzt (NYHA-Klasse) erfolgte ohne Kenntnis der Studienbehandlung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Die Auswertung erfolgte ergebnisunabhängig auf der Basis eines a priori festgelegten Analyseplans adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips. Es gibt keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern

Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.

Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.

Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.

Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

Subgruppen

Zeitpunkte/-räume

Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)

Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)

Cut-off-points bei Dichotomisierung

statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).

Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:

erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung

Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe

geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben

Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien

intransparenter Patientenfluss

Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).

Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

unplausible Angaben

Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Stu-

dienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: