

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B (<i>Brain Natriuretic Peptide</i>)
eGRF	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>The International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagementplan (<i>Risk Management Plan</i>)
SBP	Systolischer Blutdruck (<i>Systolic Blood Pressure</i>)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sacubitril/Valsartan
Handelsname:	Entresto®
ATC-Code:	C09DX04
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	39573
Pharmazentralnummer (PZN)	11536057 11536063 11536092 12570671 11536100 11536117 11126514 11536146 11536152 11536169 11126572 11536175 18792668 18792674
ICD-10-GM-Code	I50.12 I50.13 I50.14
Alpha-ID	I15932 I86842 I86841 I86845 I86846 I115729 I86837 I111046 I130858 I3867

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	26.05.2023	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	19.11.2015

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische Herzinsuffizienz	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan (LCZ696) im hier relevanten Anwendungsgebiet fand am 24.02.2022 ein Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 AMNutzenV mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Vorgangsnummer 2021-B-443) statt. Die vom G-BA in diesem Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt:

„Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Monat mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Die für diese Nutzenbewertung herangezogene Studie PANORAMA-HF war Gegenstand der Beratung 2021-B-443 und zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs am 24.02.2022 bereits abgeschlossen. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch gibt der G-BA an, dass der direkte Vergleich zwischen Sacubitril/Valsartan und dem ACE-Hemmer Enalapril als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptabel erscheine.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Alter der Patientenpopulation unterscheidet sich zwischen dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr) und dem Anwendungsgebiet in der Beratung (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Monat). Änderungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben sich hieraus nicht.

Seit diesem Beratungsgespräch wurden weder Arzneimittel zur Behandlung der pädiatrischen chronischen Herzinsuffizienz zugelassen noch der patientenrelevante Nutzen von Arzneimitteln oder nichtmedikamentösen Behandlungen in diesem Anwendungsgebiet durch den G-BA bewertet. Zudem ergeben sich aus der Literatur keine neuen Anhaltspunkte für eine abweichende Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Sacubitril/Valsartan im vorliegenden Anwendungsgebiet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt. Der medizinische Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der Studie PANORAMA-HF bewertet. In der Studie wurde der vorgegebenen „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ gefolgt, indem **Enalapril unter Berücksichtigung leitlinienbasierter Empfehlungen** als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wurde.

Hinsichtlich jeglicher Endpunktkategorien (*Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen*) zeigen sich in den relevanten betrachteten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische Herzinsuffizienz	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für Sacubitril/Valsartan zeigt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse **kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Dennoch steht Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion mit Sacubitril/Valsartan eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Sacubitril/Valsartan ist das erste Arzneimittel, dessen Anwendung bei Kindern mit einer chronischen Herzinsuffizienz zugelassen ist. Zudem ist die Darreichungsform (Granulat zur Entnahme aus Kapseln) speziell auf die Bedürfnisse pädiatrischer Patienten zugeschnitten. Diese Behandlungsoption bietet daher eine sichere und wirksame Therapie mit einer Evidenzgrundlage der Stufe 1b speziell für die pädiatrische Population.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als Hinweis einzustufen.

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

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

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

Entsprechend der Zulassung von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ergibt sich die Zielpopulation für das vorliegende Dossier wie folgt:

„Entresto wird bei **Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr** zur Behandlung einer **symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion** angewendet.“

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

Therapeutischer Bedarf

Die pädiatrische Herzinsuffizienz zeichnet sich durch eine erhebliche Morbidität und Mortalität der Betroffenen aus und geht mit häufigen Hospitalisierungen und einem hohen Bedarf an medizinischer Versorgung sowie niedriger Lebensqualität einher.

Die Entwicklung therapeutischer Strategien ist aufgrund der heterogenen Ursachen der pädiatrischen Herzinsuffizienz herausfordernd; zudem besteht die Schwierigkeit, ausreichend pädiatrische Patienten für große randomisierte klinische Studien zu rekrutieren. Wegen der fehlenden Evidenz basieren aktuelle Leitlinien-Empfehlungen zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz überwiegend auf der Extrapolation von Ergebnissen aus Studien mit Erwachsenen und die angewendeten Dosierungen befinden sich im Off-Label-Bereich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Anbetracht der hohen Krankheitslast der pädiatrischen Herzinsuffizienz sowie der fehlenden zugelassenen Arzneimittel besteht somit ein hoher Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit und Sicherheit speziell für Kinder in klinischen Studien nachgewiesen ist.

Bedarfsdeckung durch Sacubitril/Valsartan

Für erwachsene Patienten ist Sacubitril/Valsartan bereits seit dem Jahr 2015 zugelassen. Nun folgte, basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie (PANORAMA-HF), der bislang größten Herzinsuffizienz-Studie bei Kindern und Jugendlichen, eine Indikationserweiterung von Sacubitril/Valsartan für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion. In dieser Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan in einer kindgerechten gewichtsabhängigen Dosierung gezeigt werden. Mit Sacubitril/Valsartan steht somit eine sichere und wirksame Therapie mit einer Evidenzgrundlage speziell für die pädiatrische Population zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische Herzinsuffizienz	169 – 859
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Pädiatrische Herzinsuffizienz	Zielpopulation	Kein Zusatznutzen beansprucht	169 – 859
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Pädiatrische Herzinsuffizienz	Kinder < 40 kg	keine Angabe möglich ^b
		Kinder ≥ 40 kg < 50 kg	3.250,36
		Kinder ≥ 50 kg:	1.625,18
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers waren die Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband noch nicht abgeschlossen, so dass keine Einigung über einen Preis vorlag.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Pädiatrische Herzinsuffizienz	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zielpopulation	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im EU-RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben.

Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Entresto enthält Valsartan und sollte deshalb nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Arzneimittel gegeben werden.
- Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange der SBP nicht \geq der 5. Perzentile für das Alter des pädiatrischen Patienten ist.
- Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nierenversagen vor, deswegen wird eine Anwendung von Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen.

- Anwendung von Sacubitril/Valsartan kann mit verminderter Nierenfunktion einhergehen.
- Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der Kaliumspiegel im Serum bei pädiatrischen Patienten $> 5,3$ mmol/l ist. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan kann mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie einhergehen, obwohl ebenfalls eine Hypokaliämie auftreten kann. Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Hypoaldosteronismus) sowie bei Patienten, mit kaliumreicher Diät oder Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten.
- Bei Auftreten eines Angioödems muss Sacubitril/Valsartan sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden.
- Sacubitril/Valsartan kann bei Patienten mit beidseitiger oder einseitiger Nierenarterienstenose die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen.
- Zu Beginn der Anwendung von Sacubitril/Valsartan ist bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung IV aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungswerte Vorsicht geboten.
- BNP ist bei der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan kein geeigneter Biomarker für eine Herzinsuffizienz, da es ein Substrat von Neprilysin ist.
- Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor.
- Bei Auftreten von psychiatrischen Ereignissen wie Halluzinationen, Paranoia und Schlafstörungen, im Zusammenhang mit psychotischen Ereignissen, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erwogen werden.