

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

Kinder und Jugendliche mit chronischer Herzinsuffizienz

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 Mortalität (Todesfälle) – RCT.....	64
Gesamtmortalität: Ereigniszeitanalyse.....	69
Kardiovaskuläre Mortalität: Ereigniszeitanalyse.....	72

4.3.1.3.2	Schwere Krankheitsprogression – RCT	75
	UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand:	
	Ereigniszeitanalyse	77
	VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur	
	Lebenserhaltung erforderlich: Ereigniszeitanalyse.....	79
4.3.1.3.3	Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI – RCT	81
	Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache: jährliche Ereignisrate.....	83
	Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse.....	84
	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI: jährliche Ereignisrate	86
	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI: Ereigniszeitanalyse	88
	Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: jährliche Ereignisrate.....	92
	Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: Ereigniszeitanalyse	93
4.3.1.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	95
	PGI-S/PGI-C: Proportional-Odds-Modell.....	98
	PedsQL: Rücklaufquoten.....	99
	PedsQL: Veränderung ab Baseline.....	101
	PedsQL: Binäre Analyse	106
4.3.1.3.5	Kombinierte Endpunkte – RCT	108
	Kombinierter Endpunkt – Global Rank Endpoint: Stratifizierter	
	Rangsummentest.....	109
	Kombinierter Endpunkt – ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie	
	1 oder 2: Ereigniszeitanalyse	111
4.3.1.3.6	Nebenwirkungen – RCT	114
	Gesamtraten UE.....	115
	UE nach SOC und PT.....	117
	SUE nach SOC und PT.....	120
	Schwere UE nach SOC und PT	122
	UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT	123
	UE, die zum Behandlungsabbruch führten.....	125
	UE von besonderem Interesse	127
	UE nach SMQ.....	130
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	135
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	141
	Nebenwirkungen.....	144
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	145
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
	Vergleiche	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	145
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	146
	4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	146
	4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	149
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	149
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	149
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
	vergleichende Studien	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	150

4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	151
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	155
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	155
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	156
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	157
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	158
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	158
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	158
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	158
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	158
4.6	Referenzliste.....	160
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		162
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		166
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		168
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		169
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		172
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		185
	Endpunkt: Mortalität	188
	Endpunkt: Schwere Krankheitsprogression	189
	Endpunkt: Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI.....	190
	Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität	191
	Endpunkt: Kombinierte Endpunkte.....	192
	Endpunkt: Nebenwirkungen	193

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	20
Tabelle 4-3: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	29
Tabelle 4-4: Rang-Algorithmus des primären Endpunkts der Studie PANORAMA-HF	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-12: Bewertungsrelevante Dossierpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-14: Demografie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-15: Anamnese der Erkrankung und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-16: Dauer der Studienbeteiligung und Behandlungsexposition während der Doppelblindphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“	68
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamt mortalität (Todesfälle)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – Gesamt mortalität: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – kardiovaskuläre Mortalität: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere Krankheitsprogression“.....	75

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI“	81
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: jährliche Ereignisrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI: jährliche Ereignisrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: jährliche Ereignisrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	92
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ...	95
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PGI-S-Änderung/PGI-C-Score: Proportional-Odds-Modell“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Rücklaufquoten für den patientenberichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Rücklaufquoten für den durch die Eltern berichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline im patientenberichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline im durch Eltern berichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Binäre Analyse der patientenberichteten 15-Punkte-Ansprechrates“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Binäre Analyse der durch Eltern berichteten 15-Punkte-Ansprechrates“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-44: Operationalisierung der „kombinierten Endpunkte“	108
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kombinierte Endpunkte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – Global Rank Endpoint: Häufigkeit der Strata“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – Global Rank Endpoint: Stratifizierter Rangsummentest“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen“	114
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nebenwirkungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SMQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	136

Tabelle 4-60: Größe der Subgruppen	136
Tabelle 4-61: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PANORAMA-HF.....	138
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline – Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre nach COVID-19-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	148
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	148
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	150
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	154
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	157
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PANORAMA-HF (doppelblinder randomisierter Teil 2 der Studie).....	173
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PANORAMA-HF	186

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – Gesamtmortalität (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – kardiovaskuläre Mortalität (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – kardiovaskuläre Mortalität (berichtet durch den Prüfarzt): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI gesamt: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Abbildung 12: Boxplot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL (Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre): Veränderung ab Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Abbildung 13: Boxplot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL (durch Eltern berichteter Gesamtwert des PedsQL): Veränderung ab Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112

Abbildung 15: Boxplot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL (Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre): Veränderung ab Baseline nach COVID-19-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
ACEI	ACE-Hemmer (<i>ACE Inhibitor</i>)
AESI	<i>Adverse Event of Special Interest</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
AST	Aspartat-Aminotransferase
bid	zweimal täglich (<i>bis in die</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	Coronaviurs-Erkrankung (<i>Corona Virus Disease</i>)
CRF	<i>Case Report Form</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTRI	<i>Clinical Trials Registry – India</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
eGRF	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EF	Ejektionsfraktion
ENA	Enalapril
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HI	Herzinsuffizienz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTx	Herztransplantation
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>

IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
LBCTR	<i>Lebanon Clinical Trials Registry</i>
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MUGA	<i>Multigated Acquisition</i>
MW	Mann Whitney
NCT	<i>National Clinical Trials</i>
n. b.	nicht berechenbar
n. d.	nicht durchgeführt
NRI	Non-Responder-Imputation
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACE	<i>Positively Adjudicated Clinical Events</i>
PD	Pharmakodynamik
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (<i>Pulmonary Vascular Resistance</i>)
RAN	Randomisierte Patienten
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz (<i>Risk Difference</i>)

RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Set</i>
SBP	Systolischer Blutdruck (<i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardized MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
USM	<i>Urgent Safety Measure</i>
UNOS	<i>United Network of Organ Sharing</i>
VAD	<i>Ventricular Assist Device</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

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 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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (1).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Zielpopulation auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Grundlage ist die Evidenz der Studie PANORAMA-HF (Novartis-Studiencode: CLCZ696B2319; EudraCT-Nummer: 2015-004207-22; PIP-Verfahrensnummer: EMEA-000316-PIP03-20) bzw. die aus dem doppelblinden, randomisierten Teil 2 der Studie generierte Evidenz. Der offene PK/PD-Teil 1 der Studie mit n = 26 eingeschlossenen Patienten zur Bestimmung der Zieldosis von Sacubitril/Valsartan ist für die vorliegende Bewertung irrelevant, da dieser Studienteil nicht den in Tabelle 4-1 abgebildeten Einschlusskriterien für Studien entspricht. **Somit ist im weiteren Text und speziell der Ergebnisdarstellung stets vom doppelblinden Teil 2 der Studie die Rede, außer es ist speziell gekennzeichnet.**

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	andere Patientenpopulationen
Intervention	Sacubitril/Valsartan in einer zugelassenen Dosierung	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	andere Vergleichstherapien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	andere Dokumententypen (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, letters to the editor)

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer 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 (siehe Modul 3B).

Die Studie PANORAMA-HF ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der PANORAMA-HF-Studie eine hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet.

In der doppelblinden Behandlungsphase der PANORAMA-HF-Studie wurden 375 Patienten ab dem Alter von einem Monat in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert und im Full

Analysis Set (FAS) analysiert. Von der Analyse für das vorliegende Dossier wurden die Patienten der Altersgruppe „1 Monat bis < 1 Jahr“ ausgeschlossen, da sie nicht in das Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan fallen. Somit unterscheiden sich die Studienpopulation der PANORAMA-HF und die für das vorliegende Dossier analysierte Patientenpopulation um n = 9 Patienten im FAS. In der Studie wurden 375 Patienten analysiert, für das Dossier 366.

Die Patienten der Zielpopulation (n = 366, davon n = 184 mit Sacubitril/Valsartan und n = 186 mit Enalapril) waren im Mittel 8,3 Jahre alt (Spannweite: 1 – 18 Jahre). Jungen und Mädchen waren zu etwa gleichen Teilen an der Studie beteiligt. Der BMI der Studienteilnehmer betrug durchschnittlich 18,5 kg/m². Über 64 % der Patienten litten seit über einem Jahr an Herzinsuffizienz (HI), die meisten waren mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt (90,2 %). Der Großteil der Patienten wurde bei Randomisierung in die NYHA/Ross-Klassen I und II eingeordnet (ca. 86 %), 13 (3,6 %) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung auf einer offiziellen Warteliste für eine Herztransplantation.

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über 52 Wochen (durchschnittliche Dauer der Exposition: 365 Tage).

Ergebnisse zur Mortalität

Hinsichtlich der Endpunktkategorie *Mortalität* zeigen sich in den betrachteten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril.

Ergebnisse zur Morbidität

Hinsichtlich der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigen sich in den betrachteten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Hinsichtlich der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen sich in den betrachteten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Endpunktkategorie *Nebenwirkungen* zeigen sich in den betrachteten Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sacubitril/Valsartan und Enalapril.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, NYHA/Ross-Klasse, Region, Geschlecht, COVID-19-Phase und Abstammung. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 chronischer HI aufgrund von linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit Sacubitril/Valsartan eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Sacubitril/Valsartan ist das erste Arzneimittel, dessen Anwendung bei Kindern mit einer chronischen HI 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.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Zielsetzung

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (1).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Population

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet pädiatrische Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung ist im vorliegenden Dossier die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan. Laut Fachinformation wird Sacubitril/Valsartan zweimal täglich oral in einer gewichtsabhängigen Dosierung verabreicht (1).

Vergleichstherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung wird aufgrund der vorhandenen Evidenz **Enalapril** unter Berücksichtigung leitlinienbasierter Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen (2). Enalapril fällt unter die vom G-BA bestimmte Vergleichstherapie „**Therapie nach ärztlicher Maßgabe**“ (3).

Endpunkte

Laut G-BA zählen zu den patientenrelevanten Endpunkten *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Bezogen auf das Anwendungsgebiet der pädiatrischen Herzinsuffizienz können dabei die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden.

- *Mortalität*
 - Todesfälle gesamt
- *Morbidität*
 - Schwere Krankheitsprogression
 - Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Herzrhythmus-Störungen
 - Symptome der Herzinsuffizienz
 - Körperliche Belastbarkeit
 - Symptome der Niereninsuffizienz
 - Niereninsuffizienz
 - Hospitalisierungen
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Patient Global Impression of Change (PGI-C)/ Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
 - Pediatric Quality of Life (Peds-QL)
- *Nebenwirkungen*
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Schwere UE
 - UE, die zum Studien-/Behandlungsabbruch führten
 - UE von besonderem Interesse

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den oben genannten Endpunktkategorien gezeigt werden. Die Endpunkte, die in der Studie PANORAMA-HF erhoben wurden, sind in Abschnitt 4.2.5.2 im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	andere Patientenpopulationen
Intervention	Sacubitril/Valsartan in einer zugelassenen Dosierung	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen

Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	andere Dokumenttypen (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, letters to the editor)

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Um relevante Studien für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane Central Register of Clinical Trials ab 1991 bis einschließlich Februar 2023). Die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte am 03. April 2023.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Sacubitril/Valsartan analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>),

- Arzneimittelinformationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>).

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit der zu bewertenden Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Falls die Einstufung als ‚hoch‘ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als ‚hoch‘ bewertet; etwaige Abweichungen hiervon wurden begründet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt, wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Wurde

das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als ‚hoch‘ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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 patientenrelevant 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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Grundlage für die vorliegende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan ist die Evidenz der Studie PANORAMA-HF (Novartis-Studiencode: CLCZ696B2319; EudraCT-Nummer: 2015-004207-22; PIP-Verfahrensnummer: EMEA-000316-PIP03-20) bzw. die aus dem doppelblinden, randomisierten Teil 2 der Studie generierte Evidenz. Der offene PK/PD-Teil 1 der Studie mit n = 26 eingeschlossenen Patienten zur Bestimmung der Zieldosis von Sacubitril/Valsartan ist für die vorliegende Bewertung irrelevant. **Somit ist im weiteren Text und speziell der Ergebnisdarstellung stets vom doppelblinden Teil 2 der Studie die Rede, außer es ist speziell gekennzeichnet.**

Patientencharakteristika

Für die hier relevante Analysepopulation der Studie PANORAMA-HF wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)
- Kopfumfang
- Ätiologie der Herzinsuffizienz
- Bisherige medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz
- Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose der Herzinsuffizienz
- Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund der Herzinsuffizienz

- Leistung für eine Herztransplantation (ja/nein)
- Blutdruck
- Herzfrequenz
- Ejektionsfraktion
- Verkürzungsfraktion
- NYHA/Ross-Klasse
- Dauer der Studienteilnahme/Behandlungsexposition

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (Zitat Methodenpapier). Im Speziellen sind *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Patientenzufriedenheit können ergänzend berücksichtigt werden.

Tabelle 4-3: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkte	Operationalisierung	Auswertung
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	Ereigniszeitanalyse
Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Todesfälle	Ereigniszeitanalyse
Morbidität		
Schwere Krankheitsprogression	UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand	Ereigniszeitanalyse
	VAD / ECMO / maschinelle Beatmung / Bedarf einer intra-aortalen Ballonpumpe zur Lebenserhaltung	Ereigniszeitanalyse
Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI	Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	Jährliche Ereignisrate
		Ereigniszeitanalyse
	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI insgesamt bzw. mit/ohne Aufenthalt auf der Intensivstation	Jährliche Ereignisrate
		Ereigniszeitanalyse
Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung	Jährliche Ereignisrate	
	Ereigniszeitanalyse	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PGI-S: Anteil der Patienten mit verbessertem/unverändertem/verschlechtertem Zustand	Kumulatives Proportional-Odds-Modell
	PGI-C: Anteil der Patienten mit viel besserem/besserem/unverändertem/schlechterem/viel schlechterem Zustand	Kumulatives Proportional-Odds-Modell
	PedsQL: Veränderung ab Baseline	Stetige Analyse

Endpunkte	Operationalisierung	Auswertung
	PedsQL: Anteil der Patienten mit einer > 15 Punkte-Ansprechrage	Binäre Analyse
Kombinierte Endpunkte		
Kombinierte Endpunkte	Global Rank Endpoint	Stratifizierter Rangsummentest
	Ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2	Ereigniszeitanalyse
Nebenwirkungen		
UE	Inzidenzen der UE / SUE / schweren UE / UE von besonderem Interesse / Studienabbrüche / Behandlungsabbrüche / UE nach SMQ	Binäre Analyse
ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; HI: Herzinsuffizienz; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SMQ: Standardized MedDRA-Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UNOS: United Network of Organ Sharing; VAD: Ventricular Assist Device a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3		

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt (4). Im Dossier werden die Todesfälle gesamt sowie die kardiovaskulären Todesfälle pro Studienarm dargestellt. Ein Todesfall ist dann als kardiovaskulärer Todesfall definiert, wenn auf der entsprechenden Seite im Prüfbogen (Case Report Form, CRF) der PANORAMA-HF-Studie als primäre Todesursache „kardiovaskulär“ angekreuzt wurde.

Für das vorliegende Dossier wird für die Gesamtmortalität die Zeit bis zum ersten Ereignis analysiert. Für die kardiovaskuläre Mortalität wird die Zeit bis zum ersten adjudizierten Ereignis und die Zeit bis zum ersten durch den Prüfarzt berichteten Ereignis analysiert.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (4).

Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Schwere Krankheitsprogression – UNOS-Status 1A für Herztransplantation

Die Herztransplantation wird bei der Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz aufgrund der damit verbundenen erheblichen Mortalität und Morbidität als *ultima ratio* betrachtet. Laut

DGPK-Leitlinie ist eine Herztransplantation (HTx) erst dann indiziert, wenn „ein anderweitig nicht behandelbarer Zustand des Patienten mit erheblicher Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität [...] vorliegt“ (5). Zudem muss eine „Prognoseabschätzung bezüglich Mortalität und Morbidität durch Zuwarten und alternativen Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu den Überlebensraten nach HTx durchgeführt werden“ (5). An der Studie CLCZ696B2319 durften nur Patienten teilnehmen, bei denen noch keine Herztransplantation indiziert ist (Patienten mit UNOS-Status 1A, siehe Ausschlusskriterien in Anhang 4-E).

Der Einsatz lebenserhaltender Maßnahmen bzw. die Notwendigkeit einer Herztransplantation deuten also auf eine erhebliche Krankheitsprogression hin; beides ist mit Risiken z. B. aufgrund nötiger Operationen verbunden. Allein die erhebliche Krankheitsprogression, die sich in diesem Anwendungsgebiet durch verminderte körperliche Belastbarkeit und eingeschränkte Lebensqualität zeigt, ist für die Patienten spürbar und somit unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie PANORAMA-HF werden die auf der CRF-Seite „Heart Transplant Listing Adjudication“ aufgezeichneten Ereignisse zusammen mit dem Datum des jeweiligen Ereignisses für diese Analyse verwendet, wenn es während der Doppelblind-Epoche eingetreten ist.

Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zum ersten adjudizierten Ereignis analysiert.

Schwere Krankheitsprogression – VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich

Zu den in der Studie PANORAMA-HF erfassten lebenserhaltenden Maßnahmen zählen der Einsatz eines ventrikulären Hilfsgeräts (VAD), die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), mechanische Beatmung sowie der Einsatz einer intra-aortalen Ballonpumpe. Die ECMO ist ein Verfahren, durch das die Herz- und Lungenfunktion bei Kindern und Erwachsenen unterstützt bzw. übernommen werden kann. Die Leitlinie zur akuten Herzinsuffizienz und mechanischen Kreislaufunterstützung von der Fetalzeit bis ins junge Erwachsenenalter nennt den Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung oder ECMO erst als späte Maßnahme im Therapiealgorithmus: „Bei Kindern mit akuter Herzinsuffizienz, die nicht auf eine maximierte medikamentöse Therapie anspricht, sind unter Beachtung der Kontraindikationen mechanische Kreislaufersatzverfahren indiziert“ (6). Beispielsweise ist die Implantation eines VAD bei „therapieresistentem Herzversagen“ indiziert, die veno-arterielle ECMO ist u. a. die letzte Therapieoption bei „Reanimationsereignissen unterschiedlicher, mitunter zunächst nicht zu klärender Ursache“ (6). Vom G-BA werden Endpunkte, die auf eine erhebliche Verschlechterung der Krankheitsprogression hindeuten oder schwere Komplikationen darstellen, grundsätzlich als patientenrelevant erachtet (3).

Die auf der CRF-Seite „Adjudication of Circulatory or Respiratory Mechanical Assistance“ (Adjudikation von mechanischer Kreislauf- oder Beatmungsunterstützung) aufgezeichneten adjudizierten Ereignisse werden zusammen mit dem Datum des adjudizierten Ereignisses für diese Analyse verwendet, wenn sie während der doppelblinden Behandlungsphase aufgetreten sind.

Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zum ersten adjudizierten Ereignis analysiert.

Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI

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 HI-Studien und ist vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (3).

HI-Hospitalisierungen machen etwa 40 % der Hospitalisierungslast bei Patienten mit HI aus (7, 8). Als plötzliche Verschlechterung der Grunderkrankung mit der Notwendigkeit einer intensivierten Therapie stellen Hospitalisierungen aufgrund Verschlechterung der HI (HI-Hospitalisierungen) eine Ausprägung des progressiven Charakters der Erkrankung dar und ziehen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten nach sich (7, 9). 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. Die EMA empfiehlt die Hospitalisierung aufgrund von HI als Endpunkt in klinischen Studien zu berücksichtigen (10). Der Endpunkt HI-Hospitalisierung ist deshalb als patientenrelevant und valide anzusehen. In den Nutzenbewertungsverfahren 2016-01-01-D-207 (Sacubitril/Valsartan) und 2022-04-01-D-799 (Empagliflozin) erkannte der G-BA die Hospitalisierung aufgrund von HI als patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten an (11, 12).

In der Studie PANORAMA-HF werden HI-Hospitalisierungsereignisse mit Hilfe der CRF-Seite „Klinische Verschlechterung des Endpunkts Herzinsuffizienz (Adjudikation)“ zusammen mit dem Datum des Ereignisses und der Unterkategorie des Ereignisses identifiziert. Eine Verschlechterung der HI wird als HI-Hospitalisierung gezählt, wenn sie in eine der beiden Unterkategorien fällt:

- Kategorie 2-B: Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation.
- Kategorie 2-C: Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation.

Ereignisse, die zu einer Verschlechterung der HI ohne Krankenhausaufenthalt führen (Kategorie 2-D in der PANORAMA-HF-Studie), werden auf der CRF-Seite „Klinische Verschlechterung der Herzinsuffizienz als Endpunkt (Adjudikation)“ zusammen mit dem Datum des Ereignisses und der Unterkategorie des Ereignisses angegeben.

Für das vorliegende Dossier wird für die genannten Kategorien (Gesamthospitalisierung, Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der HI insgesamt bzw. mit oder ohne Aufenthalt auf der Intensivstation sowie Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung)

jeweils sowohl die jährliche Ereignisrate als auch die Zeit bis zum ersten adjudizierten Ereignis analysiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Folgende Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

PGI-S/PGI-C

Die Auswirkung der Studienbehandlung auf die Herzinsuffizienz-bedingten Symptome der Patienten wird mit dem PGI-S und dem PGI-C erfasst. Diese Fragebögen erheben den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten in Bezug auf die Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von sieben Tagen. Dabei wird die Schwere der folgenden Symptome für Herzschwäche abgefragt: Außer Atem sein beim Sport, beim Gehen von ein paar Schritten oder beim Ausruhen; nachts aufwachen mit Atemschwierigkeiten; außer Atem sein, wenn man sich flach hinlegt; öfter ausruhen müssen als Freunde; Füße, Beine oder Arme schwellen an; beim Essen außer Atem geraten; Bauchschmerzen oder Erbrechen, ohne dass davon ausgegangen werden kann, dass dies auf eine Infektion oder verdorbene Lebensmittel zurückzuführen ist.

Zur Erfassung der aktuellen Symptomschwere über die letzten sieben Tage (PGI-S) werden je nach Alter des Patienten die Fragen entsprechend gestellt:

- Patienten im Alter von sieben bis unter 18 Jahren: Wie würdest du die Schwere deiner Symptome für Herzschwäche in den vergangenen sieben Tage beschreiben (keine, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer)?
- Patienten im Alter von fünf bis unter sieben Jahren: Zeig bitte auf das Gesicht, das am besten zeigt, wie deine Herzprobleme in den vergangenen sieben Tagen waren (gut, weder gut noch schlecht, schlecht)?
- Eltern für Patienten unter fünf Jahren: Wie würden Sie die Schwere der Symptome Ihres Kindes für Herzschwäche in den vergangenen sieben Tage beschreiben (keine, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer)?

Entsprechend wird am Studienende die Veränderung der Schwere der Herzinsuffizienz-Symptome mit dem PGI-C erhoben. Die Fragen beziehen sich ebenso wie beim PGI-S auf die oben genannten Symptome für Herzschwäche:

- Patienten im Alter von sieben bis unter 18 Jahren: Wie würdest du die Veränderung der Schwere deiner Symptome für Herzschwäche vom Beginn der Studie im Vergleich zu heute beschreiben (viel besser, besser, unverändert, schlechter, viel schlechter)?
- Patienten im Alter von fünf bis unter sieben Jahren: Zeige auf das eine Gesicht, das deine heutigen Herzprobleme am besten darstellt, und zwar im Vergleich dazu, wie sie waren, als du mit der Studie begonnen hast (besser, weder besser noch schlechter, schlechter)?

- Eltern für Patienten unter fünf Jahren: Wie würden Sie die Veränderung der Schwere der Symptome für Herzschwäche Ihres Kindes vom Beginn der Studie im Vergleich zu heute beschreiben (viel besser, besser, unverändert, schlechter, viel schlechter)?

Über den PGI berichten die Patienten selbst bzw. im vorliegenden Fall auch deren Eltern die Schwere ihrer Herzinsuffizienzsymptome. Der Fragebogen ist somit als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Im Nutzenbewertungsverfahren 2020-12-01-D-613 (Dapagliflozin) erkannte der G-BA den PGI-S/PGI-C als patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten an (13).

Für das vorliegende Dossier werden die Anteile der Patienten mit Verschlechterung/Verbesserung im PGI-S und PGI-C gemäß den oben angegebenen Kategorien mit einem Proportional-Odds-Modell analysiert.

PedsQL

Der PedsQL ist ein Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kindes- und Jugendalter, der physische, psychologische und soziale Dimensionen der Lebensqualität erhebt. Insgesamt umfasst der Fragebogen für Kinder ab fünf Jahren insgesamt 23 Aussagen zu Problemen in vier verschiedenen Lebensbereichen (Gesundheit und Aktivitäten, Stimmung/Gefühle, Umgang mit anderen, Schule/Kindergarten). Patienten im Alter von acht Jahren und älter bzw. ausfüllende Eltern geben auf einer Likert-Skala von 0 – 4 an, ob sie in den vergangenen sieben Tagen in diesen Bereichen Probleme hatten (0 = es war nie ein Problem, 1 = es war fast nie ein Problem, 2 = es war manchmal ein Problem, 3 = es war häufig ein Problem, 4 = es war fast immer ein Problem). Patienten im Alter von fünf bis sieben Jahren geben ihre Einschätzung der Probleme über drei unterschiedliche Gesichter an (0 = Wenn es überhaupt nicht schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das lachende Gesicht. 2 = Wenn es manchmal schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das mittlere Gesicht. 4 = Wenn es sehr schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das schlecht gelaunte Gesicht.)

Für Kinder im Alter von vier Jahren und jünger füllen ausschließlich die Eltern den Fragebogen aus und geben auf der oben beschriebenen fünfstufigen Skala ihre Einschätzung zu Problemen ab. Je nach Alter der Kinder variieren die Aussagen sowohl hinsichtlich der Inhalte als auch hinsichtlich ihrer Anzahl. In der Studie PANORAMA-HF wurde der PedsQL erst bei Patienten ab einem Alter von fünf Jahren eingesetzt.

Aus den Items lassen sich ein Gesamtwert sowie ein Summenwert zur physischen und ein Summenwert zur psychosozialen Gesundheit errechnen. Der Gesamtwert kann Werte von 0 bis 100 erreichen. Hierbei entsprechen höhere Werte jeweils einer höheren Lebensqualität.

Die Reliabilität und Validität des Fragebogens wurde in einer großen pädiatrischen Population mit chronischen Erkrankungen ($n > 10.000$ im Alter von zwei bis 16 Jahren) nachgewiesen (14). Ein klinisch bedeutsamer Unterschied (MCID) konnte bei 4,4 Punkten (selbstberichtet

durch die Kinder/Jugendlichen) bzw. 4,5 Punkten (elternberichtet) Veränderung im Gesamtwert etabliert werden (14). Vom G-BA wird der Fragebogen PedsQL als geeignet zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet (3).

Für das vorliegenden Dossier werden die Veränderung ab Baseline sowie der Anteil der Patienten mit einer 15-Punkte-Ansprechrage im PedsQL analysiert.

Kombinierte Endpunkte

Global Rank Endpoint

In der Studie PANORAMA-HF wird als primärer Endpunkt ein so genannter „Global Rank Endpoint“ verwendet. Hierfür werden in einem Algorithmus die folgenden Ereignisse während der doppelblinden Behandlungsphase berücksichtigt:

Tabelle 4-4: Rang-Algorithmus des primären Endpunkts der Studie PANORAMA-HF

Kategorie	Subkategorie	Beschreibung	Rang-Algorithmus
1		Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich	
	A	Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich	Rangfolge innerhalb dieser Kategorie nach Zeit bis zum ersten Ereignis. Alle Ereignisse der Kategorie 1 werden als gleichwertig betrachtet
2		Verschlechterung der HI, definiert durch Anzeichen und Symptome einer verschlechterten HI, welche eine Intensivierung der HI-Therapie erfordert	
	B	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation	Innerhalb der Kategorie 2 werden die Patienten zunächst nach Ereignis-Unterkategorie und dann nach der Anzahl der Ereignisse innerhalb jeder Unterkategorie eingestuft. Weitere Rangfolge nach Zeit bis zum ersten Ereignis in der schlechtesten Unterkategorie.
	C	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation	
	D	Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung	
3	Verschlechterung; schlechtere NYHA/Ross-Klasse oder schlechterer PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL		
	E	Verschlechterung in NYHA/Ross oder PGI-S bei der letzten verfügbaren Bewertung im Vergleich zu Baseline	Rangfolge nach Kombination von NYHA/Ross und PGI-S-Veränderungsgrad. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Grad der NYHA/Ross- und PGI-S-Änderung weitere Rangfolge nach PedsQL (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit), Veränderung gegenüber Baseline.
4		Unverändert; unveränderte NYHA/Ross-Klasse und unveränderter PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	F	NYHA/Ross und PGI-S unverändert bei der letzten verfügbaren Bewertung im Vergleich zu Baseline	Rangfolge nach NYHA/Ross-Klasse und PGI-S an Baseline. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Grad der NYHA/Ross- und PGI-S-Änderung weitere Rangfolge nach PedsQL (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit), Veränderung gegenüber Baseline.
5	Verbesserung; verbesserte NYHA/Ross-Klasse oder verbesserter PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL		
	G	Verbesserung in NYHA/Ross oder PGI-S bei der letzten verfügbaren Bewertung im Vergleich zu Baseline	Rangfolge nach Kombination von NYHA/Ross und PGI-S-Veränderungsgrad. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Grad der NYHA/Ross- und PGI-S-Änderung weitere Rangfolge nach PedsQL (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit), Veränderung gegenüber Baseline.
ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; HI: Herzinsuffizienz; NYHA: New York Heart Association; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; UNOS: United Network of Organ Sharing; VAD: Ventricular Assist Device			

Änderungen des Herztransplantationsstatus sollten durch Ausfüllen eines neuen CRF „Heart Transplant Listing Endpoint“ dokumentiert werden.

Eine Verschlechterung der HI ist im Studienprotokoll definiert durch Anzeichen und Symptome einer verschlechterten HI, welche eine Intensivierung der HI-Therapie erfordert. Zu den Symptomen der Verschlechterung der HI gehören unter anderem: Dyspnoe bei Anstrengung, Dyspnoe in Ruhe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, verminderte Belastungstoleranz aufgrund von Müdigkeit, Blähungen und Unwohlsein im Bauchbereich, Tachypnoe beim Füttern, Diaphoresis beim Füttern, Müdigkeit beim Füttern, Fütterungsunverträglichkeit/Emesis/Gewichtsverlust und Flüssigkeitsretention. Zu den Anzeichen für eine Verschlechterung der HI gehören unter anderem: Lungenödem oder Rasselgeräusche, Tachypnoe oder schnelle Atmung, erhöhter Jugularvenendruck, periphere Hypoperfusion, röntgenologische Anzeichen eines Lungenödems, röntgenologische Anzeichen einer pulmonalen Gefäßstauung, röntgenologische Anzeichen eines Pleuraergusses, Hypoxämie, Wachstumsstörungen oder Gedeihstörungen, periphere Ödeme, Hepatomegalie und alle anderen Anzeichen, die auf eine HI hinweisen.

Zu den Behandlungen einer sich verschlechternden HI gehören intravenöse Diuretika, intravenöse Vasodilatoren, intravenöse Vasopressoren, intravenöse Inotropika, mechanischer Flüssigkeitsentzug (z. B. Ultrafiltration oder Dialyse), ventrikuläre Unterstützungssysteme, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), intraaortale Ballonpumpen, mechanische Beatmung, nichtinvasive Beatmung, chirurgische oder kathetergestützte Eingriffe. Die Behandlung einer sich verschlechternden HI mit oralen Medikamenten umfasst die Einleitung oder Intensivierung von oralen Dauerdiuretika. Die Intensivierung der oralen Diuretika muss eine Erhöhung der täglichen Erhaltungsdosis um 50 % oder mehr über einen Zeitraum von

mindestens 2 Wochen umfassen. Bei einer Verschlechterung der HI, die durch Wachstumsstörungen oder Gedeihstörungen gekennzeichnet ist, kann die Behandlung Sondenlegung oder parenterale Ernährung umfassen.

Sowohl die Verschlechterung der HI als auch die daraus resultierende Therapie und die damit einhergehende Belastung ist für die Patienten spürbar und somit unmittelbar patientenrelevant.

Die Kategorien 3, 4 und 5 des Global Rank Endpoint werden nach NYHA/Ross-Klasse und PGI-S-Score eingestuft. Die kombinierte Veränderung der NYHA/Ross-Klasse und des PGI-S-Scores im Vergleich zu Baseline am Ende der Studie wird verwendet, um die Patienten innerhalb der Kategorien 3, 4 und 5 in eine Rangfolge von schlecht bis gut zu bringen.

Innerhalb einer Gruppe von Patienten mit dem gleichen Grad an kombinierter NYHA/Ross- und PGI-S-Veränderung wird die PedsQL-Änderung (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit) gegenüber Baseline verwendet, um eine weitere Einstufung dieser Patienten von der schlechtesten zur besten vorzunehmen. Die weitere Einstufung innerhalb der Kategorien 3, 4 und 5 erfolgt je nach Bedarf auf Grundlage einer Untergruppe von 5 Fragen zum Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL-Scores (für Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren). Der PedsQL wird nicht für die Altersgruppe 1 bis < 5 Jahre verwendet, da für Patienten < 5 Jahre nur ein Elternbericht für den PedsQL vorliegt.

Für das vorliegende Dossier wird der Global Rank Endpoint mit einem stratifizierten Rangsummentest nach Wilcoxon analysiert.

Ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2

Für diese Analyse werden nur die ausgewählten zusammengesetzten Ereignisse Tod, UNOS-Status 1A (Listung für Herztransplantation oder gleichwertig), VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich, Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation und Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation zusammen mit dem festgestellten Datum des Ereignisses verwendet, wenn es während der Doppelblindphase auftrat.

Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zum ersten ausgewählten adjudizierten Ereignis der Kategorie 1 oder 2 analysiert.

Nebenwirkungen

Im vorliegenden Dossier werden jeweils die Häufigkeiten für unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und UE von besonderem Interesse (gemäß Studienbericht) sowie Studien- bzw. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und UE nach SMQ berichtet. Zusätzlich werden UE, SUE und schwere UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA berichtet.

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Studie PANORAMA-HF werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse)

Für die Ereigniszeitanalyse werden die absoluten und relativen Häufigkeiten von Patienten mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Anteil an Patienten, die bis Woche 52 ein Ereignis hatten, wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und mit zugehörigem 95 %-KI berichtet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI dargestellt, sofern der Kaplan-Meier-Schätzer für den entsprechenden Endpunkt das 50 %-Level erreicht. Anderenfalls ist der Median nicht bestimmbar und es wird auf die Darstellung der medianen Zeit im Dossier verzichtet.

Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko beigefügt. Der Begriff „Risiko“ wird bei der Ergebnisbeschreibung unabhängig davon, ob ein Ereignis positiv oder negativ für die Patienten ist, verwendet.

Als Effektschätzer wurde das adjustierte Hazard Ratio (HR) inklusive 95 %-KI und p-Wert aus einem Cox-Proportional-Hazards Modell berechnet.

Negativ-Binomialregression

Der Vergleich von (jährlichen) Raten erfolgt über Rate Ratios, die inklusive 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer Negativ-Binomialregression geschätzt wurden.

Kumulatives Proportional-Odds-Modell

Ordinalskalierte Variablen wurden anhand eines kumulativen Proportional-Odds-Modells analysiert. Als Effektschätzer wurde für jede Visite das adjustierte proportionale Odds Ratio (OR) inklusive 95 %-KI und p-Wert aus dem Proportional-Odds-Modell berechnet.

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte werden die folgenden Werte dargestellt:

- der nicht adjustierte Mittelwert (inklusive Standardabweichung) des betrachteten Endpunkts zu Baseline und zum entsprechenden Analysezeitpunkt
- die adjustierte mittlere Veränderung (inklusive Standardfehler) gegenüber Baseline zum entsprechenden Analysezeitpunkt, berechnet anhand eines linearen gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM). Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.
- die adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen, das dazugehörige 95 %-KI und der p-Wert aus dem MMRM.

Für patientenberichtete Endpunkte wird zusätzlich eine grafische Darstellung der adjustierten mittleren Veränderung ab Baseline über den Studienverlauf in das Dossier aufgenommen.

Binäre Endpunkte

Für die Analyse von binären Endpunkten werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsgruppe bzw. bei Responderanalysen die Häufigkeiten der Responder pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die folgenden drei Effektschätzer wurden jeweils berechnet:

- Odds Ratio (OR)
 - OR, Wald-95 %-KI und Wald-p-Wert wurden basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.
- Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD)
 - RR und RD sowie die zugehörigen Wald-95%-KI und p-Werte wurden aus einer Vierfeldertafel berechnet. Bei einer Rate von 0 % in einer Behandlungsgruppe wurde eine Stetigkeitskorrektur verwendet.

Stratifizierter Rangsummentest

Es wurden Strata anhand der beiden Stratifizierungsfaktoren Alter und NYHA/Ross-Klasse gebildet. Innerhalb jedes Stratums ist die Mann-Whitney (MW)-Wahrscheinlichkeit definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient in der Sacubitril/Valsartan-Behandlungsgruppe ein besseres Ergebnis als der Patient in der Enalapril-Behandlungsgruppe hat plus die Hälfte der Wahrscheinlichkeit, dass beide Patienten das gleiche Ergebnis haben, wenn die beiden Patienten unabhängig voneinander aus der Sacubitril/Valsartan- und der Enalapril-Behandlungsgruppe ausgewählt werden. Dementsprechend ist das MW-Odds definiert als $\frac{(1-MW_Wahrscheinlichkeit)}{MW_Wahrscheinlichkeit}$.

Die Nullhypothese lautet, dass die MW-Odds in allen Strata gleich eins sind, während die Alternativhypothese lautet, dass das MW-Odds in mindestens einem Stratum nicht gleich eins ist.

Die Hypothese wurde durch einen stratifizierten Wilcoxon-Rangsummentest getestet. Die Teststatistik basiert auf der gewichteten Summe der Rangsummenstatistiken innerhalb der Strata, wobei das Gewicht für jedes Stratum der Kehrwert von (1 plus Gesamtstichprobengröße des Stratums) ist. Mittelwert und Varianz wurden unter der Nullhypothese geschätzt. Der Test wurde zweiseitig mit einem Gesamtsignifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Die Größe des Behandlungseffekts wird durch die Gesamt-MW-Wahrscheinlichkeit definiert, die mit Hilfe der stratifizierten Wilcoxon-Rangsummenstatistik geschätzt wurde. Das entsprechende Konfidenzintervall wird ebenfalls für die Gesamt-MW-Wahrscheinlichkeit angegeben. Analog wurde das Gesamt-MW-Odds inklusive Konfidenzintervall berechnet.

Fehlende Werte

Die Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Deshalb wurden auch Daten in die Analyse eingebunden und nicht als fehlend gewertet, die nach Abbruch der Einnahme Studienmedikation und Beginn einer alternativen Therapie erhoben wurden.

Bei Endpunkten, die mittels MMRM, Ereigniszeitanalyse und negativen Binomialmodells ausgewertet wurde, wurden fehlende Werte nicht ersetzt. Beim PedsQL wurden fehlende Werte nach einem adjudizierten Kategorie-1 Ereignis durch den schlechtestmöglichen Wert ersetzt. Für andere fehlende Werte wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet.

Bei fehlenden Werten des kombinierten Endpunkts Global Rank Endpoint wurde wie folgt vorgegangen:

Für die Kategorien 1 und 2 wurden die Patienten jeweils in die schlechtestmögliche Kategorie eingestuft:

- Wenn ein Patient die Studie während der doppelblinden Behandlungsphase abbricht, ohne dass ein positives Ereignis der Kategorie 1 festgestellt wurde und keine verfügbaren klinischen Endpunktinformationen vorliegen, die eine Einstufung in Kategorie 1 widerlegen, wird er in Kategorie 1 eingestuft. Als Ereignisdatum wird das Datum des letzten bekannten Überlebens (eingetragen auf der CRF-Seite: „Survival Information“) oder das Datum des letzten Besuchs angenommen, je nachdem, was später, aber früher als der Stichtag der Analyse eintrat.
- Wenn ein Patient die Studie während der doppelblinden Behandlungsphase abbricht, ohne dass ein positives Ereignis der Kategorie 1 festgestellt wurde und klinischen Endpunktinformationen vorliegen, die eine Einstufung in Kategorie 1 widerlegen, wird er in Kategorie 2 eingestuft. Als Ereignisdatum wird das Datum des letzten bekannten Überlebens (eingetragen auf der CRF-Seite: „Survival Information“) oder das Datum des letzten Besuchs angenommen, je nachdem, was später, aber früher als der Stichtag der Analyse eintrat.
- Jedes positiv bewertete Ereignis der Kategorie 2, dessen bewertete Unterkategorie fehlt, wird in die Kategorie 2-B eingestuft (Kategorie 2-B: Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation).
- Fehlt das Ereignisdatum eines positiv bewerteten Ereignisses der Kategorie 1, wird das Ereignisdatum anhand des letzten bekannten Überlebensdatums (das auf der CRF-Seite „Survival Information“ angegeben ist) oder des Datums des letzten Besuchs errechnet, je nachdem, was später, aber früher als der Stichtag der Analyse eintrat.
- Wenn das Ereignisdatum eines positiv bewerteten Ereignisses der Kategorie 2 fehlt, wird das Ereignisdatum durch das Datum des letzten Besuchs, aber vor dem Analysestichtag, ersetzt.

Wenn bei Patienten der Kategorien 3 bis 5 die 52-Wochen-Messungen des NYHA/Ross-, PGI-S- oder PedsQL-Scores fehlen, werden die fehlenden Werte nach der Randomisierung mit Hilfe der LOCF-Methode (Last Observation Carried Forward) berechnet (für Patienten, bei denen keine Ereignisse in Kategorie 1 oder 2 auftreten). Wenn bei der Einstufung der Ausgangswert fehlt, wird der Ausgangswert anhand des Medianwerts innerhalb jedes Stratums berechnet. Wenn alle Bewertungen nach der Randomisierung fehlen, wird die Bewertung nach der Randomisierung mit dem schlechtesten Fall in Woche 52 gleichgesetzt.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Da nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurde, sind keine Meta-Analysen erforderlich.

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.

Nicht zutreffend

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.7).

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 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. 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.

Für das vorliegende Dossier wurde alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter: 1 Jahr bis < 6 Jahre, 6 Jahre bis < 18 Jahre
- NYHA/Ross-Klasse: Klasse I/II, Klasse III/IV
- Region: Amerika, Europa, Asien/Pazifik und andere

- Geschlecht: männlich, weiblich
- COVID-19-Phase: vor der Pandemie, vor und während der Pandemie, während der Pandemie
- Abstammung: kaukasisch, schwarz, asiatisch, unbekannt oder andere
- Vorherige ACEI/ARB-Anwendung: nur ACEI, nur ARB, ACEI und ARB, keine

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$ erweitert. Bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe jeweils mindestens zehn Patienten umfasste; bei stetigen Variablen war dafür die Anzahl der tatsächlich auswertbaren Patienten ausschlaggebend, da keine Imputation fehlender Werte erfolgte. Außerdem erfolgten Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CLCZ696B2319 PANORAMA- HF	ja	ja	abgeschlossen	Teil 1: offene PK/PD-Studie mit 2 Einzeldosen Teil 2: 52 Wochen doppelblinde Behandlungsphase	Sacubitril/Valsartan Enalapril

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Tabelle 4-5 bildet den Studienstatus zum 17. April 2023 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

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.

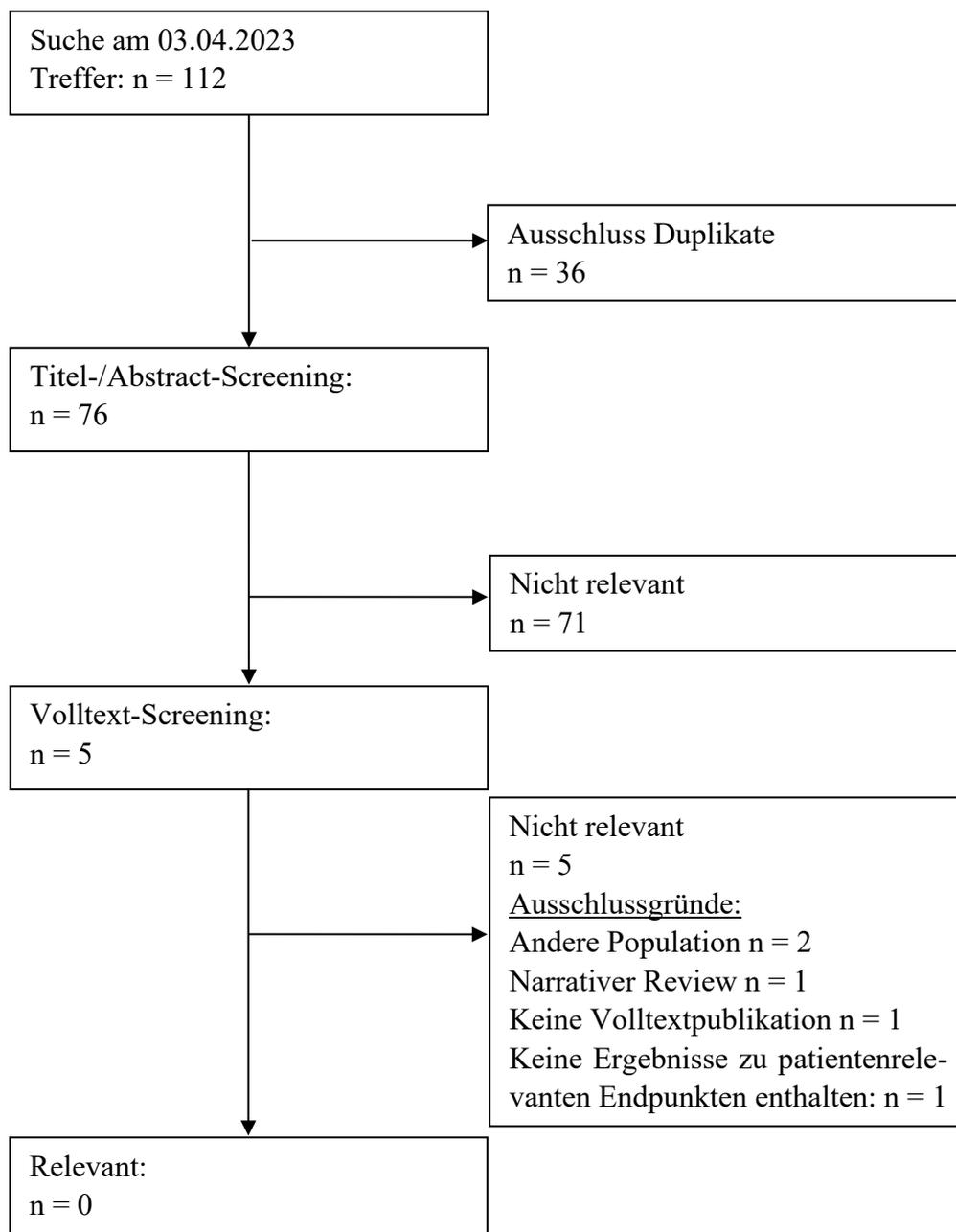


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
CLCZ696 B2319 PANORA- MA-HF	NCT02678312 (15) EudraCT 2015-004207-22 (16) CTRI 2018/09/015752 (17) LBCTR2019040224 (18)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
CTRI: Clinical Trials Registry – India; EudraCT: European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials; LBCTR: Lebanon Clinical Trials Registry; NCT: National Clinical Trial

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Tabelle 4-7 bildet den Stand zum 03. April 2023 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Tabelle 4-8 bildet den Stand zum 17. April 2023 ab.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CLCZ696B2319 PANORAMA-HF	ja	ja	nein	ja (19)	ja (15-18)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PANORAMA-HF	Teil 1: Offen, einarmig, PK/PD-Studie Teil 2: RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert	Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Monat mit Herzinsuffizienz aufgrund von systemischer, linksventrikulärer Dysfunktion	Teil 1: Sacubitril/Valsartan (n = 26) Teil 2: Sacubitril/Valsartan (n = 187) Enalapril (n = 190)	Teil 1 – offene PK/PD-Phase: 2 Einzeldosen zur Bestimmung der Zieldosis in 3 Altersgruppen Teil 2 – doppelblinde Behandlung: 52 Wochen Zusätzlicher Datenschnitt: 19.03.2019 (Interimsanalyse NT-proBNP) Finale Analyse, auf die sich das Dossier bezieht: 52-Wochen-Analyse	Weltweit 11/2016 – 01/2022	Primärer Endpunkt: Global Rank Endpoint; Sekundäre Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen, Krankheitsprogression, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse Weitere Endpunkte: Biomarker, PK/PD-Parameter

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sacubitril/Valsartan	Enalapril
PANORAMA-HF	Sacubitril/Valsartan bid	Enalapril bid
	+	+
	Placebo Enalapril bid	Placebo Sacubitril/Valsartan bid
	+	+
	Nötige Hintergrundmedikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz	Nötige Hintergrundmedikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Sacubitril/Valsartan war in der Studie in drei unterschiedlichen Formulierungen vorhanden: Tabletten, Granula (Mini-Tabletten) oder flüssige Formulierung, falls ein Patient (noch) keine Tabletten schlucken konnte. Enalapril wurde als Tabletten oder in flüssiger Form zur Verfügung gestellt.

Die Dosierung beider Studienmedikationen erfolgte in Abhängigkeit von Alter (Altersgruppe 1: 6 Jahre bis < 18 Jahre, Altersgruppe 2: 1 Jahr bis < 6 Jahre, Altersgruppe 3: 1 Monat bis < 1 Jahr), Gewicht und Vorbehandlung (Zitat Studienprotokoll):

- Sacubitril/Valsartan: Die bestätigte Zieldosis basierend auf den PK/PD-Daten aus Teil 1 war 3,1 mg/kg bid für die Altersgruppen 1 und 2; unter Verwendung von 3,125 mg Granulat, 50 mg Tabletten, 100 mg Tabletten, 200 mg Tabletten oder Flüssigformulierung. Für die Altersgruppe 3 betrug die Zieldosis 2,3 mg/kg bid. Darüber hinaus konnten Patienten der Altersgruppe 3, die während der Studie 1 Jahr alt wurden, auf eine Dosis von 3,1 mg/kg bid hochtitriert werden.
- Enalapril: Die Zieldosis war 0,2 mg/kg bid für die Altersgruppen 1 und 2, unter Verwendung von flüssiger Formulierung, 2,5 mg Tabletten, 5 mg Tabletten, 10 mg Tabletten. Für Altersgruppe 3 betrug die Zieldosis 0,15 mg/kg bid. Darüber hinaus konnten die Patienten der Altersgruppe 3, die während der Studie 1 Jahr alt wurden, auf eine Dosis von 0,2 mg/kg bid hochtitriert werden.

Von der Analyse für das vorliegende Dossier wurden die Patienten der Altersgruppe 3 ausgeschlossen, da sie nicht in das Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan fallen. Somit unterscheiden sich die Studienpopulation der PANORAMA-HF und die für das vorliegende Dossier analysierte Patientenpopulation um n = 9 Patienten im Full Analysis Set (FAS). In der Studie wurden 375 Patienten analysiert, für das Dossier 366 (siehe Anhang 4-E und Tabelle 4-12).

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

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
	LCZ696 (N = 187)	Enalapril (N = 188)	Gesamt (N = 375)
<i>Alter bei Baseline n (%)</i>			
< 1 Jahr	5 (2,7)	4 (2,1)	9 (2,4)
1 Jahr bis < 18 Jahre	182 (97,3)	184 (97,9)	366 (97,6)
Analysepopulation: FAS-Population der Studie PANORAMA-HF (CLCZ696B2319)			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 5.1			

Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
	LCZ696 (N = 182) n (%)	Enalapril (N = 185) n (%)	Gesamt (N = 367) n (%)
<i>Disposition der Patienten (RAN)</i>			
Randomisiert (RAN)	182	185	367
Full Analysis Set (FAS)	182 (100,0)	184 (99,5)	366 (99,7)
Safety Set (SAF)	182 (100,0)	184 (99,5)	366 (99,7)
Doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen	166 (91,2)	161 (87,0)	327 (89,1)
Studienabbruch während der doppelblinden Behandlungsphase	16 (8,8)	24 (13,0)	40 (10,9)
Hauptgrund für den Studienabbruch^a			
Unerwünschtes Ereignis	1 (6,3)	2 (8,3)	3 (7,5)
Todesfälle	7 (43,8)	12 (50,0)	19 (47,5)
Keine Nachbeobachtung möglich	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (5,0)
Technische Probleme	3 (18,8)	3 (12,5)	6 (15,0)
Abbruch durch Eltern/Betreuer	5 (31,3)	5 (20,8)	10 (25,0)
Mindestens eine Dosis Studienmedikation genommen	182 (100,0)	184 (99,5)	366 (99,7)
Abgeschlossene Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase	145 (79,7)	138 (74,6)	283 (77,1)
Dauerhaft abgesetzte Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase	37 (20,3)	46 (24,9)	83 (22,6)
Hauptgrund für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation^b			
Unerwünschtes Ereignis	19 (51,4)	21 (45,7)	40 (48,2)
Todesfälle	3 (8,1)	4 (8,7)	7 (8,4)
Keine Nachbeobachtung möglich	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (1,2)
Entscheidung des Arztes	4 (10,8)	5 (10,9)	9 (10,8)
Technische Probleme	8 (21,6)	7 (15,2)	15 (18,1)
Abbruch durch Eltern/Betreuer	3 (8,1)	8 (17,4)	11 (13,3)

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
Disposition der Patienten (RAN)	LCZ696 (N = 182) n (%)	Enalapril (N = 185) n (%)	Gesamt (N = 367) n (%)
a: Prozentsatz basierend auf der Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben b: Prozentsatz basierend auf der Anzahl der Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; RAN: Randomisierte Patienten; FAS: Full Analysis Set; SAF: Safety Set Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabellen 1.1 und 1.2			

Tabelle 4-14: Demografie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
Demografie (FAS)	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Altersgruppe bei Randomisierung, n (%)			
6 Jahre bis < 18 Jahre	109 (59,9)	111 (60,3)	220 (60,1)
1 Jahr bis < 6 Jahre	73 (40,1)	73 (39,7)	146 (39,9)
Alter bei Randomisierung (Jahre) Teil 2			
N	182	184	366
Mittelwert ± SD	8,2 ± 5,41	8,4 ± 5,66	8,3 ± 5,53
Median	8,0	9,0	8,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	3,0 bis 13	2,0 bis 13	3,0 bis 13
Spanne Minimum bis Maximum	1,1 bis 17	1 bis 18	1 bis 18
Geschlecht, n (%)			
Männlich	88 (48,4)	91 (49,5)	179 (48,9)
Weiblich	94 (51,6)	93 (50,5)	187 (51,1)
Abstammung, n (%)			
Kaukasisch	86 (47,3)	90 (48,9)	176 (48,1)
Schwarz	23 (12,6)	25 (13,6)	48 (13,1)
Asiatisch	55 (30,2)	45 (24,5)	100 (27,3)
Unbekannt oder andere	18 (9,9)	24 (13,0)	42 (11,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Hispanisch oder Latino	24 (13,2)	15 (8,2)	39 (10,7)
Nicht Hispanisch oder Latino	130 (71,4)	124 (67,4)	254 (69,4)
Keine Angabe	22 (12,1)	26 (14,1)	48 (13,1)
Unbekannt	6 (3,3)	19 (10,3)	25 (6,8)

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
	<i>Demografie (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)
Gewicht (kg) bei Randomisierung Teil 2			
N	182	184	366
Mittelwert ± SD	32,9 ± 24,51	33,8 ± 26,15	33,3 ± 25,32
Median	23,5	27,8	25,2
Spanne 1. bis 3. Quartil	12,8 bis 49,5	12,4 bis 46,25	12,8 bis 48,8
Spanne Minimum bis Maximum	7,6 bis 112,8	6,89 bis 163,2	6,89 bis 163,2
Größe (cm) bei Prä-Randomisierung Teil 2			
N	182	183	365
Mittelwert ± SD	123,8 ± 33,23	124,9 ± 34,80	124,3 ± 33,98
Median	124,6	130,0	128,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	92,0 bis 154,8	92,0 bis 155	92,0 bis 154,8
Spanne Minimum bis Maximum	69 bis 190	65 bis 198	65 bis 198
Body Mass Index (kg/m²) bei Randomisierung Teil 2			
N	182	183	365
Mittelwert ± SD	18,3 ± 5,40	18,6 ± 6,01	18,5 ± 5,70
Median	16,4	17,1	16,8
Spanne 1. bis 3. Quartil	14,8 bis 20,4	14,8 bis 19,9	14,8 bis 20,3
Spanne Minimum bis Maximum	10,6 bis 40,7	10,6 bis 44	10,6 bis 44
Kopfumfang (cm) bei Randomisierung Teil 2			
N	54	52	106
Mittelwert ± SD	46,9 ± 3,33	46,4 ± 2,95	46,7 ± 3,14
Median	47,0	46,0	46,5
Spanne 1. bis 3. Quartil	45,5 bis 49	45,0 bis 48	45,0 bis 48,6
Spanne Minimum bis Maximum	34 bis 53	35 bis 53,3	34 bis 53,3
N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; FAS: Full Analysis Set; kg: Kilogramm, SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 2.1			

Tabelle 4-15: Anamnese der Erkrankung und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
<i>Anamnese der Erkrankung und Baseline-Krankheitscharakteristika (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Medikation aufgrund bestehender Herzinsuffizienz (ACEI), n (%)			
Ja	163 (89,6)	167 (90,8)	330 (90,2)
Medikation aufgrund bestehender Herzinsuffizienz (ARB), n (%)			
Ja	6 (3,3)	9 (4,9)	15 (4,1)
Bestehende Herzinsuffizienz in der Anamnese, n (%)			
Ja	182 (100,0)	184 (100,0)	366 (100,0)
Ätiologie der primären Herzinsuffizienz, n (%)			
Ischämisch	8 (4,4)	7 (3,8)	15 (4,1)
Myokarditis	20 (11,0)	28 (15,2)	48 (13,1)
Neuromuskuläre Erkrankung	8 (4,4)	5 (2,7)	13 (3,6)
Erworbene/Chemotherapie	8 (4,4)	5 (2,7)	13 (3,6)
Linksventrikuläre Non-Compaction	19 (10,4)	18 (9,8)	37 (10,1)
Mitochondriale Erkrankung	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,5)
Im Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie	112 (61,5)	119 (64,7)	231 (63,1)
Angeborene Herzfehlbildung	20 (11,0)	27 (14,7)	47 (12,8)
Familiär/genetisch	28 (15,4)	30 (16,3)	58 (15,8)
Angeborene Stoffwechselstörung	3 (1,6)	1 (0,5)	4 (1,1)
Idiopathisch	62 (34,1)	61 (33,2)	123 (33,6)
Sonstige	7 (3,8)	7 (3,8)	14 (3,8)
Zeit seit der Diagnose bis zur Randomisierung^a, n (%)			
0 bis < 3 Monate	25 (13,7)	25 (13,6)	50 (13,7)
3 bis 12 Monate	37 (20,3)	43 (23,4)	80 (21,9)
> 1 Jahr	119 (65,4)	116 (63,0)	235 (64,2)
Fehlender Wert	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Vorherige Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz, n (%)			
Ja	125 (68,7)	123 (66,8)	248 (67,8)
Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund der Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten vor dem Screening, n (%)			
0	52 (28,6)	48 (26,1)	100 (27,3)
1	50 (27,5)	49 (26,6)	99 (27,0)
2	14 (7,7)	17 (9,2)	31 (8,5)
>2	9 (4,9)	9 (4,9)	18 (4,9)
Fehlender Wert	57 (31,3)	61 (33,2)	118 (32,2)

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
<i>Anamnese der Erkrankung und Baseline-Krankheitscharakteristika (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Auf einer Herztransplantationswarteliste, n (%)			
Nein	174 (95,6)	179 (97,3)	353 (96,4)
Ja, UNOS-Status 1B, 2 oder gleichwertig	8 (4,4)	5 (2,7)	13 (3,6)
Diastolischer Blutdruck (mmHg) bei Randomisierung Teil 2			
N	180	183	363
Mittelwert ± SD	60,6 ± 10,60	60,5 ± 10,40	60,5 ± 10,48
Median	60,0	60,0	60,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	54,0 bis 68	54,0 bis 67	54,0 bis 67
Spanne Minimum bis Maximum	35 bis 98	36 bis 100	35 bis 100
Systolischer Blutdruck (mmHg) bei Randomisierung Teil 2			
N	182	184	366
Mittelwert ± SD	100,7 ± 13,37	100,6 ± 12,32	100,6 ± 12,83
Median	98,0	100,0	99,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	90,0 bis 109	92,0 bis 108	92,0 bis 109
Spanne Minimum bis Maximum	74 bis 145	74 bis 144	74 bis 145
Herzfrequenz (BPM) bei Randomisierung Teil 2			
N	182	184	366
Mittelwert ± SD	93,2 ± 20,84	94,9 ± 21,94	94,1 ± 21,39
Median	91,0	94,0	92,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	79,0 bis 104	79,0 bis 109	79,0 bis 107
Spanne Minimum bis Maximum	51 bis 158	44 bis 164	44 bis 164
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) Kategorie Teil 2, n (%)			
35 bis < 40	63 (34,6)	53 (28,8)	116 (31,7)
< 35	91 (50,0)	104 (56,5)	195 (53,3)
≥ 40	27 (14,8)	26 (14,1)	53 (14,5)
Fehlender Wert	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) Teil 2			
N	181	183	364
Mittelwert ± SD	32,7 ± 7,46	31,5 ± 7,90	32,1 ± 7,70
Median	34,7	33,0	34,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	28,0 bis 38	26,0 bis 37	27,0 bis 38
Spanne Minimum bis Maximum	9,4 bis 49	6,5 bis 48,5	6,5 bis 49

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
<i>Anamnese der Erkrankung und Baseline-Krankheitscharakteristika (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Linksventrikuläre Verkürzungsfraction (%) Kategorie Teil 2, n (%)			
< 20	94 (51,6)	93 (50,5)	187 (51,1)
≥ 20	22 (12,1)	25 (13,6)	47 (12,8)
Fehlender Wert	66 (36,3)	66 (35,9)	132 (36,1)
Linksventrikuläre Verkürzungsfraction (%) Teil 2			
N	116	118	234
Mittelwert ± SD	16,2 ± 3,96	16,2 ± 4,38	16,2 ± 4,17
Median	16,5	16,0	16,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	13,0 bis 19	13,0 bis 19	13,0 bis 19
Spanne Minimum bis Maximum	5,4 bis 24,2	4,12 bis 27,1	4,12 bis 27,1
NYHA/ROSS-Klasse bei Baseline, n (%)			
Klasse I	24 (13,2)	34 (18,5)	58 (15,8)
Klasse II	132 (72,5)	121 (65,8)	253 (69,1)
Klasse III	26 (14,3)	27 (14,7)	53 (14,5)
Klasse IV	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (0,5)
NYHA-Klasse bei Randomisierung, n (%)			
Klasse I	13 (7,1)	11 (6,0)	24 (6,6)
Klasse II	78 (42,9)	81 (44,0)	159 (43,4)
Klasse III	18 (9,9)	18 (9,8)	36 (9,8)
Klasse IV	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Fehlender Wert	73 (40,1)	73 (39,7)	146 (39,9)
ROSS-Klasse bei Randomisierung, n (%)			
Klasse I	11 (6,0)	23 (12,5)	34 (9,3)
Klasse II	54 (29,7)	40 (21,7)	94 (25,7)
Klasse III	8 (4,4)	9 (4,9)	17 (4,6)
Klasse IV	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Fehlender Wert	109 (59,9)	111 (60,3)	220 (60,1)
NYHA/ROSS-Klassengruppe Stratum bei Randomisierung, n (%)			
Klasse I/II	157 (86,3)	157 (85,3)	314 (85,8)
Klasse III/IV	25 (13,7)	27 (14,7)	52 (14,2)
a: Zeit von Diagnose bis Randomisierungsdatum = Datum der Randomisierung – Datum der Diagnose + 1			
N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker (angiotensin receptor blocker); FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 2.2			

Tabelle 4-16: Dauer der Studienbeteiligung und Behandlungsexposition während der Doppelblindphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Dauer der Studienbeteiligung und Behandlungsexposition während der Doppelblindphase (FAS)			
Dauer der Studienbeteiligung [Tage]^a			
N	182	184	366
Mittelwert ± SD	365,2 ± 60,04	350,7 ± 79,42	357,9 ± 70,73
Median	367,0	365,0	366,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	365,0 bis 382	362,0 bis 379	363,0 bis 379
Spanne Minimum bis Maximum	47 bis 497	17 bis 516	17 bis 516
Dauer der Behandlungsexposition [Tage]^b			
N	182	184	366
Mittelwert ± SD	347,4 ± 103,18	327,3 ± 120,32	337,3 ± 112,42
Median	365,0	364,0	365,0
Spanne 1. bis 3. Quartil	357,0 bis 378	329,5 bis 376,5	353,0 bis 378
Spanne Minimum bis Maximum	4 bis 642	7 bis 686	4 bis 686
a: Dauer der Studienbeteiligung = Studienende – Datum der Randomisierung + 1			
b: Dauer der Behandlungsexposition = Behandlungsende – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1			
N: Anzahl der Patienten gesamt; FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 3.1			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

In die doppelblinde Behandlungsphase der PANORAMA-HF-Studie wurden 367 Patienten eingeschlossen, 182 wurden in die Behandlungsgruppe mit Sacubitril/Valsartan und 185 in die Behandlungsgruppe mit Enalapril randomisiert. Ein Patient in der Enalapril-Gruppe erhielt keine Studienmedikation und wurde deshalb von den Analysen ausgeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 8,3 Jahre alt (Spannweite: 1 – 18 Jahre). Patienten im Alter von unter 1 Jahr

wurden aufgrund der Zulassung von Sacubitril/Valsartan von der Analyse für das Dossier ausgeschlossen. Jungen und Mädchen waren etwa zu gleichen Teilen an der Studie beteiligt. Der BMI der Studienteilnehmer betrug durchschnittlich 18,5 kg/m². Über 64 % der Patienten litten seit über einem Jahr an HI, die meisten waren mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt (90,2 %). Der Großteil der Patienten wurde bei Randomisierung in die NYHA/Ross-Klassen I und II eingeordnet (ca. 86 %), 13 (3,6 %) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung mit UNOS-Status 1B, 2 oder gleichwertig auf einer Herztransplantationsliste.

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über 52 Wochen (durchschnittliche Dauer der Exposition: 365 Tage).

Der CSR der im Studienprotokoll *a priori* geplanten NT-proBNP-Biomarker-Interimsanalyse nach Einschluss der ersten 100 Patienten liegt dieser Nutzenbewertung in Modul 5 bei. Eine weitere *a priori* geplante Interimsanalyse des primären Endpunkts konnte nicht durchgeführt werden, da die erforderliche Patientenzahl (36 Patienten pro Altersgruppe) nicht erreicht wurde (19). Die Analyse, auf die sich das Dossier bezieht, ist die finale Datenanalyse nach 52 Wochen.

Die Ergebnisse der PANORAMA-HF-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: An der Studie waren sieben Zentren aus Deutschland beteiligt. Für die medikamentöse Therapie deutscher Patienten existierte eine spezielle lokale pädiatrische Leitlinie (2). Die darin empfohlenen Behandlungsalgorithmen orientieren sich an der Behandlung erwachsener HI-Patienten und wurden inklusive der empfohlenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in der PANORAMA-HF umgesetzt. Die Behandlung in der Studie weicht somit nicht von den Empfehlungen der deutschen Leitlinie ab.

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 4-17: 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			
PANORAMA-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der PANORAMA-HF-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Behandler vollständig verblindet durchgeführt. Zudem gab es weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Schwere Krankheitsprogression	Hospitalisierungen/HI-Verschlechterung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGI-C, PGI-S, PedsQL)	Nebenwirkungen
PANORAMA-HF	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Mortalität (Todesfälle) – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Todesfälle)“

Studie	Operationalisierung
PANORA MA-HF	<p>Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Ein Todesfall ist dann als kardiovaskulärer Todesfall definiert, wenn auf der entsprechenden CRF-Seite als primäre Todesursache „kardiovaskulär“ angekreuzt wurde.</p> <p>Gesamtmortalität: Im Dossier wird die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bzw. das Risiko für dieses Ereignis dargestellt. Berichtet werden die Anteile der Patienten mit Ereignis aus einer Kaplan-Meier-Schätzung. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgt über das Hazard Ratio aus einer Cox-Regression.</p> <p>Kardiovaskuläre Mortalität: Im Dossier wird die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (adjudiziert und vom Prüfarzt berichtet) bzw. das Risiko für dieses Ereignis dargestellt. Berichtet werden die Anteile der Patienten mit Ereignis aus einer Kaplan-Meier-Schätzung. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgt über das Hazard Ratio aus einer Cox-Regression.</p>

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität (Todesfälle)“ 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
PANORAMA-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

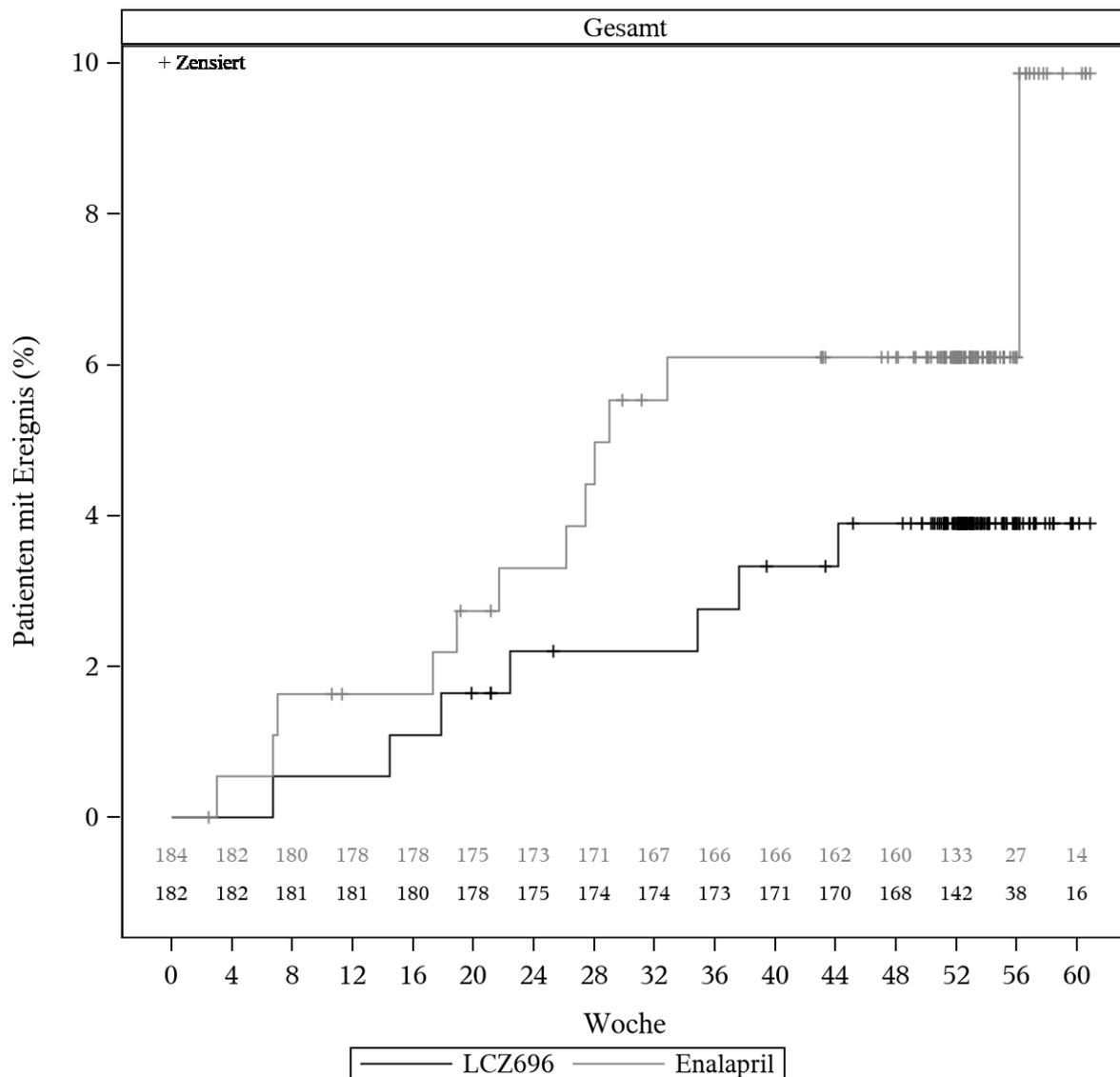
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

Gesamtmortalität: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – Gesamtmortalität: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Gesamtmortalität (FAS)				
Gesamtmortalität				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (3,8)	12 (6,5)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	3,9 [1,1; 6,7]	9,9 [1,9; 17,8]	0,56 [0,22; 1,43] 0,225	0,221
FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt)				
Analysemethode: HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: $\text{Log (Hazard Ratio)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 6.1				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – Gesamtmortalität (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 6.1.1

Das Risiko zu versterben war in der PANORAMA-HF-Studie unter Sacubitril/Valsartan im Gegensatz zu Enalapril um 44 % reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

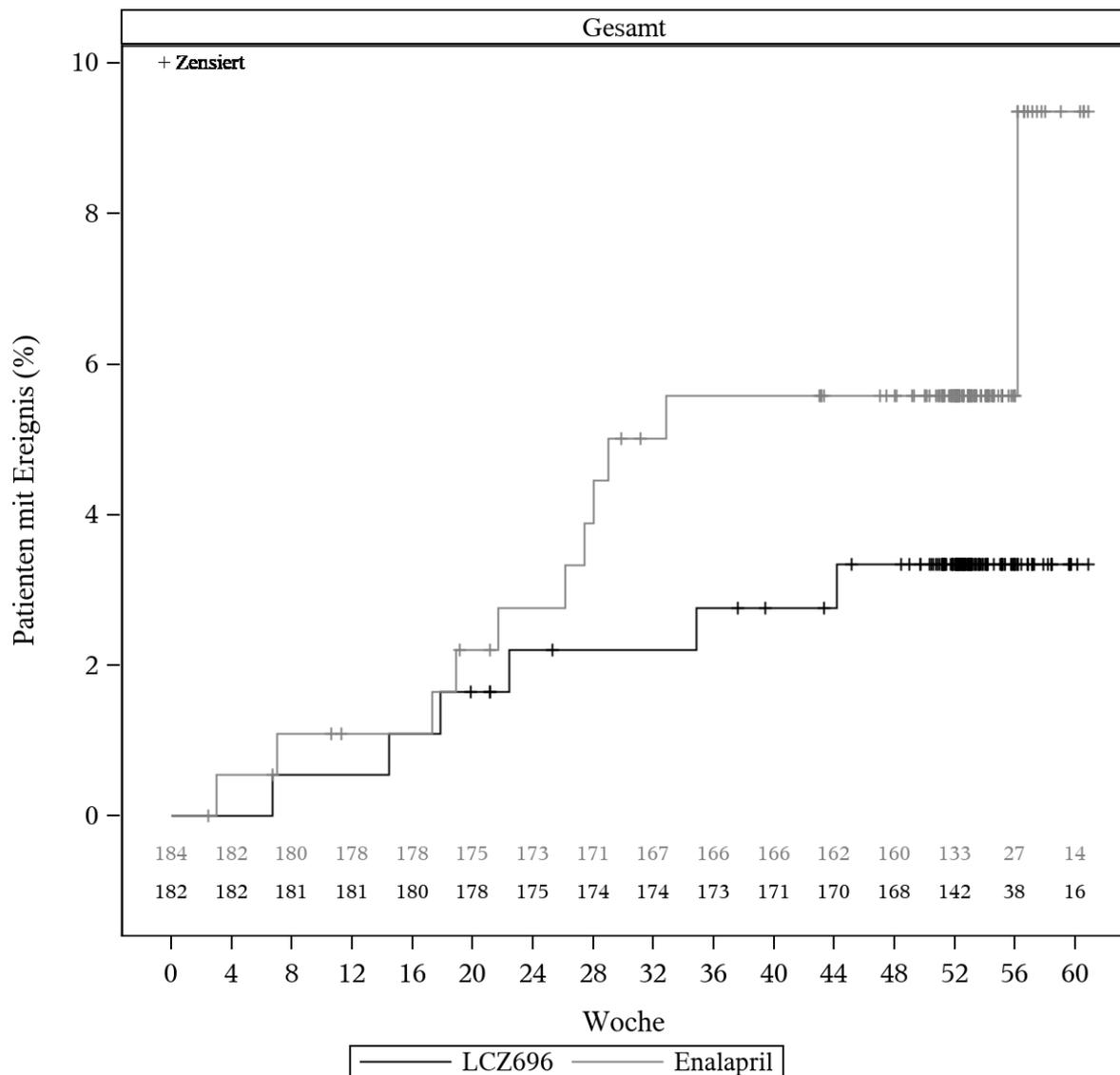
Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

Kardiovaskuläre Mortalität: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – kardiovaskuläre Mortalität: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

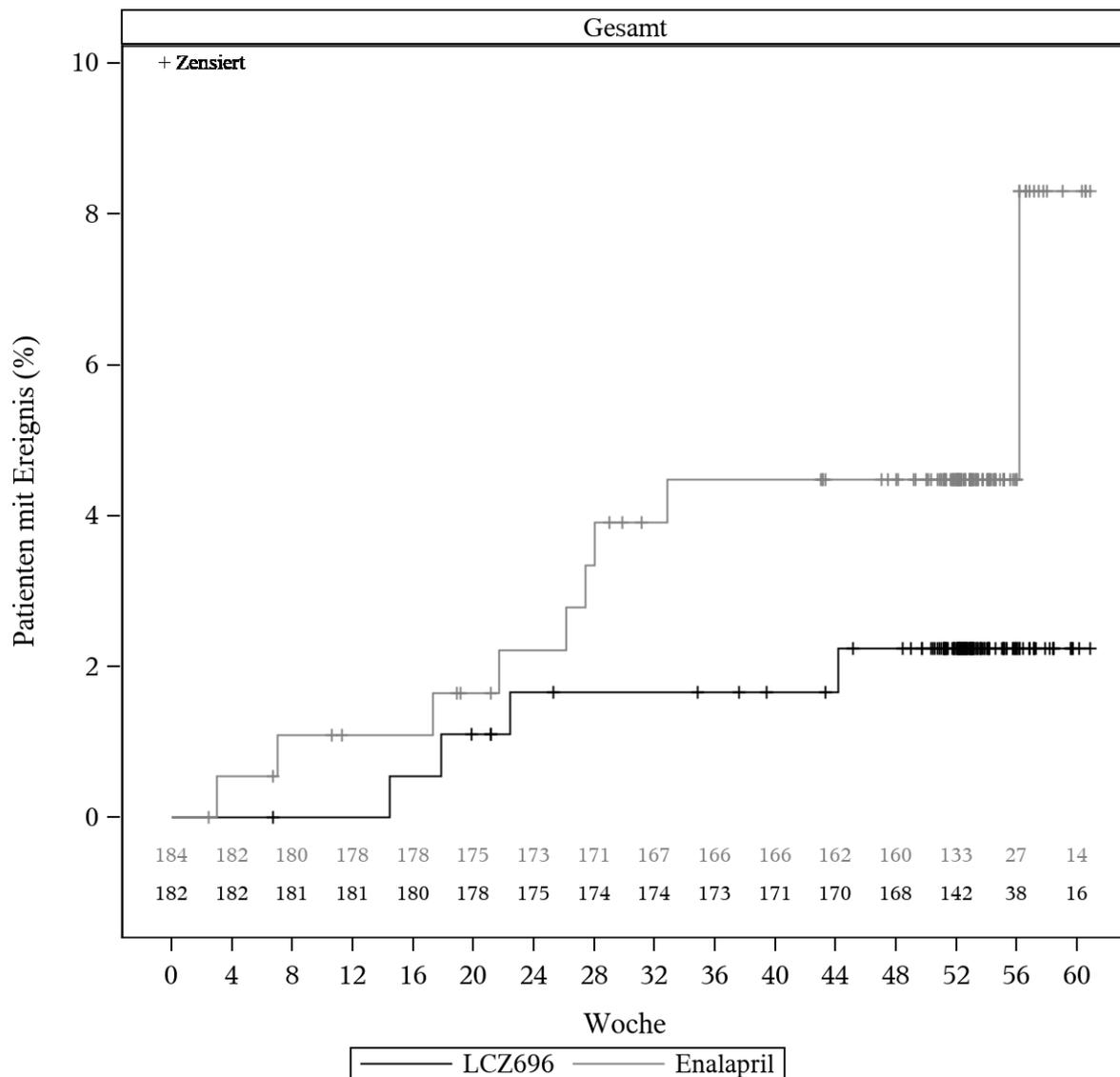
PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Kardiovaskuläre Mortalität (FAS)				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,3)	11 (6,0)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	3,3 [0,7; 6,0]	9,4 [1,4; 17,3]	0,52 [0,19; 1,42] 0,202	0,198
Kardiovaskuläre Mortalität (berichtet durch den Prüfarzt)				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (2,2)	9 (4,9)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	2,2 [0,1; 4,4]	8,3 [0,4; 16,2]	0,42 [0,13; 1,37] 0,149	0,144
FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt)				
Analysemethode:				
HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: $\text{Log (Hazard Ratio)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 7.1				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – kardiovaskuläre Mortalität (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 7.1.1



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle) – kardiovaskuläre Mortalität (berichtet durch den Prüfarzt): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 7.1.2

Das Risiko aufgrund einer kardiovaskulären Ursache zu versterben war in der PANORAMA-HF-Studie unter Sacubitril/Valsartan im Gegensatz zu Enalapril um 48 % (adjudizierte Ereignisse) bzw. 58 % (durch den Prüfarzt berichtete Ereignisse) reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.2 Schwere Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere Krankheitsprogression“

Studie	Operationalisierung
PANORAMA-HF	<p>Als schwere Krankheitsprogression wurde gewertet, wenn ein Patient mit UNOS-Status 1A für eine Herztransplantation gelistet wurde oder ein äquivalenter Zustand des Patienten vorlag oder wenn der Bedarf einer VAD / ECMO / mechanischen Beatmung / intra-aortalen Ballonpumpe zur Lebenserhaltung bestand.</p> <p>Die auf der CRF-Seite „Heart Transplant Listing Adjudication“ aufgezeichneten adjudizierten Ereignisse werden zusammen mit dem adjudizierten Datum des Ereignisses für diese Analyse verwendet, wenn es während der doppelblinden Behandlungsepoche eingetreten ist.</p> <p>Die auf der CRF-Seite „Adjudication of Circulatory or Respiratory Mechanical Assistance“ (Adjudikation von Kreislauf- oder Beatmungsunterstützung) aufgezeichneten adjudizierten Ereignisse werden zusammen mit dem adjudizierten Datum des Ereignisses für diese Analyse verwendet, wenn es während der doppelblinden Behandlungsepoche eingetreten ist.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse jeweils wie folgt dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Zeit bis zum ersten Ereignis bzw. das Risiko für ein Ereignis. Berichtet werden die Anteile der Patienten mit Ereignis bis Studienende aus einer Kaplan-Meier-Schätzung. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgt über das Hazard Ratio aus einer Cox-Regression.

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression“ 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
PANORAMA-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

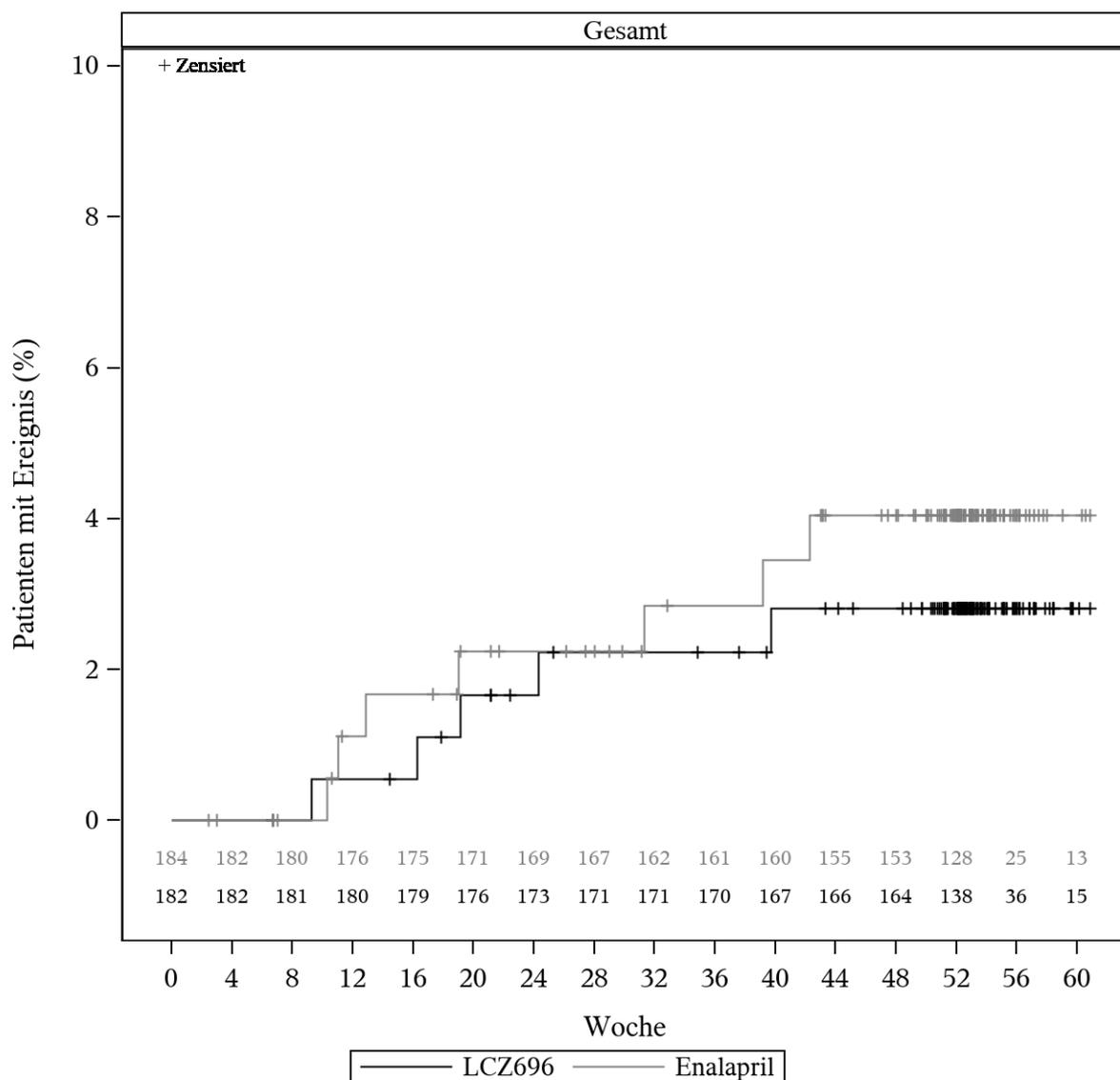
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
UNOS-Status 1A zur Herztransplantation oder äquivalenter Zustand (adjudiziert) (FAS)				
Zeit bis zur ersten Listung UNOS-Status 1A zur Herztransplantation oder äquivalenter Zustand (adjudiziert)				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,7)	7 (3,8)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	2,8 [0,4; 5,3]	4,1 [1,1; 7,0]	0,70 [0,22; 2,20] 0,541	0,532
FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt), UNOS: United Network for Organ Sharing				
Analysemethode: HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: $\text{Log (Hazard Ratio)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 8.1				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 8.1

Das Risiko, mit UNOS-Status 1A auf eine Warteliste für eine Herztransplantation zu kommen oder einen äquivalenten Krankheitszustand zu erreichen, war in der PANORAMA-HF-Studie unter Sacubitril/Valsartan im Gegensatz zu Enalapril um 30 % reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

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.

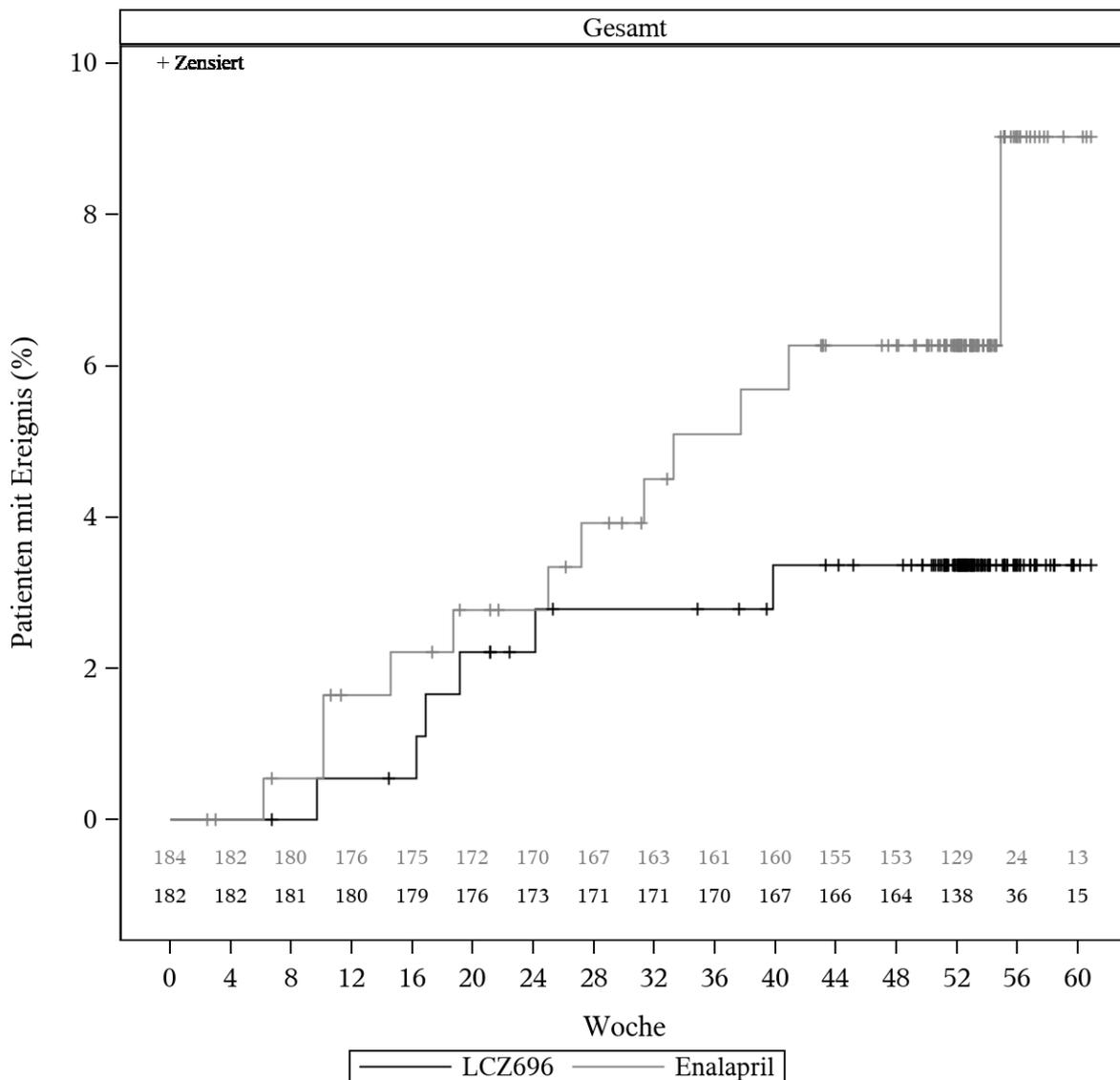
Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
<i>VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich (adjudiziert) (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Zeit bis zur ersten erforderlichen VAD / ECMO / mechanischen Beatmung / intra-aortalen Ballonpumpe zur Lebenserhaltung (adjudiziert)				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (3,3)	12 (6,5)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	3,4 [0,7; 6,0]	9,0 [2,7; 15,4]	0,48 [0,18; 1,29]	0,134 0,147
ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt), VAD: Ventricular Assisst Device				
Analysemethode: HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: Log (Hazard Ratio) = Behandlung + Altersgruppe + NYHA/Ross Klasse				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 9.1				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression – VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 9.1

Das Risiko, dass eine VAD / ECMO / mechanischen Beatmung / intra-aortalen Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich wird, war in der PANORAMA-HF-Studie unter Sacubitril/Valsartan im Gegensatz zu Enalapril um 52 % reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.3 Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI“

Studie	Operationalisierung
PANORAMA-HF	<p>Der Endpunkt Gesamthospitalisierung (Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache) wurde in der Studie durch den Prüfarzt auf der CRF-Seite Hospitalization/ Rehospitalization erhoben.</p> <p>Der Endpunkt HI-Hospitalisierung (Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI) wurde als Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI gesamt und deren beiden Subkategorien Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation und Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation operationalisiert:</p> <p>HI-Hospitalisierungsereignisse mit Aufenthalt auf der Intensivstation werden anhand der CRF-Seite „Klinische Verschlechterung des Endpunkts Herzinsuffizienz (Adjudikation)“ zusammen mit dem Datum des Ereignisses und der Ereignisunterkategorie identifiziert. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz wird als „HI-Hospitalisierung mit Aufenthalt auf der Intensivstation“ gezählt, wenn sie in die Unterkategorie 2-B („Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit Aufenthalt auf der Intensivstation“) fällt.</p> <p>HI-Hospitalisierungsereignisse ohne Aufenthalt auf der Intensivstation werden anhand der CRF-Seite „Klinische Verschlechterung des Endpunkts Herzinsuffizienz (Adjudikation)“ zusammen mit dem Datum des Ereignisses und der Ereignisunterkategorie identifiziert. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz wird als „HI-Hospitalisierung ohne Aufenthalt auf der Intensivstation“ gezählt, wenn sie in die Unterkategorie 2-C („Verschlechterung der Herzinsuffizienz ohne Aufenthalt auf der Intensivstation“) fällt.</p>

Zusätzlich wurden Ereignisse, die zu einer **Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung** führten, analysiert:

Ereignisse, die zu einer Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung führen, werden auf der CRF-Seite „Klinische Verschlechterung der Herzinsuffizienz als Endpunkt (Adjudikation)“ zusammen mit dem Datum des Ereignisses und der Unterkategorie des Ereignisses angegeben. Eine Verschlechterung der HI wird als „HI ohne Hospitalisierung“ gezählt, wenn sie in die Unterkategorie 2-D („Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung“) fällt.

Im Dossier werden die Ergebnisse jeweils wie folgt dargestellt:

- Die **jährliche Rate** der Ereignisse wird basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell analysiert. Die Zeit, die ein Patient in der Studie war (logarithmierte Zeit in Jahren), wird als Offset-Variable modelliert, um die patientenindividuelle Studiendauer zu berücksichtigen. Der Vergleich der Behandlungsarme erfolgt über das Rate Ratio.
- Die **Zeit bis zum ersten Ereignis** bzw. das Risiko für ein Ereignis. Berichtet werden die Anteile der Patienten mit Ereignis bis Studienende aus einer Kaplan-Meier-Schätzung. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgt über das Hazard Ratio aus einer Cox-Regression.

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI“ 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
PANORAMA-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache: jährliche Ereignisrate

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: jährliche Ereignisrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (FAS)	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache			
N'	182	184	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	64	59	
Anzahl der Ereignisse	129	110	
Jährliche Ereignisrate [95 %-KI]	0,71 [0,53; 0,93]	0,62 [0,46; 0,82]	1,15 [0,77; 1,71] 0,504
FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten			
Analysemethode:			
Jährliche Ereignisrate und Rate Ratio aus negativer Binomialregression: $\text{Log}(\text{Ereignisse}) = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 10.1			

Hinsichtlich der jährlichen Ereignisrate der Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache zeigt die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

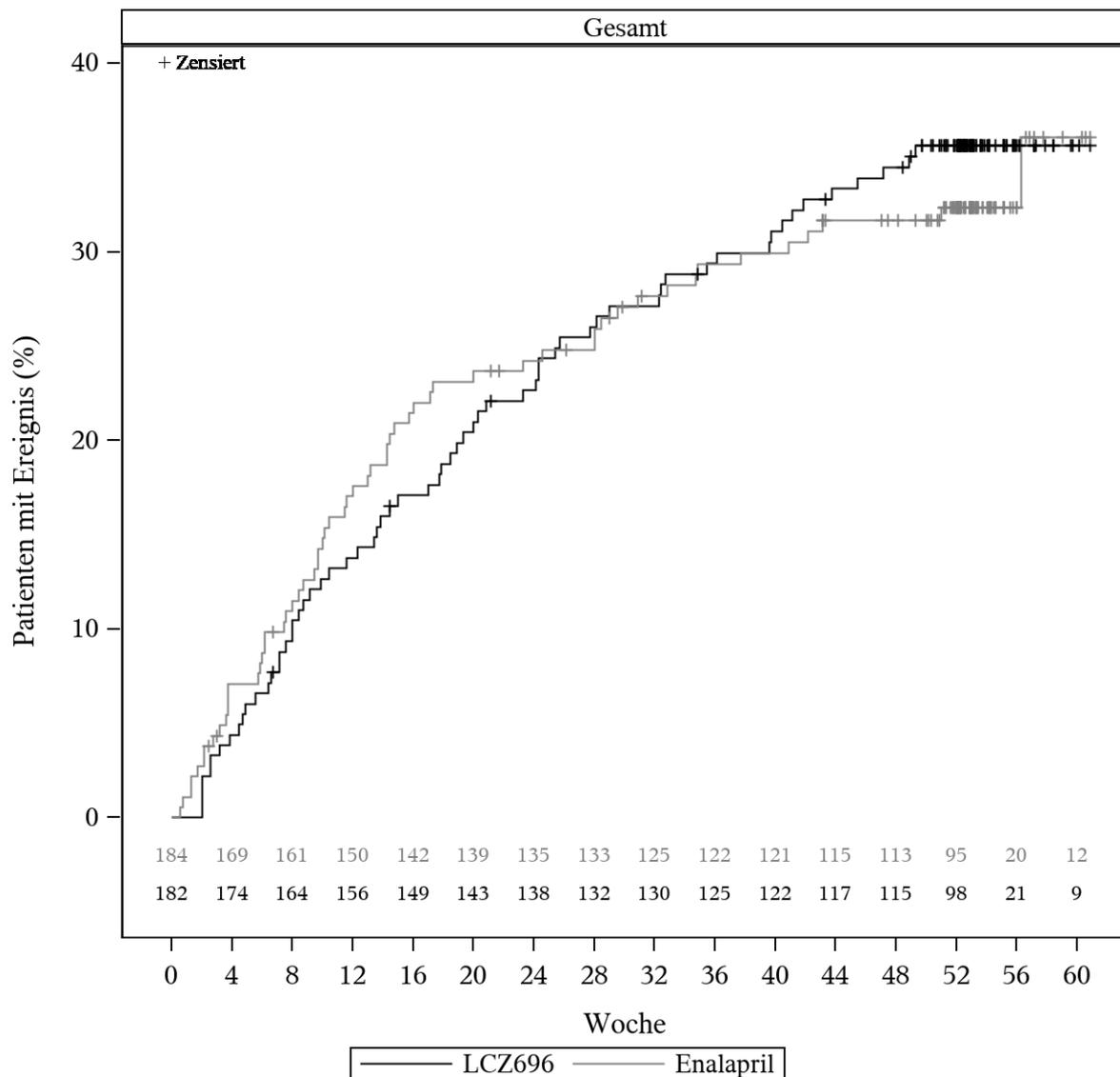
Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (FAS)				
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (35,2)	59 (32,1)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	35,6 [28,6; 42,7]	36,1 [26,4; 45,8]	1,09 [0,76; 1,55] 0,636	0,738
FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt)				
Analysemethode: HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: $\text{Log (Hazard Ratio)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 11.1				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 11.1

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache zeigt die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI: jährliche Ereignisrate

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI: jährliche Ereignisrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI gesamt			
N'	182	184	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	27	25	
Anzahl der Ereignisse	40	39	
Jährliche Ereignisrate [95 %-KI]	0,20 [0,13; 0,32]	0,21 [0,13; 0,34]	0,95 [0,49; 1,83] 0,881
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation			
N'	182	184	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	20	16	
Anzahl der Ereignisse	28	21	
Jährliche Ereignisrate [95 %-KI]	0,14 [0,09; 0,24]	0,12 [0,07; 0,20]	1,23 [0,58; 2,61] 0,585
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation			
N'	182	184	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	12	12	
Anzahl der Ereignisse	12	18	
Jährliche Ereignisrate [95 %-KI]	0,06 [0,03; 0,12]	0,09 [0,05; 0,17]	0,65 [0,25; 1,67] 0,366

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI (FAS)	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<p>FAS: Full Analysis Set, HI: Herzinsuffizienz, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten</p> <p>Analysemethode: Jährliche Ereignisrate und Rate Ratio aus negativer Binomialregression: $\text{Log (Ereignisse)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 12.1</p>			

Hinsichtlich der jährlichen Ereignisrate der Hospitalisierungen aufgrund Verschlechterung der HI gesamt sowie der Hospitalisierungen aufgrund Verschlechterung der HI mit bzw. ohne Aufenthalt auf der Intensivstation zeigt die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI (FAS)				
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI gesamt				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (14,8)	25 (13,6)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	15,1 [9,8; 20,3]	13,9 [8,8; 18,9]	1,10 [0,64; 1,89] 0,741	0,807
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (11,0)	16 (8,7)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	11,2 [6,6; 15,8]	9,0 [4,8; 13,2]	1,28 [0,66; 2,47] 0,466	0,508
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (6,6)	12 (6,5)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	6,7 [3,0; 10,4]	6,8 [3,1; 10,5]	0,99 [0,45; 2,21] 0,989	0,964
FAS: Full Analysis Set, HI: Herzinsuffizienz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt)				
Analysemethode:				
HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: $\text{Log (Hazard Ratio)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 13.1				

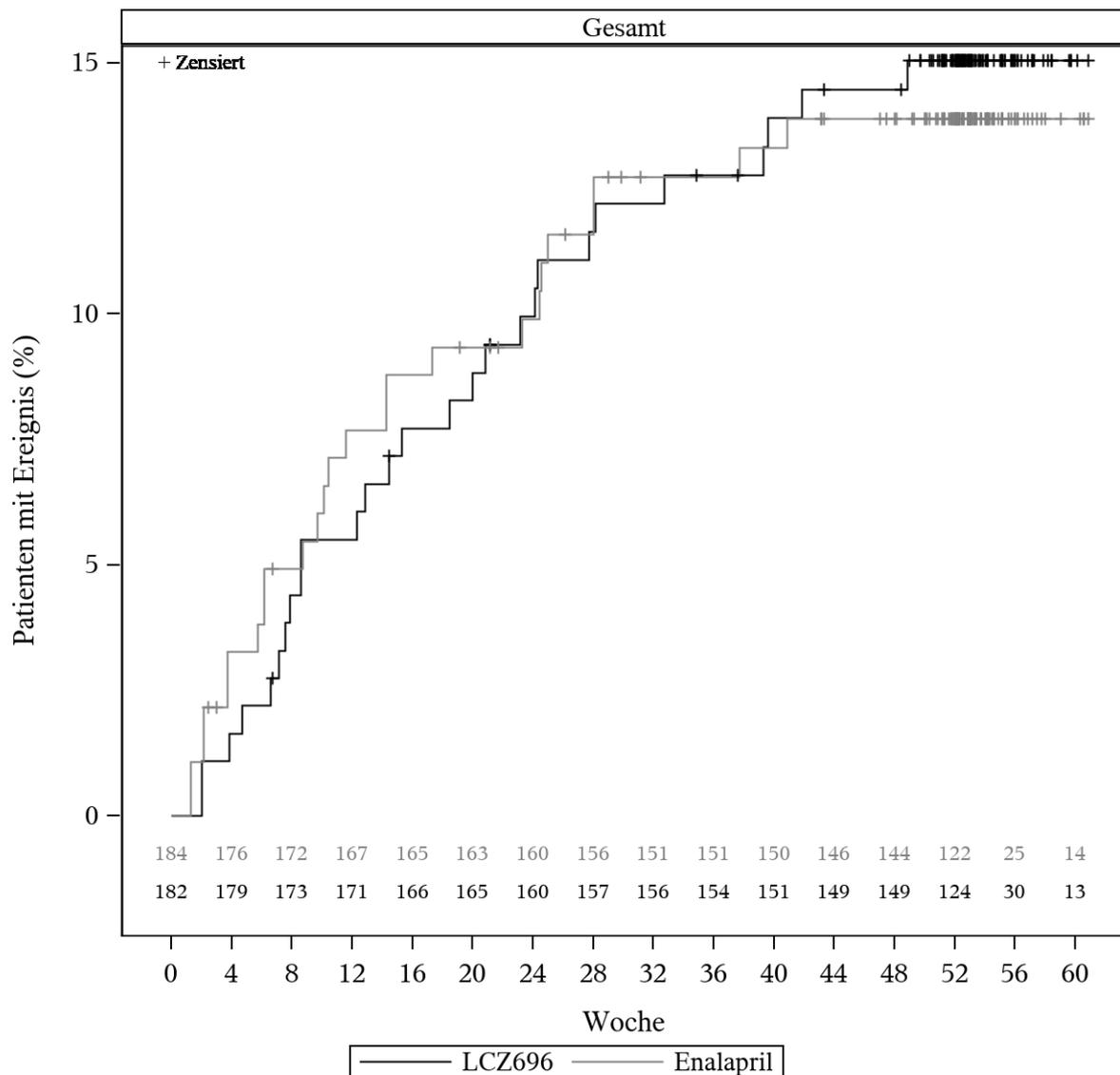


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI gesamt: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 13.1.1

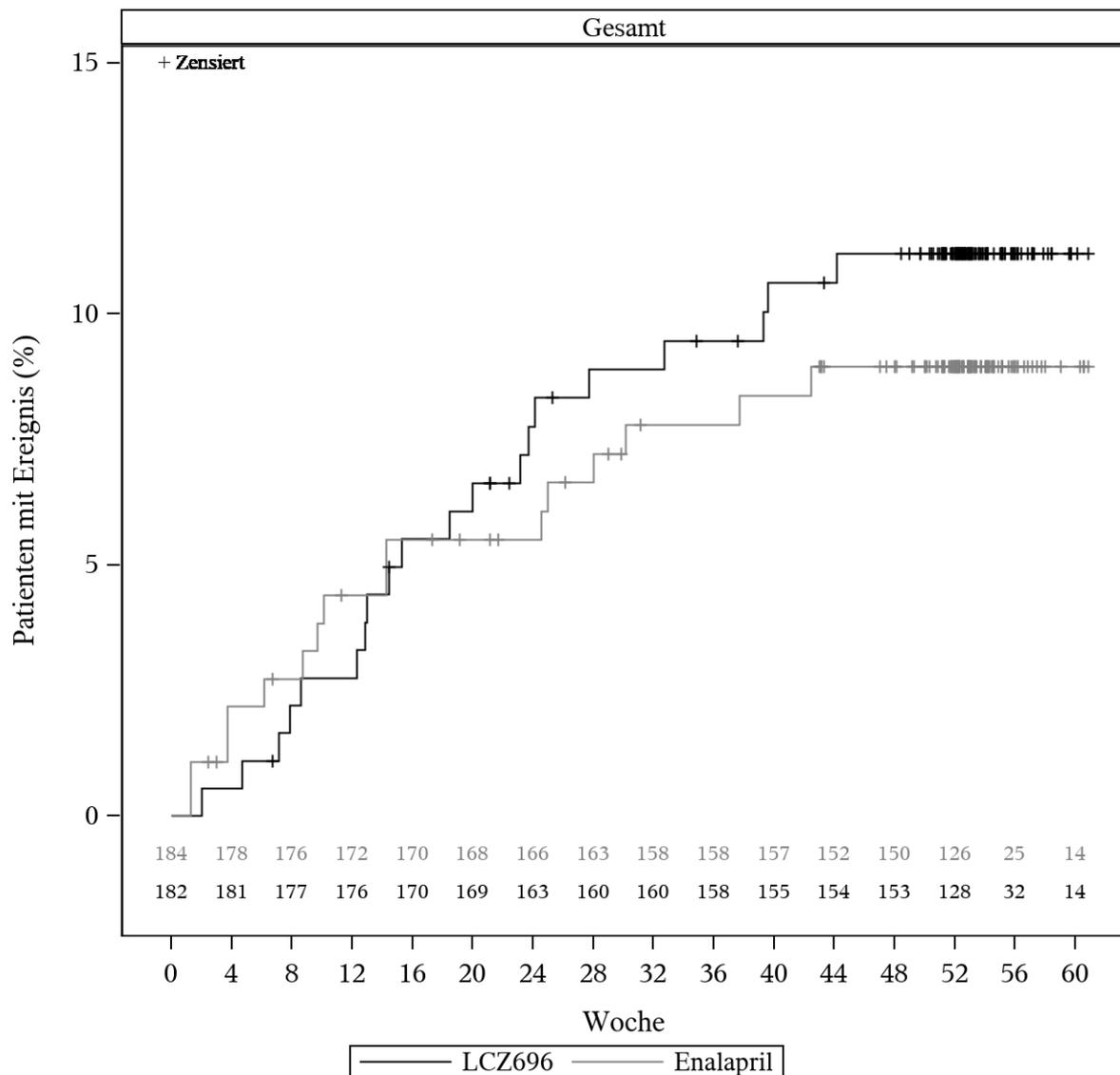
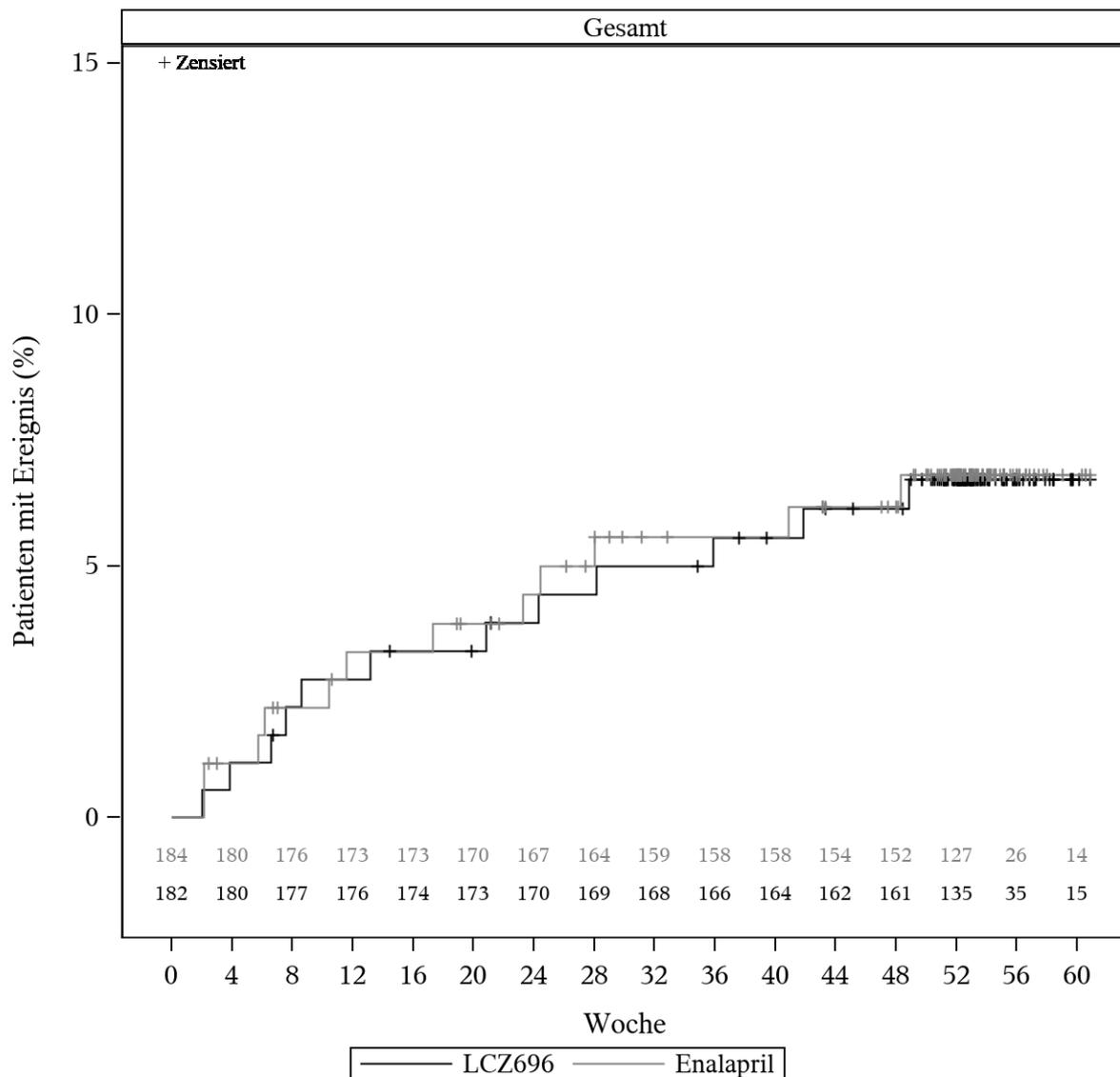


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 13.1.2



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 13.1.3

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI gesamt sowie der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit bzw. ohne Aufenthalt auf der Intensivstation zeigt die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: jährliche Ereignisrate

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: jährliche Ereignisrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung			
N'	182	184	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	5	3	
Anzahl der Ereignisse	6	3	
Jährliche Ereignisrate [95 %-KI]	0,02 [<0,01; 0,07]	0,01 [<0,01; 0,05]	1,99 [0,43; 9,20] 0,379
FAS: Full Analysis Set, HI: Herzinsuffizienz, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten			
Analysemethode: Jährliche Ereignisrate und Rate Ratio aus negativer Binomialregression: $\text{Log}(\text{Ereignisse}) = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 12.1			

Hinsichtlich der jährlichen Ereignisrate der Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung zeigt die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

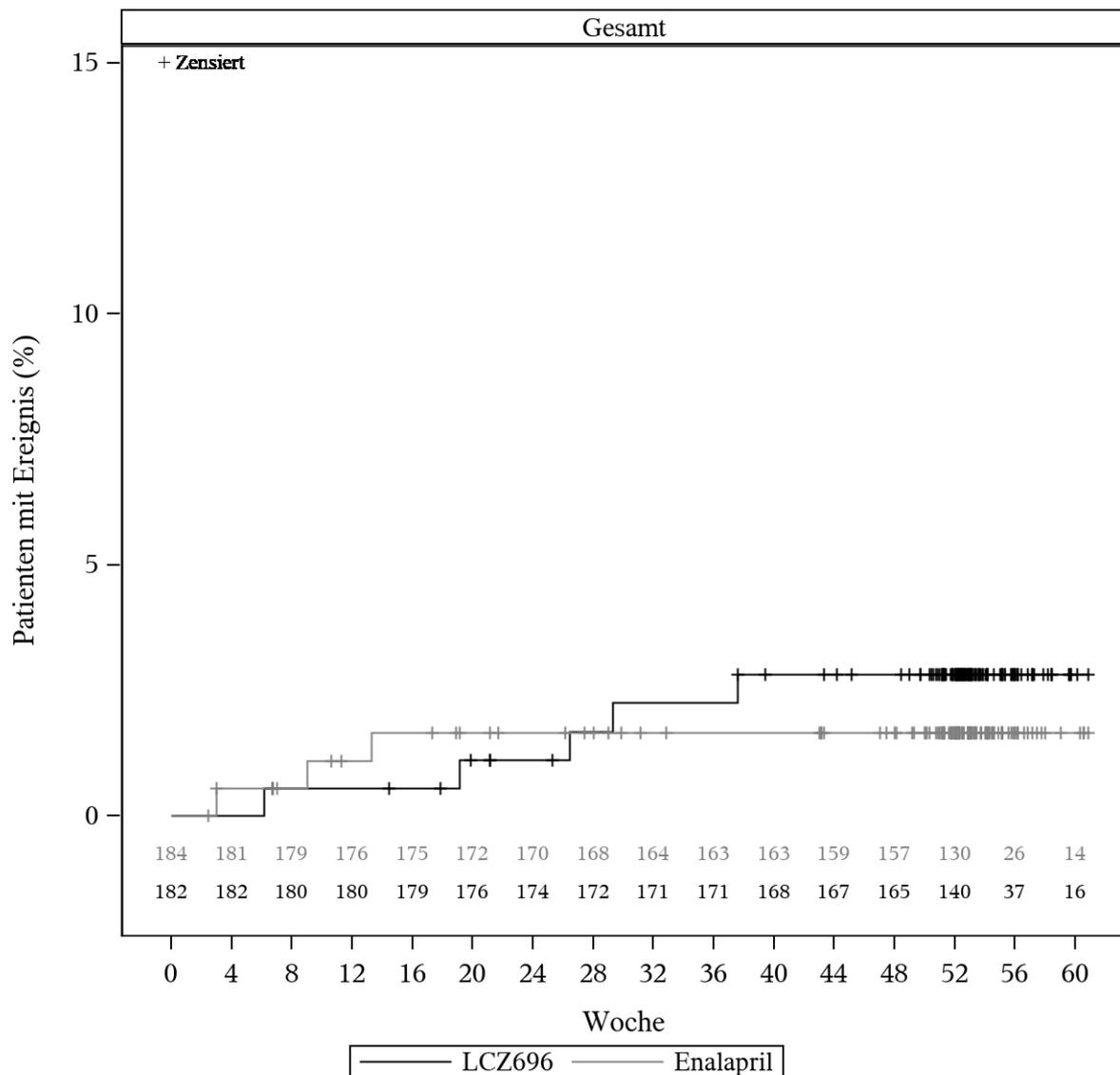
Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
<i>Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95 %-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (2,7)	3 (1,6)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95 %-KI]	2,8 [0,4; 5,3]	1,7 [0,0; 3,5]	1,65 [0,39; 6,90] 0,494	0,498
FAS: Full Analysis Set, HI: Herzinsuffizienz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt)				
Analysemethode: HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: Log (Hazard Ratio) = Behandlung + Altersgruppe + NYHA/Ross Klasse				
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 13.1				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 13.1.4

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung zeigt die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
PANORAMA-HF	<p>Die Auswirkung der Studienbehandlung auf die Herzinsuffizienz-bedingten Symptome der Patienten wurde mit dem PGI-S und dem PGI-C erfasst. Diese Fragebögen sind von den Patienten selbst bzw. ggf. von den Eltern auszufüllen und erheben den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten in Bezug auf die Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von sieben Tagen. Dabei wird die Schwere der folgenden Symptome für Herzschwäche abgefragt: Außer Atem sein beim Sport, beim Gehen von ein paar Schritten oder beim Ausruhen; nachts aufwachen mit Atemschwierigkeiten; außer Atem sein, wenn man sich flach hinlegt; öfter ausruhen müssen als Freunde; Füße, Beine oder Arme schwellen an; beim Essen außer Atem geraten; Bauchschmerzen oder Erbrechen, ohne dass davon ausgegangen werden kann, dass dies auf eine Infektion oder verdorbene Lebensmittel zurückzuführen ist.</p> <p>Zur Erfassung der aktuellen Symptomschwere über die letzten sieben Tage (PGI-S) werden je nach Alter des Patienten die Fragen entsprechend gestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von sieben bis unter 18 Jahren bzw. ausfüllende Eltern für Patienten unter fünf Jahren: Wie würdest du / würden Sie die Schwere deiner Symptome / der Symptome Ihres Kindes für Herzschwäche in den vergangenen sieben Tage beschreiben (keine, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer)? • Patienten im Alter von fünf bis unter sieben Jahren: Zeig bitte auf das Gesicht, das am besten zeigt, wie deine Herzprobleme in den vergangenen sieben Tagen waren (gut, weder gut noch schlecht, schlecht)? <p>Entsprechend wird am Studienende die Veränderung der Schwere der Herzinsuffizienz-Symptome mit dem PGI-C erhoben. Die Fragen beziehen sich ebenso wie beim PGI-S auf die oben genannten Symptome für Herzschwäche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von sieben bis unter 18 Jahren bzw. ausfüllende Eltern für Patienten unter fünf Jahren: Wie würdest du / würden Sie die Veränderung der Schwere deiner Symptome / der Symptome Ihres Kindes für Herzschwäche vom Beginn der Studie im Vergleich zu heute beschreiben (viel besser, besser, unverändert, schlechter, viel schlechter)?

- Patienten im Alter von fünf bis unter sieben Jahren: Zeige auf das eine Gesicht, das deine heutigen Herzprobleme am besten darstellt, und zwar im Vergleich dazu, wie sie waren, als du mit der Studie begonnen hast (besser, weder besser noch schlechter, schlechter)?

Der **PedsQL** ist ein Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kindes- und Jugendalter, der physische, psychologische und soziale Dimensionen der Lebensqualität erhebt. Insgesamt umfasst der Fragebogen für Kinder ab fünf Jahren insgesamt 23 Aussagen zu Problemen in vier verschiedenen Lebensbereichen (Gesundheit und Aktivitäten, Stimmung/Gefühle, Umgang mit anderen, Schule/Kindergarten). Patienten im Alter von acht Jahren und älter bzw. ausfüllende Eltern geben auf einer Likert-Skala von 0-4 an, ob sie in den vergangenen sieben Tagen in diesen Bereichen Probleme hatten (0 = es war nie ein Problem, 1 = es war fast nie ein Problem, 2 = es war manchmal ein Problem, 3 = es war häufig ein Problem, 4 = es war fast immer ein Problem). Patienten im Alter von fünf bis sieben Jahren geben ihre Einschätzung der Probleme über drei unterschiedliche Gesichter an (0 = Wenn es überhaupt nicht schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das lachende Gesicht. 2 = Wenn es manchmal schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das mittlere Gesicht. 4 = Wenn es sehr schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das schlecht gelaunte Gesicht.)

In der Studie PANORAMA-HF wird der PedsQL erst bei Patienten ab einem Alter von fünf Jahren eingesetzt.

Aus den Items lassen sich ein Gesamtwert sowie ein Summenwert zur physischen und ein Summenwert zur psychosozialen Gesundheit errechnen. Der Gesamtwert kann Werte von 0 bis 100 erreichen. Hierbei entsprechen höhere Werte jeweils einer höheren Lebensqualität.

Im Dossier werden die Ergebnisse jeweils wie folgt dargestellt:

Die **PGI-S-Änderung und der PGI-C-Score** werden mithilfe eines **kumulativen Proportional-Odds-Modells** für jede Visite analysiert. Auf der Grundlage dieses Modells werden jeweils die Schätzung und das 95 %-Konfidenzintervall für die bereinigten Odds Ratios (Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril) bei jeder planmäßigen Visite nach Baseline (Woche 4, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und Woche 52) angegeben, die entsprechenden zweiseitigen p-Werte werden ebenfalls angegeben.

Für den **PedsQL** wird die **Veränderung ab Baseline im Gesamtwert** (jeweils dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn und zu Monat 12, 24, 36 und 52, die adjustierten mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardfehlern sowie die Mittelwertdifferenz mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten) sowie das Ergebnis der **binären Responder-Analyse** an Woche 52 angegeben (die individuelle Veränderung eines Patienten gegenüber dem Ausgangswert im PedsQL wird mit einem Schwellenwert von 15 Punkten verglichen, was 15 % des maximal möglichen Skalenbereichs im PedsQL-Gesamtwert entspricht. Über alle Patienten hinweg bildet dies eine binäre Antwortvariable, bei der jeder Patient bei jeder planmäßigen Visite nach der Baseline entweder als Responder oder als Non-Responder betrachtet wird.)

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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
PANORAMA-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

PGI-S/PGI-C: Proportional-Odds-Modell

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PGI-S-Änderung/PGI-C-Score: Proportional-Odds-Modell“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>PGI-S-Änderung/PGI-C-Score ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Kumulatives OR^a [95%-KI] p-Wert
PGI-S-Änderung			
Woche 52			
N' / N "	169 / 157	170 / 154	
Verbessert, n (%)	58 (34,3)	59 (34,7)	
Unverändert, n (%)	83 (49,1)	84 (49,4)	
Verschlechtert, n (%)	28 (16,6)	27 (15,9)	1,02 [0,66; 1,57] 0,931
PGI-C-Score			
Woche 52			
N' / N "	168 / 157	168 / 154	
Viel besser, n (%)	54 (32,1)	47 (28,0)	
Besser, n (%)	69 (41,1)	63 (37,5)	
Keine Veränderung, n (%)	30 (17,9)	43 (25,6)	
Schlechter, n (%)	3 (1,8)	1 (0,6)	
Viel schlechter, n (%)	12 (7,1)	14 (8,3)	1,33 [0,90; 1,98] 0,151
<p>a: Ein OR > 1 beschreibt einen positiven Effekt vom LCZ696</p> <p>FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten, N": Anzahl der Patienten ohne fehlenden Wert, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten in der jeweiligen Kategorie basierend auf der Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: Odds Ratio, PGI-S: Patient Global Impressions Scale – Severity, PGI-C: Patient Global Impressions Scale – Change</p> <p>Imputationsmethode: Fehlende Werte nach dem ersten Ereignis der Kategorie 1 (berichtet durch Prüfarzt oder positiv adjudiziert) wurden mit der schlechtesten Kategorie ersetzt.</p> <p>Analysemethode: Kumulatives Odds Ratio aus proportionalem kumulativen Odds-Modell für ordinale Response: Logit (kumulative Proportion) = Behandlung + Baseline Wert + Altersgruppe + NYHA/Ross Klasse</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabellen 15.1 und 17.1</p>			

Beide Fragebögen (PGI-S und PGI-C) zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

PedsQL: Rücklaufquoten

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Rücklaufquoten für den patientenberichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
<i>Gesamtwert des PedsQL ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)</i>	LCZ696 (N = 114)	Enalapril (N = 116)	Gesamt (N = 230)
Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre			
Rückläufer zu Baseline, n (%)	107 (93,9)	110 (94,8)	217 (94,3)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	100 (87,7)	107 (92,2)	207 (90,0)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	99 (86,8)	105 (90,5)	204 (88,7)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	96 (84,2)	102 (87,9)	198 (86,1)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	100 (87,7)	105 (90,5)	205 (89,1)
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory			
Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit verfügbarem Wert bei der jeweiligen Visite, basierend auf der gesamten Analysepopulation.			
Der patientenberichtete PedsQL wurde bei Kindern von 5 bis < 18 Jahren angewendet. Die Analyse basiert auf dieser Altersgruppe.			
Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.			
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 19.0			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Rücklaufquoten für den durch die Eltern berichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
	Gesamtwert des PedsQL ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)
Durch Eltern berichteter Gesamtwert des PedsQL			
Rückläufer zu Baseline, n (%)	176 (96,7)	177 (96,2)	353 (96,4)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	165 (90,7)	170 (92,4)	335 (91,5)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	165 (90,7)	163 (88,6)	328 (89,6)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	156 (85,7)	159 (86,4)	315 (86,1)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	167 (91,8)	166 (90,2)	333 (91,0)
<p>FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory</p> <p>Die Rücklaufquote ist der Anteil der Patienten mit verfügbarem Wert bei der jeweiligen Visite, basierend auf der gesamten Analysepopulation. Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 21.0</p>			

PedsQL: Veränderung ab Baseline

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline im patientenberichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
	LCZ696 (N = 114)	Enalapril (N = 116)	
<i>Veränderung ab Baseline im Gesamtwert des PedsQL ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)</i>			Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre			
N' / N "	105 / 101	108 / 103	
Baseline: Mittelwert (SD)	72,51 (15,06)	69,90 (18,91)	
Woche 52: Mittelwert (SD)	69,12 (27,80)	63,93 (28,61)	
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,58 (1,78)	-1,48 (1,75)	
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,96 (2,22)	-1,44 (2,19)	
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,82 (2,49)	-5,10 (2,47)	
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,71 (2,56)	-5,00 (2,56)	2,29 [-4,86; 9,44] 0,529
<p>FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N'': Anzahl der Patienten mit Wert, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Imputationsmethode: Fehlende Werte nach dem ersten Ereignis der Kategorie 1 (berichtet durch Prüfarzt oder positiv adjudiziert) wurden mit der schlechtesten Kategorie ersetzt.</p> <p>Analysemethode: Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung von Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline Wert + Baseline Wert * Visite + NYHA/Ross Klasse + Region</p> <p>Der patientenberichtete PedsQL wurde bei Kindern von 5 bis < 18 Jahren angewendet. Die Analyse basiert auf dieser Altersgruppe. Subgruppenanalyse nach Alter wird nicht durchgeführt, da es weniger als 10 Patienten < 6 Jahren mit nicht fehlendem patientenberichteten PedsQL-Score gibt.</p> <p>Der PedsQL liegt auf einer Skala von 0 bis 100, höhere Scores deuten auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin.</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 19.1</p>			

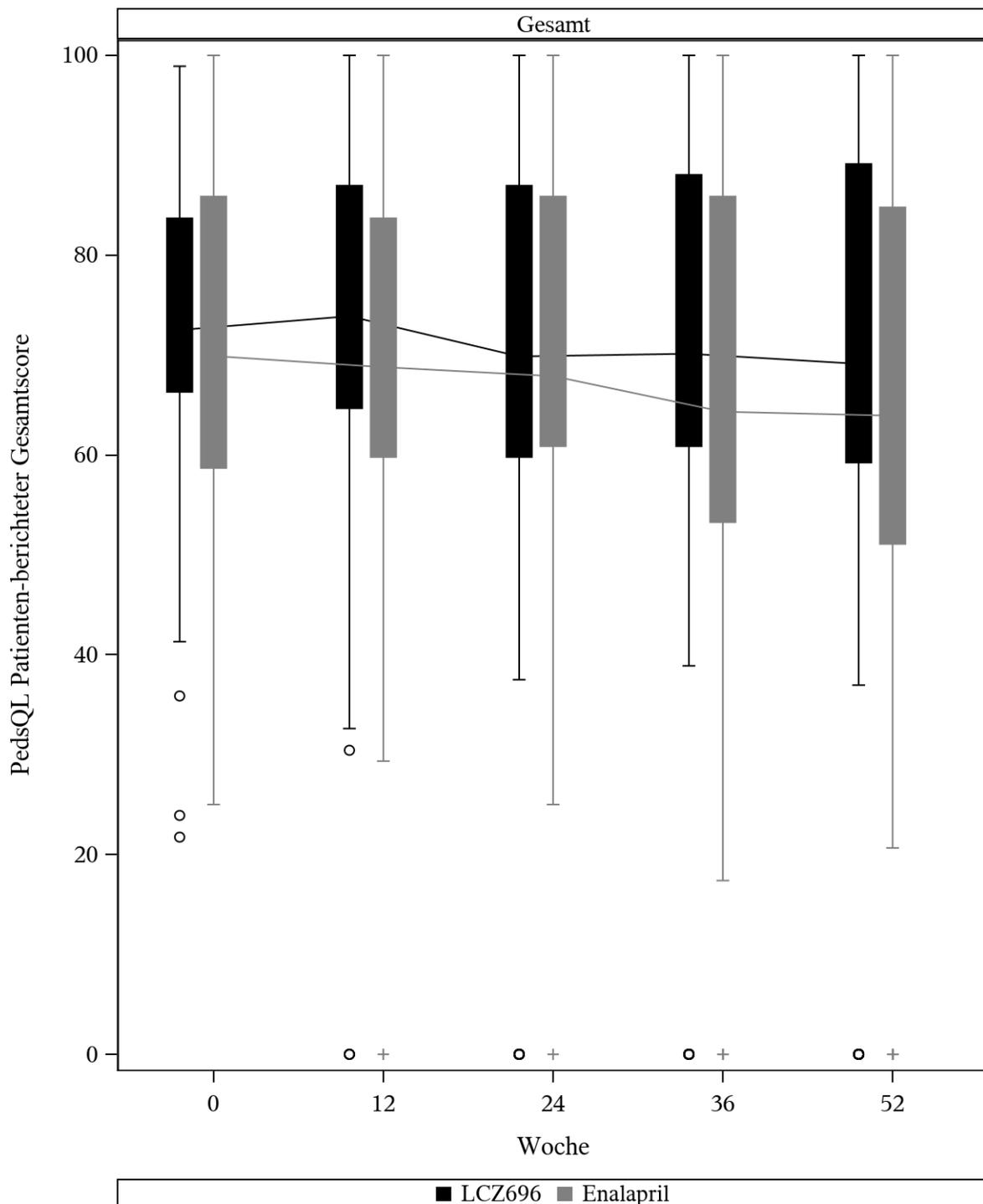


Abbildung 12: Boxplot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL (Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre): Veränderung ab Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 19.1

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline im durch Eltern berichteten Gesamtwert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>Veränderung ab Baseline im Gesamtwert des PedsQL ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Durch Eltern berichteter Gesamtwert des PedsQL			
N' / N "	173 / 170	174 / 167	
Baseline: Mittelwert (SD)	70,41 (17,83)	72,04 (18,78)	
Woche 52: Mittelwert (SD)	71,16 (26,20)	68,80 (29,61)	
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,92 (1,38)	1,08 (1,37)	
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,07 (1,57)	-1,07 (1,58)	
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,04 (1,85)	-1,83 (1,85)	
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,71 (1,92)	-2,10 (1,92)	2,81 [-2,53; 8,15] 0,302
<p>FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N'': Anzahl der Patienten mit Wert, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Imputationsmethode: Fehlende Werte nach dem ersten Ereignis der Kategorie 1 (berichtet durch Prüfarzt oder positiv adjudiziert) wurden mit der schlechtesten Kategorie ersetzt.</p> <p>Analysemethode: Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung von Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline Wert + Baseline Wert * Visite + NYHA/Ross Klasse + Region</p> <p>Der PedsQL liegt auf einer Skala von 0 bis 100, höhere Scores deuten auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin.</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 21.1</p>			

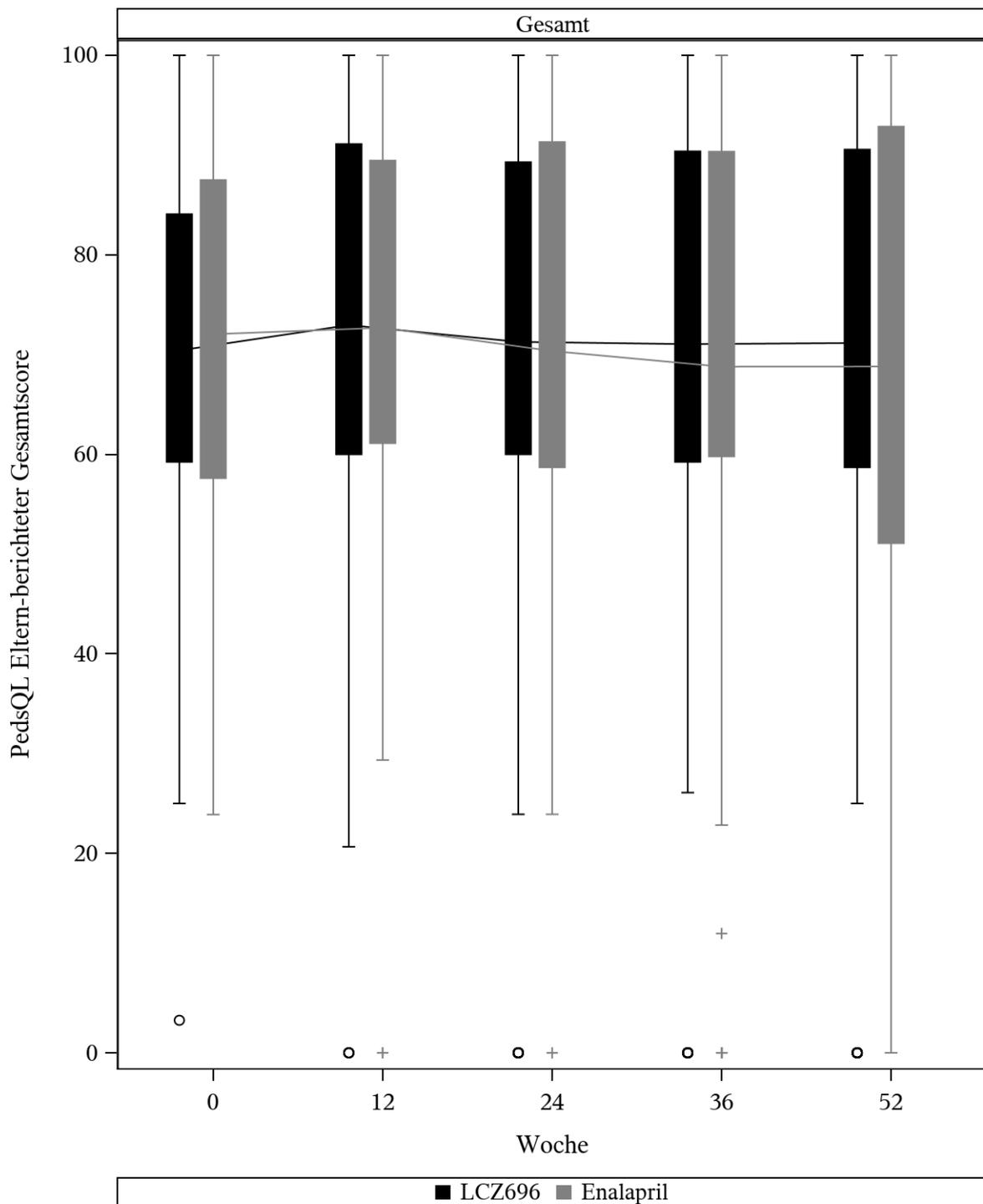


Abbildung 13: Boxplot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL (durch Eltern berichteter Gesamtwert des PedsQL): Veränderung ab Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 21.1

Hinsichtlich der Veränderung ab Baseline zeigen sich im PedsQL-Fragenbogen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

PedsQL: Binäre Analyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Binäre Analyse der patientenberichteten 15-Punkte-Ansprechrates“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>Klinisch relevante PedsQL-Ansprechrates ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 114)	Enalapril (N = 116)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Patientenberichtete PedsQL 15-Punkte-Ansprechrates in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre					
Woche 52					
N' / N "	114 / 90	116 / 90			
n (%)	21 (18,4)	19 (16,4)	1,67 [0,76; 3,67] 0,201	1,12 [0,64; 1,98] 0,683	0,02 [-0,08; 0,12] 0,683
<p>FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N'': Anzahl der Patienten mit Wert, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten in der jeweiligen Kategorie basierend auf der Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: Odds Ratio, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko</p> <p>Imputationsmethode: Fehlende Werte nach dem ersten Ereignis der Kategorie 1 (berichtet durch Prüfärzt oder positiv adjudiziert) wurden mit dem schlechtesten Wert ersetzt. Andere fehlende Werte wurden durch eine Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>Analysemethode: OR mit Wald KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: $\text{logit}(\text{Proportion}) = \text{Behandlung} + \text{Baseline Score} + \text{NYHA/Ross Klasse}$ RR und RD mit Wald-KI und p-Wert direkt berechnet</p> <p>Der patientenberichtete PedsQL wurde bei Kindern von 5 bis < 18 Jahren angewendet. Die Analyse basiert auf dieser Altersgruppe. Subgruppenanalyse nach Alter wird nicht durchgeführt, da es weniger als 10 Patienten < 6 Jahren mit nicht fehlendem patientenberichteten PedsQL-Score gibt.</p> <p>Klinisch relevantes Ansprechen auf der PedsQL-Skala ist durch eine Verbesserung um mehr als 15 Punkte definiert.</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 23.1</p>					

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Binäre Analyse der durch Eltern berichteten 15-Punkte-Ansprechrates“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>Klinisch relevante PedsQL-Ansprechrates ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Durch Eltern berichtete PedsQL 15-Punkte-Ansprechrates					
Woche 52					
N' / N "	182 / 152	184 / 147			
n (%)	42 (23,1)	33 (17,9)	1,36 [0,78; 2,38] 0,276	1,29 [0,86; 1,93] 0,225	0,05 [-0,03; 0,13] 0,222
<p>FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N'': Anzahl der Patienten mit Wert, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten in der jeweiligen Kategorie basierend auf der Anzahl der Patienten in der Analyse, OR: Odds Ratio, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko</p> <p>Imputationsmethode: Fehlende Werte nach dem ersten Ereignis der Kategorie 1 (berichtet durch Prüfärzt oder positiv adjudiziert) wurden mit dem schlechtesten Wert ersetzt. Andere fehlende Werte wurden durch eine Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>Analysemethode: OR mit Wald KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: $\text{logit}(\text{Proportion}) = \text{Behandlung} + \text{Baseline Score} + \text{NYHA/Ross Klasse}$</p> <p>RR und RD mit Wald-KI und p-Wert direkt berechnet</p> <p>Klinisch relevantes Ansprechen auf der PedsQL-Skala ist durch eine Verbesserung um mehr als 15 Punkte definiert.</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 25.1</p>					

Die Responderanalyse des PedsQL-Fragebogens zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.5 Kombinierte Endpunkte – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der „kombinierten Endpunkte“

Studie	Operationalisierung
PANORA MA-HF	<p>Als endpunktkategorienübergreifende kombinierte Endpunkte werden der primäre Endpunkt aus der PANORAMA-HF-Studie sowie ausgewählte adjudizierte Ereignisse der Kategorie 1 und 2 (detaillierte Beschreibung der kombinierten Endpunkte siehe Abschnitt 4.2.5.2) für das vorliegende Dossier analysiert.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse jeweils wie folgt dargestellt:</u></p> <p>Für den Global Rank Endpoint werden die Ergebnisse aus dem stratifizierten Rangsummentest nach Wilcoxon dargestellt einschließlich der Mann-Whitney Wahrscheinlichkeit und des Mann-Whitney-Odds sowie des dazugehörigen p-Werts.</p> <p>Die Zeit bis zum ersten ausgewählten adjudizierten Ereignis der Kategorie 1 oder 2 bzw. das Risiko für ein solches Ereignis. Berichtet werden die Anteile der Patienten mit Ereignis bis Studienende aus einer Kaplan-Meier-Schätzung. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgt über das Hazard Ratio aus einer Cox-Regression.</p>

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kombinierte Endpunkte“ 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
PANORAMA-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die kombinierten Endpunkte wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

Kombinierter Endpunkt – Global Rank Endpoint: Stratifizierter Rangsummentest

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – Global Rank Endpoint: Häufigkeit der Strata“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stratum Alter NYHA/Ross Class	LCZ696 (N = 182) n (%)	Enalapril (N = 184) n (%)	Gesamt (N = 366) n (%)
6 bis < 18 Jahre Klasse I/II	93 (51,1)	94 (51,1)	187 (51,1)
6 bis < 18 Jahre Klasse III/IV	16 (8,8)	17 (9,2)	33 (9,0)
1 bis < 6 Jahre Klasse I/II	64 (35,2)	63 (34,2)	127 (34,7)
1 bis < 6 Jahre Klasse III/IV	9 (4,9)	10 (5,4)	19 (5,2)

N: Anzahl der Patienten, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten in der jeweiligen Kategorie basierend auf der Anzahl der Patienten gesamt
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 27.0

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – Global Rank Endpoint: Stratifizierter Rangsummentest“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rangsummentest ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)	% LCZ über- legen	% ENA über- legen	% LCZ gleich- wertig ENA	Mann-Whitney Wahrschein- lichkeit [95 %-KI]	Mann-Whitney Odds [95 %-KI]	p-Wert
6 bis < 18 Jahre Klasse I/II	54,1	45,2	0,7	0,545 [0,461; 0,625]	0,84 [0,60; 1,17]	0,296
6 bis < 18 Jahre Klasse III/IV	34,2	65,1	0,7	0,346 [0,185; 0,551]	1,89 [0,81; 4,41]	0,165
1 bis < 6 Jahre Klasse I/II	49,5	39,8	10,7	0,549 [0,448; 0,646]	0,82 [0,55; 1,23]	0,345
1 bis < 6 Jahre Klasse III/IV	46,7	45,6	7,8	0,506 [0,264; 0,744]	0,98 [0,34; 2,78]	0,967
Gesamt	50,4	45,1	4,5	0,527 [0,468; 0,585]	0,90 [0,71; 1,14]	0,388

Rangsummentest ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse (FAS)	% LCZ überlegen	% ENA überlegen	% LCZ gleichwertig ENA	Mann-Whitney Wahrscheinlichkeit [95 %-KI]	Mann-Whitney Odds [95 %-KI]	p-Wert
<p>FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, LCZ: Sacubitril/Valsartan, ENA: Enalapril</p> <p>Die Patienten wurden in die Kategorien 1 und 2 mittels PACE eingeordnet (PACE: positively adjudicated clinical events). Imputationsmethode: Patienten, die ohne Ereignis der Kategorie 1 die doppelblinde Behandlungsphase abbrachen, wurden der Kategorie 1 zugeordnet und das Ereignisdatum mit dem letzten bekannten Lebenstag ersetzt. Für Patienten in den Kategorien 3 bis 5 wurden fehlende Werte hinsichtlich NYHA/Ross-Klasse, PGI-S und PedsQL mit LOCF ersetzt.</p> <p>Analysemethode: Der p-Wert stammt aus dem stratifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Mann-Whitney-Wahrscheinlichkeit $t > 0,5$ spricht für Überlegenheit von LCZ696, bei Gleichwertigkeit beträgt das Mann-Whitney-Odds < 1.</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen an Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 27.1</p>						

Der kombinierte Global Rank Endpoint zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

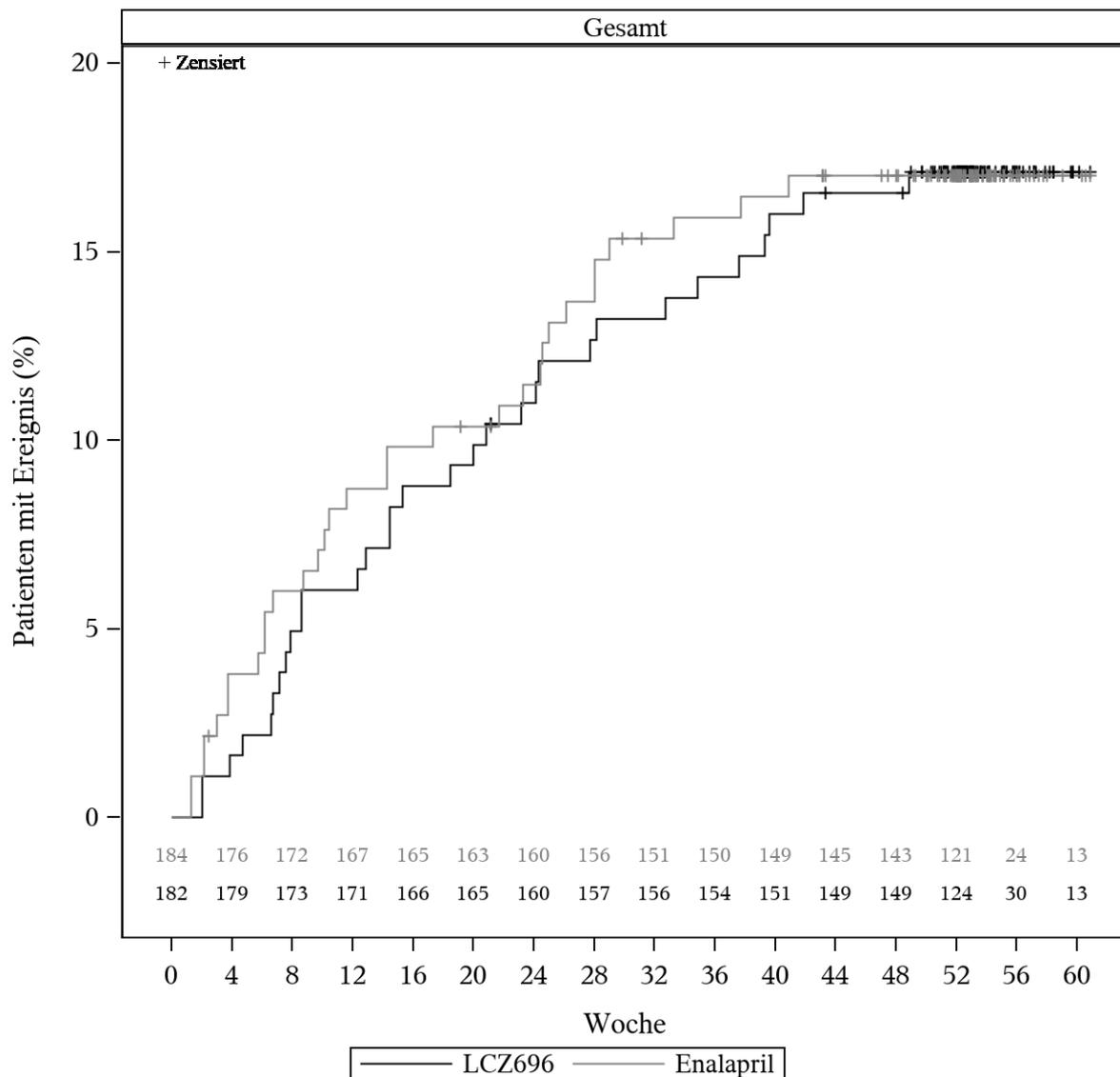
Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Kombinierter Endpunkt – ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2: Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	HR [95%-KI] p-Wert	Logrank-Test p-Wert
Ausgewählte adjudizierte Ereignisse der Kategorie 1 oder 2 (FAS)				
Zeit bis zum ersten ausgewählten adjudizierten Ereignis der Kategorie 1 oder 2				
N'	182	184		
Patienten mit Ereignis, n (%)	31 (17,0)	31 (16,8)		
Patienten mit Ereignis zu Studienende, % KM-Schätzer [95% KI]	17,1 [11,6; 22,6]	17,0 [11,6; 22,5]	1,01 [0,61; 1,66]	0,965 0,977
<p>FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten (gesamt)</p> <p>Analysemethode: HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell: $\text{Log (Hazard Ratio)} = \text{Behandlung} + \text{Altersgruppe} + \text{NYHA/Ross Klasse}$</p> <p>Ausgewählte adjudizierte Ereignisse der Kategorie 1 oder 2 sind Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache (adjudiziert), UNOS-Status 1A-Listing zur Herztransplantation oder äquivalenter Zustand (adjudiziert), VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich (adjudiziert), Hospitalisierung aufgrund der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation, Hospitalisierung aufgrund der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 28.1</p>				



Die Abbildung zeigt unten die Patienten unter Risiko.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Kombinierter Endpunkt – ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2: Ereigniszeitanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 28.1

Die Analyse zeigt hinsichtlich des Risikos, ein Ereignis der Kategorie 1 oder 2 zu erleiden, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.6 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
PANORA MA-HF	<p>Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite vom Arzt durch nicht-direktive Befragung des Patienten ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p><u>Im Dossier werden die Ergebnisse wie folgt dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • die Inzidenz der Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE, Studienabbrüchen aufgrund von UE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE • die Inzidenz von UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt. • die Inzidenz von SUE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt. • die Inzidenz von schweren UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe liegt • die Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv) • die Inzidenz von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv) • die Inzidenz von UE von besonderem Interesse • die Inzidenz von UE nach SMQ

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nebenwirkungen“ 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
PANORAMA-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

Gesamtraten UE

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE, n (%)	163 (89,6)	162 (88,0)	1,17 [0,61; 2,23] 0,646	1,02 [0,95; 1,09] 0,645	0,02 [-0,05; 0,08] 0,645
Jegliche SUE, n (%)	68 (37,4)	61 (33,2)	1,20 [0,78; 1,85] 0,399	1,13 [0,85; 1,49] 0,400	0,04 [-0,06; 0,14] 0,399
Jegliche schwere UE, n (%)	31 (17,0)	40 (21,7)	0,74 [0,44; 1,25] 0,256	0,78 [0,51; 1,19] 0,257	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,254
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten, n (%)	8 (4,4)	14 (7,6)	0,56 [0,23; 1,36] 0,201	0,58 [0,25; 1,34] 0,203	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,194

PANORAMA-HF <i>Gesamtraten UE (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten, n (%)	20 (11,0)	21 (11,4)	0,96 [0,50; 1,84] 0,898	0,96 [0,54; 1,71] 0,898	-0,00 [-0,07; 0,06] 0,898
SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis Imputationsmethode: keine OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 29.1					

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Gesamtraten an UE sind in jeder Kategorie in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>UE nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	115 (63,2)	108 (58,7)	1,21 [0,79; 1,84] 0,379	1,08 [0,91; 1,27] 0,379	0,04 [-0,05; 0,14] 0,378	
Infektion der oberen Atemwege, n (%)	39 (21,4)	35 (19,0)	1,16 [0,70; 1,93] 0,567	1,13 [0,75; 1,69] 0,567	0,02 [-0,06; 0,11] 0,566	
Nasopharyngitis, n (%)	29 (15,9)	16 (8,7)	1,99 [1,04; 3,81] 0,038	1,83 [1,03; 3,26] 0,039	0,07 [0,01; 0,14] 0,034	
Grippe, n (%)	13 (7,1)	14 (7,6)	0,93 [0,43; 2,05] 0,865	0,94 [0,45; 1,94] 0,865	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,865	
Bronchitis, n (%)	12 (6,6)	9 (4,9)	1,37 [0,56; 3,34] 0,485	1,35 [0,58; 3,12] 0,486	0,02 [-0,03; 0,06] 0,484	
Gastroenteritis, n (%)	10 (5,5)	12 (6,5)	0,83 [0,35; 1,98] 0,680	0,84 [0,37; 1,90] 0,680	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,679	
Rhinitis, n (%)	8 (4,4)	10 (5,4)	0,80 [0,31; 2,08] 0,646	0,81 [0,33; 2,00] 0,646	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,645	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	76 (41,8)	61 (33,2)	1,45 [0,94; 2,21] 0,089	1,26 [0,96; 1,65] 0,091	0,09 [-0,01; 0,18] 0,088	
Fieber, n (%)	39 (21,4)	33 (17,9)	1,25 [0,74; 2,09] 0,401	1,19 [0,79; 1,81] 0,402	0,03 [-0,05; 0,12] 0,400	
Ermüdung, n (%)	19 (10,4)	14 (7,6)	1,42 [0,69; 2,92] 0,346	1,37 [0,71; 2,65] 0,347	0,03 [-0,03; 0,09] 0,344	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	72 (39,6)	78 (42,4)	0,89 [0,59; 1,35] 0,582	0,93 [0,73; 1,19] 0,582	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,582	
Erbrechen, n (%)	33 (18,1)	39 (21,2)	0,82 [0,49; 1,38] 0,461	0,86 [0,56; 1,30] 0,462	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,461	
Diarrhö, n (%)	24 (13,2)	22 (12,0)	1,12 [0,60; 2,08] 0,723	1,10 [0,64; 1,89] 0,723	0,01 [-0,06; 0,08] 0,723	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PANORAMA-HF <i>UE nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Abdominalschmerz, n (%)	15 (8,2)	11 (6,0)	1,41 [0,63; 3,16] 0,401	1,38 [0,65; 2,92] 0,402	0,02 [-0,03; 0,08] 0,399
Übelkeit, n (%)	10 (5,5)	9 (4,9)	1,13 [0,45; 2,85] 0,795	1,12 [0,47; 2,70] 0,795	0,01 [-0,04; 0,05] 0,795
Schmerzen Oberbauch, n (%)	6 (3,3)	10 (5,4)	0,59 [0,21; 1,67] 0,322	0,61 [0,23; 1,63] 0,323	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,316
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	62 (34,1)	63 (34,2)	0,99 [0,64; 1,53] 0,972	0,99 [0,75; 1,32] 0,972	-0,00 [-0,10; 0,10] 0,972
Husten, n (%)	36 (19,8)	37 (20,1)	0,98 [0,59; 1,64] 0,937	0,98 [0,65; 1,48] 0,937	-0,00 [-0,09; 0,08] 0,937
Epistaxis, n (%)	10 (5,5)	6 (3,3)	1,72 [0,61; 4,85] 0,301	1,68 [0,63; 4,54] 0,302	0,02 [-0,02; 0,06] 0,296
Herzerkrankungen, n (%)	48 (26,4)	46 (25,0)	1,07 [0,67; 1,72] 0,764	1,05 [0,74; 1,50] 0,764	0,01 [-0,08; 0,10] 0,764
Herzinsuffizienz, n (%)	26 (14,3)	26 (14,1)	1,01 [0,56; 1,82] 0,966	1,01 [0,61; 1,67] 0,966	0,00 [-0,07; 0,07] 0,966
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	48 (26,4)	43 (23,4)	1,17 [0,73; 1,89] 0,506	1,13 [0,79; 1,61] 0,507	0,03 [-0,06; 0,12] 0,506
Schwindelgefühl, n (%)	23 (12,6)	15 (8,2)	1,63 [0,82; 3,23] 0,163	1,55 [0,84; 2,87] 0,164	0,04 [-0,02; 0,11] 0,159
Kopfschmerzen, n (%)	22 (12,1)	20 (10,9)	1,13 [0,59; 2,15] 0,715	1,11 [0,63; 1,97] 0,715	0,01 [-0,05; 0,08] 0,715
Untersuchungen, n (%)	39 (21,4)	43 (23,4)	0,89 [0,55; 1,46] 0,656	0,92 [0,63; 1,34] 0,656	-0,02 [-0,10; 0,07] 0,656
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, n (%)	9 (4,9)	11 (6,0)	0,82 [0,33; 2,02] 0,664	0,83 [0,35; 1,95] 0,664	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,663
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	33 (18,1)	23 (12,5)	1,55 [0,87; 2,76] 0,137	1,45 [0,89; 2,37] 0,138	0,06 [-0,02; 0,13] 0,134

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PANORAMA-HF <i>UE nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Gefäßerkrankungen, n (%)	27 (14,8)	25 (13,6)	1,11 [0,62; 1,99] 0,732	1,09 [0,66; 1,81] 0,732	0,01 [-0,06; 0,08] 0,732
Hypotonie, n (%)	23 (12,6)	22 (12,0)	1,07 [0,57; 1,99] 0,843	1,06 [0,61; 1,83] 0,843	0,01 [-0,06; 0,07] 0,843
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	26 (14,3)	28 (15,2)	0,93 [0,52; 1,66] 0,802	0,94 [0,57; 1,54] 0,802	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,802
Skelletmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	19 (10,4)	11 (6,0)	1,83 [0,85; 3,97] 0,124	1,75 [0,86; 3,57] 0,126	0,04 [-0,01; 0,10] 0,119
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	19 (10,4)	9 (4,9)	2,27 [1,00; 5,15] 0,051	2,13 [0,99; 4,59] 0,052	0,06 [0,00; 0,11] 0,045
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	14 (7,7)	25 (13,6)	0,53 [0,27; 1,06] 0,071	0,57 [0,30; 1,05] 0,073	-0,06 [-0,12; 0,00] 0,066
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	12 (6,6)	14 (7,6)	0,86 [0,39; 1,91] 0,706	0,87 [0,41; 1,82] 0,706	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,705
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	11 (6,0)	8 (4,3)	1,42 [0,56; 3,60] 0,467	1,39 [0,57; 3,38] 0,467	0,02 [-0,03; 0,06] 0,465
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	3 (1,6)	10 (5,4)	0,29 [0,08; 1,08] 0,065	0,30 [0,08; 1,08] 0,066	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,049
SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Imputationsmethode: keine OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 30.1					

Hinsichtlich der Häufigkeiten des Auftretens von Nasopharyngitis zeigt die Analyse der UE nach SOC und PT einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Enalapril (RR = 1,83, p = 0,039). Keiner dieser Fälle war von schwerer Ausprägung oder ein SUE, zudem führte das Auftreten von Nasopharyngitis in keinem Fall zum Behandlungsabbruch. Somit ergibt sich hieraus keine klinische Relevanz.

Darüber hinaus zeigt die Analyse der UE nach SOC und PT im bewertungsrelevanten Effektmaß RR keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>SUE nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Herzerkrankungen, n (%)	36 (19,8)	33 (17,9)	1,13 [0,67; 1,91] 0,652	1,10 [0,72; 1,69] 0,652	0,02 [-0,06; 0,10] 0,652
Herzinsuffizienz, n (%)	23 (12,6)	22 (12,0)	1,07 [0,57; 1,99] 0,843	1,06 [0,61; 1,83] 0,843	0,01 [-0,06; 0,07] 0,843
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	20 (11,0)	19 (10,3)	1,07 [0,55; 2,08] 0,837	1,06 [0,59; 1,93] 0,837	0,01 [-0,06; 0,07] 0,837
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	10 (5,5)	5 (2,7)	2,08 [0,70; 6,21] 0,189	2,02 [0,70; 5,80] 0,190	0,03 [-0,01; 0,07] 0,180
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	10 (5,5)	5 (2,7)	2,08 [0,70; 6,21] 0,189	2,02 [0,70; 5,80] 0,190	0,03 [-0,01; 0,07] 0,180

PANORAMA-HF <i>SUE nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	4 (2,2)	12 (6,5)	0,32 [0,10; 1,02] 0,054	0,34 [0,11; 1,03] 0,055	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,041
SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Imputationsmethode: keine OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 31.1					

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der aufgetretenen SUE sind in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Schwere UE nach SOC und PT

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – schwere UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>Schwere UE nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Herzerkrankungen, n (%)	20 (11,0)	27 (14,7)	0,72 [0,39; 1,33] 0,294	0,75 [0,44; 1,29] 0,295	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,291
Herzinsuffizienz, n (%)	11 (6,0)	18 (9,8)	0,59 [0,27; 1,29] 0,189	0,62 [0,30; 1,27] 0,191	-0,04 [-0,09; 0,02] 0,184

SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Imputationsmethode: keine
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 32.1

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der aufgetretenen schweren UE sind in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)
Herzerkrankungen, n (%)	5 (2,7)	8 (4,3)
Herzstillstand, n (%)	1 (0,5)	4 (2,2)
Herzinsuffizienz, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)
Herzinsuffizienz akut, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)
Stauungsinsuffizienz, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Herz- und Atemstillstand, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Arrhythmie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	2 (1,1)	2 (1,1)
Akute respiratorische Insuffizienz, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Dyspnoe, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Atemstörung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Respiratorische Insuffizienz, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)
Plötzlicher Tod, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Fieber, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Dysurie, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Nierenversagen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Virale Infektion der oberen Atemwege, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Enzephalopathie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)
Hirnschädigung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dermatitis allergisch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen	
<i>UE, die zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT (SAF)</i>	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)
Gefäßerkrankungen, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)
Kreislaufkollaps, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypotonie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
SAF: Safety Set; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA		
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 33.1		

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der aufgetretenen UE, die zum Studienabbruch führten, sind in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)
Herzerkrankungen, n (%)	13 (7,1)	12 (6,5)
Herzinsuffizienz, n (%)	7 (3,8)	11 (6,0)
Stauungsinsuffizienz, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)
Bradykardie, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzstillstand, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz akut, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Ventrikuläre Dysfunktion, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzventrikelthrombose, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hepatomegalie, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)
Plötzlicher Tod, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Brustkorbschmerz, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Todesfälle, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Untersuchungen, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)
Hirnfarkt, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hirnschädigung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Nierenversagen, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)
Hypoxie, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Husten, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Atemstörung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)

PANORAMA-HF <i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT (SAF)</i>	Behandlungsgruppen	
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)
Gefäßerkrankungen, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Hypotonie, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
Kreislaufkollaps, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)
Schmerzen Oberbauch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erbrechen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperkaliämie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Rhabdomyolyse, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)
Angioödem, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dermatitis allergisch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
SAF: Safety Set; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA		
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 34.1		

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der aufgetretenen UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sind in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>UE von besonderem Interesse (SAF)</i>	Behandlungsgruppen			Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	
Anaphylaxie, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994	
Schwerwiegende Anaphylaxie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316	
Schwere Anaphylaxie, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316	
Angioödem, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316	
Schwerwiegendes Angioödem, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316	
Schweres Angioödem, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316	
Veränderung des Knochenwachstums und der Knochendichte, n (%)	2 (1,1)	2 (1,1)	1,01 [0,14; 7,26] 0,991	1,01 [0,14; 7,10] 0,991	0,00 [-0,02; 0,02] 0,991	
Schwerwiegende Veränderung des Knochenwachstums und der Knochendichte, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316	
Schwere Veränderung des Knochenwachstums und der Knochendichte, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316	
Embryofetale Toxizität oder Letalität, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994	
Schwerwiegende embryofetale Toxizität oder Letalität, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994	

PANORAMA-HF <i>UE von besonderem Interesse (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Lebertoxizität, n (%)	15 (8,2)	10 (5,4)	1,56 [0,68; 3,58] 0,290	1,52 [0,70; 3,29] 0,291	0,03 [-0,02; 0,08] 0,287
Schwerwiegende Lebertoxizität, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Schwere Lebertoxizität, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
Hyperkaliämie, n (%)	9 (4,9)	9 (4,9)	1,01 [0,39; 2,61] 0,981	1,01 [0,41; 2,49] 0,981	0,00 [-0,04; 0,04] 0,981
Schwerwiegende Hyperkaliämie, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	n. b.	0,20 [0,01; 4,18] 0,301	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,155
Schwere Hyperkaliämie, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	n. b.	0,20 [0,01; 4,18] 0,301	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,155
Hypersensibilität (Narrow SMQ), n (%)	22 (12,1)	21 (11,4)	1,07 [0,56; 2,02] 0,841	1,06 [0,60; 1,86] 0,841	0,01 [-0,06; 0,07] 0,841
Schwerwiegende Hypersensibilität (Narrow SMQ), n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	n. b.	0,20 [0,01; 4,18] 0,301	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,155
Schwere Hypersensibilität (Narrow SMQ), n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	n. b.	0,20 [0,01; 4,18] 0,301	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,155
Hypotonie, n (%)	43 (23,6)	40 (21,7)	1,11 [0,68; 1,82] 0,666	1,09 [0,74; 1,59] 0,667	0,02 [-0,07; 0,10] 0,666
Schwerwiegende Hypotonie, n (%)	5 (2,7)	2 (1,1)	2,57 [0,49; 13,42] 0,263	2,53 [0,50; 12,86] 0,264	0,02 [-0,01; 0,04] 0,246
Schwere Hypotonie, n (%)	2 (1,1)	2 (1,1)	1,01 [0,14; 7,26] 0,991	1,01 [0,14; 7,10] 0,991	0,00 [-0,02; 0,02] 0,991
Malignität, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316

PANORAMA-HF <i>UE von besonderem Interesse (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Niereninsuffizienz (Narrow SMQ), n (%)	12 (6,6)	8 (4,3)	1,55 [0,62; 3,89] 0,348	1,52 [0,63; 3,62] 0,349	0,02 [-0,02; 0,07] 0,345
Schwerwiegende Niereninsuffizienz (Narrow SMQ), n (%)	3 (1,6)	3 (1,6)	1,01 [0,20; 5,08] 0,989	1,01 [0,21; 4,94] 0,989	0,00 [-0,03; 0,03] 0,989
Schwere Niereninsuffizienz (Narrow SMQ), n (%)	3 (1,6)	3 (1,6)	1,01 [0,20; 5,08] 0,989	1,01 [0,21; 4,94] 0,989	0,00 [-0,03; 0,03] 0,989

SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; n. b.: nicht berechenbar,
Imputationsmethode: keine
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
In der Tabelle sind alle präspezifizierten UE von besonderem Interesse (AESIs) aufgeführt, die bei mindestens einem Patienten aufgetreten sind.
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 35.1

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der aufgetretenen UE von besonderem Interesse sind in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE nach SMQ

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – UE nach SMQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>UE nach SMQ (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Unfälle und Verletzungen (SMQ), n (%)	11 (6,0)	14 (7,6)	0,78 [0,34; 1,77] 0,554	0,79 [0,37; 1,70] 0,554	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,553
Akute zentrale Atemdepression (SMQ), n (%)	3 (1,6)	3 (1,6)	1,01 [0,20; 5,08] 0,989	1,01 [0,21; 4,94] 0,989	0,00 [-0,03; 0,03] 0,989
Akutes Nierenversagen (SMQ), n (%)	12 (6,6)	8 (4,3)	1,55 [0,62; 3,89] 0,348	1,52 [0,63; 3,62] 0,349	0,02 [-0,02; 0,07] 0,345
Anaphylaktische Reaktion (SMQ), n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Angioödem (SMQ), n (%)	5 (2,7)	6 (3,3)	0,84 [0,25; 2,80] 0,774	0,84 [0,26; 2,71] 0,774	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,773
Asthma/Bronchospasmus (SMQ), n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	1,52 [0,25; 9,23] 0,646	1,52 [0,26; 8,97] 0,646	0,01 [-0,02; 0,03] 0,644
Biliäre Erkrankungen (SMQ), n (%)	2 (1,1)	2 (1,1)	1,01 [0,14; 7,26] 0,991	1,01 [0,14; 7,10] 0,991	0,00 [-0,02; 0,02] 0,991
COVID-19 (SMQ), n (%)	8 (4,4)	2 (1,1)	4,18 [0,88; 19,98] 0,073	4,04 [0,87; 18,79] 0,075	0,03 [-0,00; 0,07] 0,052
Herzrhythmusstörungen (SMQ), n (%)	11 (6,0)	16 (8,7)	0,68 [0,30; 1,50] 0,334	0,70 [0,33; 1,46] 0,335	-0,03 [-0,08; 0,03] 0,331
Herzinsuffizienz (SMQ), n (%)	33 (18,1)	29 (15,8)	1,18 [0,68; 2,05] 0,546	1,15 [0,73; 1,81] 0,546	0,02 [-0,05; 0,10] 0,545
Kardiomyopathie (SMQ), n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,78] 0,200	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (SMQ), n (%)	1 (0,5)	3 (1,6)	0,33 [0,03; 3,23] 0,343	0,34 [0,04; 3,21] 0,344	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,318
Chronische Nierenerkrankung (SMQ), n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	1,52 [0,25; 9,23] 0,646	1,52 [0,26; 8,97] 0,646	0,01 [-0,02; 0,03] 0,644

PANORAMA-HF <i>UE nach SMQ (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Bindehaut des Auges (SMQ), n (%)	1 (0,5)	3 (1,6)	0,33 [0,03; 3,23] 0,343	0,34 [0,04; 3,21] 0,344	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,318
Konvulsionen (SMQ), n (%)	2 (1,1)	7 (3,8)	0,28 [0,06; 1,37] 0,117	0,29 [0,06; 1,37] 0,118	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,092
Erkrankungen der Kornea (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Dehydratation (SMQ), n (%)	3 (1,6)	4 (2,2)	0,75 [0,17; 3,42] 0,714	0,76 [0,17; 3,34] 0,715	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,713
Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ), n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	3,07 [0,32; 29,75] 0,334	3,03 [0,32; 28,89] 0,335	0,01 [-0,01; 0,03] 0,310
Dyslipidämie (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ), n (%)	3 (1,6)	7 (3,8)	0,42 [0,11; 1,67] 0,219	0,43 [0,11; 1,65] 0,220	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,204
Extrapyramidales Syndrom (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände (SMQ), n (%)	66 (36,3)	73 (39,7)	0,87 [0,57; 1,32] 0,502	0,91 [0,70; 1,19] 0,502	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,501
Perforation, Ulkus, Blutung oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts (SMQ), n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	3,07 [0,32; 29,75] 0,334	3,03 [0,32; 28,89] 0,335	0,01 [-0,01; 0,03] 0,310
Generalisierte konvulsive Krampfanfälle nach der Impfung (SMQ), n (%)	2 (1,1)	6 (3,3)	0,33 [0,07; 1,66] 0,178	0,34 [0,07; 1,65] 0,179	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,155
Hämatopoetische Zytopenien (SMQ), n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	n. b.	0,20 [0,01; 4,18] 0,301	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,155
Hämodynamisches Ödem, Effusionen und Flüssigkeitsüberlastung (SMQ), n (%)	12 (6,6)	6 (3,3)	2,09 [0,77; 5,71] 0,148	2,02 [0,78; 5,27] 0,150	0,03 [-0,01; 0,08] 0,140
Blutungen (SMQ), n (%)	18 (9,9)	16 (8,7)	1,15 [0,57; 2,34] 0,694	1,14 [0,60; 2,16] 0,694	0,01 [-0,05; 0,07] 0,694

PANORAMA-HF <i>UE nach SMQ (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hörstörungen und vestibuläre Störungen (SMQ), n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Erkrankungen der Leber (SMQ), n (%)	14 (7,7)	9 (4,9)	1,62 [0,68; 3,84] 0,273	1,57 [0,70; 3,54] 0,274	0,03 [-0,02; 0,08] 0,269
Hyperglykämie/Neuauftritten eines Diabetes mellitus (SMQ), n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,78] 0,200	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
Hypersensibilität (SMQ), n (%)	22 (12,1)	21 (11,4)	1,07 [0,56; 2,02] 0,841	1,06 [0,60; 1,86] 0,841	0,01 [-0,06; 0,07] 0,841
Hypertonie (SMQ), n (%)	2 (1,1)	3 (1,6)	0,67 [0,11; 4,06] 0,663	0,67 [0,11; 3,99] 0,664	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,661
Hypoglykämie (SMQ), n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)	0,50 [0,05; 5,59] 0,576	0,51 [0,05; 5,53] 0,576	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,568
Hypokaliämie (SMQ), n (%)	5 (2,7)	3 (1,6)	1,70 [0,40; 7,24] 0,470	1,68 [0,41; 6,95] 0,470	0,01 [-0,02; 0,04] 0,465
Immunvermittelte/auto-immune Erkrankungen (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Infektiöse Pneumonie (SMQ), n (%)	11 (6,0)	13 (7,1)	0,85 [0,37; 1,94] 0,693	0,86 [0,39; 1,86] 0,693	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,693
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ), n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)	0,50 [0,05; 5,59] 0,576	0,51 [0,05; 5,53] 0,576	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,568
Ischämische Herzkrankheit (SMQ), n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	3,07 [0,32; 29,75] 0,334	3,03 [0,32; 28,89] 0,335	0,01 [-0,01; 0,03] 0,310
Mangel an Wirksamkeit/Wirkung (SMQ), n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
Erkrankungen des Tränenapparats (SMQ), n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
Malignitäten (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Medikationsfehler (SMQ), n (%)	1 (0,5)	2 (1,1)	0,50 [0,05; 5,59] 0,576	0,51 [0,05; 5,53] 0,576	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,568

PANORAMA-HF <i>UE nach SMQ (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Nichtinfektiöse Diarrhö (SMQ), n (%)	24 (13,2)	22 (12,0)	1,12 [0,60; 2,08] 0,723	1,10 [0,64; 1,89] 0,723	0,01 [-0,06; 0,08] 0,723
Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium (SMQ), n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Opportunistische Infektionen (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Erkrankungen des Mund- Rachen-Raums (SMQ), n (%)	23 (12,6)	27 (14,7)	0,84 [0,46; 1,53] 0,571	0,86 [0,51; 1,44] 0,571	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,570
Erkrankungen der Periorbita und des Augenlids (SMQ), n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	3,07 [0,32; 29,75] 0,334	3,03 [0,32; 28,89] 0,335	0,01 [-0,01; 0,03] 0,310
Schwangerschaft und neonatale Themen (SMQ), n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	1,52 [0,25; 9,23] 0,646	1,52 [0,26; 8,97] 0,646	0,01 [-0,02; 0,03] 0,644
Proteinurie (SMQ), n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	n. b.	5,05 [0,24; 104,56] 0,295	0,01 [-0,00; 0,03] 0,155
Pulmonale Hypertonie (SMQ), n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,78] 0,200	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
Renovaskuläre Erkrankungen (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Respiratorische Insuffizienz (SMQ), n (%)	4 (2,2)	5 (2,7)	0,80 [0,21; 3,05] 0,749	0,81 [0,22; 2,96] 0,749	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,748
Rhabdomyolyse/Myopathie (SMQ), n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
Sepsis (SMQ), n (%)	1 (0,5)	3 (1,6)	0,33 [0,03; 3,23] 0,343	0,34 [0,04; 3,21] 0,344	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,318
Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut (SMQ), n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,96] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Schock (SMQ), n (%)	9 (4,9)	11 (6,0)	0,82 [0,33; 2,02] 0,664	0,83 [0,35; 1,95] 0,664	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,663
Tendinopathien und Erkrankungen der Bänder (SMQ), n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994

PANORAMA-HF <i>UE nach SMQ (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Funktionsstörung der Schilddrüse (SMQ), n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,504	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ), n (%)	5 (2,7)	4 (2,2)	1,27 [0,34; 4,81] 0,724	1,26 [0,34; 4,63] 0,724	0,01 [-0,03; 0,04] 0,723
SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; SMQ: Standard MedDRA Query; n. b.: nicht berechenbar, Imputationsmethode: keine OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert). Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 36.1					

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der aufgetretenen UE nach SMQ sind in beiden Studienarmen ähnlich hoch ausgeprägt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt PANORAMA-HF	Alters- gruppe	NYHA/ Ross- Klasse	Region	Ge- schlecht	COVID- 19-Phase	Ab- stam- mung	ACEI/ ARB Anwen- dung
Mortalität	○	○	○	○	○	○	n. d.
Morbidität: Schwere Krankheitsprogression	○	○	○	○	○	○	n. d.
Morbidität: Hospitalisierungen/HI-Verschlechterung	○	○	○	○	○	○	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PGI-S, PGI-C, PedsQL)	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	●/○	n. d.
Nebenwirkungen	●/○	○	●/○	●/○	○	●/○	n. d.
Kombinierte Endpunkte: Global Rank Endpoint	●	●	●	●	●	●	n. d.
Kombinierte Endpunkte: Ausgewählte Ereignisse der Kategorie 1+2	●	●	●	●	●	●	n. d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse aufgrund von Subgruppen mit < 10 Patienten nicht durchgeführt.							

Tabelle 4-60: Größe der Subgruppen

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		
Subgruppen (FAS)	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Altersgruppe bei Randomisierung, n (%)			
6 Jahre bis < 18 Jahre	109 (59,9)	111 (60,3)	220 (60,1)
1 Jahr bis < 6 Jahre	73 (40,1)	73 (39,7)	146 (39,9)
NYHA/Ross-Klasse CRF, n (%)			
Klasse I/II	157 (86,3)	157 (85,3)	314 (85,8)
Klasse III/IV	25 (13,7)	27 (14,7)	52 (14,2)
NYHA/Ross-Klasse IRT, n (%)			
Klasse I/II	157 (86,3)	157 (85,3)	314 (85,8)
Klasse III/IV	25 (13,7)	27 (14,7)	52 (14,2)

PANORAMA-HF <i>Subgruppen (FAS)</i>	Behandlungsgruppen		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	Gesamt (N = 366)
Geografische Region, n (%)			
Amerika	58 (31,9)	69 (37,5)	127 (34,7)
Europa	58 (31,9)	55 (29,9)	113 (30,9)
Asien/Pazifik und andere	66 (36,3)	60 (32,6)	126 (34,4)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	88 (48,4)	91 (49,5)	179 (48,9)
Weiblich	94 (51,6)	93 (50,5)	187 (51,1)
COVID-19-Phase, n (%)			
Vor der Pandemie	79 (43,4)	83 (45,1)	162 (44,3)
Vor und während der Pandemie	62 (34,1)	59 (32,1)	121 (33,1)
Während der Pandemie	41 (22,5)	42 (22,8)	83 (22,7)
Abstammung, n (%)			
Kaukasisch	86 (47,3)	90 (48,9)	176 (48,1)
Schwarz	23 (12,6)	25 (13,6)	48 (13,1)
Asiatisch	55 (30,2)	45 (24,5)	100 (27,3)
Unbekannt oder andere	18 (9,9)	24 (13,0)	42 (11,5)
Vorherige ACEI/ARB-Anwendung, n (%)			
Nur ACEI	161 (88,5)	162 (88,0)	323 (88,3)
Nur ARB	4 (2,2)	4 (2,2)	8 (2,2)
ACEI und ARB	2 (1,1)	5 (2,7)	7 (1,9)
Keine	15 (8,2)	13 (7,1)	28 (7,7)
N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker (angiotensin receptor blocker); ACEI: ACE-Hemmer (angiotensin converting enzyme inhibitor); COVID: Coronaviurs-Erkrankung (Corona Virus Disease), FAS: Full Analysis Set; CRF: Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 4.1			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-61 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-61: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PANORAMA-HF

Endpunkt PANORAMA-HF	Alters- gruppe	NYHA /Ross- Klasse	Re- gion	Ge- schlecht	COVID- 19-Phase	Ab- stam- mung
Mortalität						
Gesamtmortalität: Ereigniszeitanalyse	0,829	0,500	0,399	0,758	1,000	n.d.
Kardiovaskuläre Mortalität (adjudiziert): Ereigniszeitanalyse	0,655	0,452	n.d.	n.d.	1,000	n.d.
Kardiovaskuläre Mortalität (Prüfarzt-berichtet): Ereigniszeitanalyse	0,991	0,887	n.d.	n.d.	1,000	n.d.
Morbidität – Schwere Krankheitsprogression						
VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra- aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich: Ereigniszeitanalyse	0,307	0,750	n.d.	n.d.	0,742	n.d.
Morbidität – Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI						
Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: jährliche Ereignisrate	0,514	0,914	0,747	0,131	0,276	0,888
Hospitalisierung – aufgrund jeglicher Ursache: Ereigniszeitanalyse	0,560	0,263	0,675	0,633	0,445	0,257
Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI: jährliche Ereignisrate	0,441	0,470	0,745	0,753	0,535	0,982
Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation: jährliche Ereignisrate	0,601	0,957	0,465	0,591	0,201	0,940
Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation: jährliche Ereignisrate	0,203	0,170	0,836	0,871	0,923	n.b.
Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung: jährliche Ereignisrate	n.b.	n.b.	n.b.	0,700	n.b.	n.b.
Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI: Ereigniszeitanalyse	0,665	0,488	0,989	0,630	0,542	0,974
Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation: Ereigniszeitanalyse	0,755	0,386	0,566	0,680	0,237	0,996
Hospitalisierung – aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation: Ereigniszeitanalyse	0,289	0,232	0,514	0,791	0,759	0,952
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PGI-S: Proportional-Odds-Modell	0,356	0,364	0,933	0,204	0,992	0,192
PGI-C: Proportional-Odds-Modell	0,424	0,973	0,574	0,794	0,941	0,440

Endpunkt	Altersgruppe	NYHA /Ross-Klasse	Region	Geschlecht	COVID-19-Phase	Abstammung
PANORAMA-HF						
PedsQL patientenberichtet: Veränderung ab Baseline	n.d.	0,306	0,899	0,612	0,041	0,728
PedsQL elternberichtet: Veränderung ab Baseline	0,148	0,956	0,179	0,821	0,098	0,402
PedsQL patientenberichtet: >15 Punkte-Ansprechrage	n.d.	0,402	0,377	0,170	0,573	0,408
PedsQL elternberichtet: >15 Punkte-Ansprechrage	0,918	0,869	0,444	0,141	0,527	0,372
Kombinierte Endpunkte						
Ausgewähltes adjudiziertes Ereignis der Kategorie 1 oder 2: Ereigniszeitanalyse	0,730	0,250	0,892	0,495	0,329	0,862
Nebenwirkungen						
<i>Gesamtraten</i>						
Jegliche UE	0,565	0,443	0,600	0,032	0,634	0,704
Jegliche SUE	0,354	0,075	0,819	0,919	0,252	0,177
Jegliche schwere UE	0,817	0,447	0,147	0,666	0,279	0,591
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten	0,839	0,481	0,822	0,534	n.b.	n.d.
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,492	0,169	0,627	0,789	0,813	0,370
<i>UE nach SOC/PT</i>						
Nasopharyngitis	0,498	0,543	0,954	0,705	0,573	0,555
<i>UE von besonderem Interesse</i>						
Lebertoxizität	0,253	0,153	n.d.	0,221	0,794	0,747
Hyperkaliämie	n.d.	n.b.	n.d.	0,359	0,334	n.d.
Hypersensibilität (Narrow SMQ)	0,866	0,205	0,413	0,566	0,836	0,434
Hypotonie	0,928	0,470	0,667	0,621	0,868	0,200
Niereninsuffizienz (Narrow SMQ)	0,450	0,697	n.d.	0,131	n.b.	n.d.
k.A.: keine Angabe, COVID: Coronaviurs-Erkrankung (Corona Virus Disease), HI: Herzinsuffizienz, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, PGI-S: Patient Global Impressions Scale – Severity, PGI-C: Patient Global Impressions Scale – Change, SMQ: Standardized MedDRA-Query, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, n.b.: nicht berechenbar, n.d.: nicht durchgeführt						
Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens 10 Fälle in mindestens einer Subgruppe gibt.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen

„weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der PANORAMA-HF-Studie keine weiteren RTC für den direkten Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens 10 Fälle in mindestens einer Subgruppe gibt.

Die Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang zu diesem Modul zu entnehmen. Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline – Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre nach COVID-19-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse nach COVID-19 Phase (FAS)</i>	LCZ696 (N = 114)	Enalapril (N = 116)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Vor der Pandemie, N	59	60	
Vor und während der Pandemie, N	33	33	
Während der Pandemie, N	22	23	
Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre			
Interaktionstest	p = 0,041		
Vor der Pandemie			
N' / N "	55 / 52	55 / 50	
Baseline: Mittelwert (SD)	73,79 (13,37)	67,06 (19,28)	
Woche 52: Mittelwert (SD)	64,79 (32,22)	53,61 (32,21)	
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,37 (2,46)	-4,05 (2,45)	
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-4,11 (2,96)	-7,19 (2,99)	
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-4,34 (3,32)	-13,85 (3,37)	
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,17 (3,43)	-13,98 (3,49)	6,81 [-2,86; 16,48] 0,166
Vor- und während der Pandemie			
N' / N "	28 / 28	32 / 32	
Baseline: Mittelwert (SD)	70,66 (17,83)	71,51 (19,43)	
Woche 52: Mittelwert (SD)	74,47 (21,22)	73,15 (16,87)	
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,04 (3,46)	-0,62 (3,18)	
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,20 (4,20)	3,08 (3,96)	
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,22 (4,68)	1,71 (4,43)	
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,57 (4,76)	2,18 (4,53)	1,39 [-11,58; 14,36] 0,833

PANORAMA-HF	Behandlungsgruppen		Vergleich
Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse nach COVID-19 Phase (FAS)	LCZ696 (N = 114)	Enalapril (N = 116)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Während der Pandemie			
N' / N "	22 / 21	21 / 21	
Baseline: Mittelwert (SD)	71,81 (15,39)	74,94 (16,43)	
Woche 52: Mittelwert (SD)	72,95 (22,15)	76,21 (23,32)	
Woche 12: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-5,49 (3,85)	3,83 (3,99)	
Woche 24: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-9,45 (4,84)	6,78 (4,84)	
Woche 36: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-8,10 (5,38)	7,15 (5,40)	
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,63 (5,46)	7,21 (5,58)	-6,57 [-21,92; 8,77] 0,399
<p>COVID: Coronaviurs-Erkrankung (Corona Virus Disease), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Imputationsmethode: Fehlende Werte nach dem ersten Ereignis der Kategorie 1 (berichtet durch Prüfarzt oder positiv adjudiziert) wurden mit der schlechtesten Kategorie ersetzt.</p> <p>Analysemethode: Interaktionstest, adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung von Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + COVID-19 Phase + Behandlung * COVID-19 Phase + COVID-19 Phase * Visite + Behandlung * COVID-19 Phase * Visite + Baseline Wert + Baseline Wert * Visite + NYHA/Ross Klasse + Region</p> <p>Der patientenberichtete PedsQL wurde bei Kindern von 5 bis < 18 Jahren angewendet. Die Analyse basiert auf dieser Altersgruppe. Der PedsQL liegt auf einer Skala von 0 bis 100, höhere Scores deuten auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin.</p> <p>Ohne Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse: nominale Untersuchungen in Woche 52, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 19.5</p>			

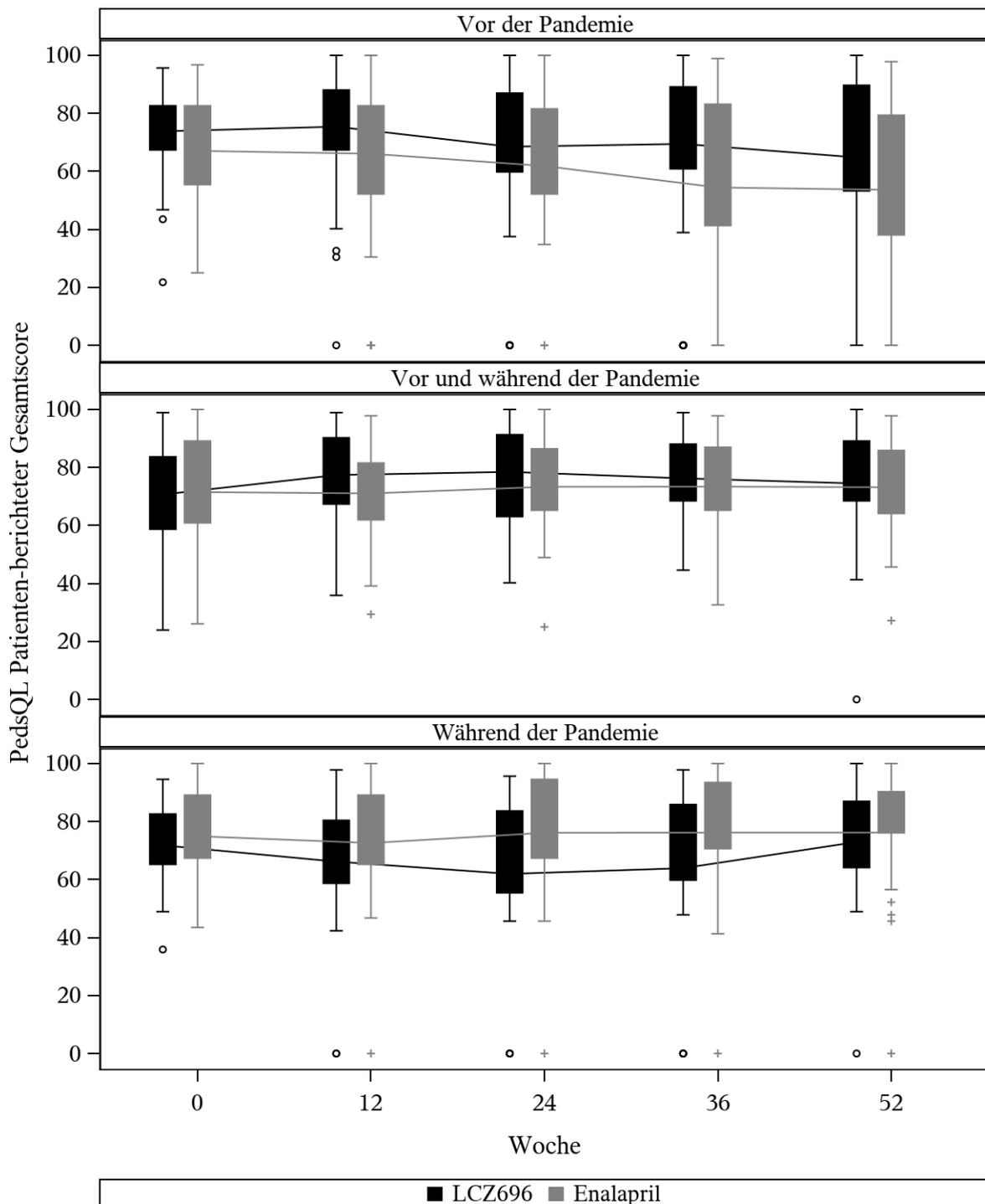


Abbildung 15: Boxplot für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL (Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre): Veränderung ab Baseline nach COVID-19-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Abbildung 19.5

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL: Veränderung ab Baseline – Patientenberichteter Gesamtwert des PedsQL in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre nach COVID-19-Phase“ weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die COVID-19-Phase hin.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Nebenwirkungen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten jeglicher UE nach Geschlecht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PANORAMA-HF <i>Jegliche UE nach Geschlecht (SAF)</i>	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	LCZ696 (N = 182)	Enalapril (N = 184)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Männlich, N	88	91			
Weiblich, N	94	93			
Jegliche UE					
Interaktionstest	p = 0,032				
Männlich, n (%)	77 (87,5)	85 (93,4)	0,49 [0,17; 1,40] 0,185	0,94 [0,85; 1,03] 0,182	-0,06 [-0,14; 0,03] 0,178
Weiblich, n (%)	86 (91,5)	77 (82,8)	2,23 [0,91; 5,51] 0,081	1,11 [0,99; 1,24] 0,079	0,09 [-0,01; 0,18] 0,074
SAF: Safety Set; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis					
Imputationsmethode: keine					
Interaktionstest und OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell					
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).					
Quelle: Anhang zu Modul 4 B, Tabelle 29.5					

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Nebenwirkungen – Gesamtraten UE nach Geschlecht“ für jegliche UE weist auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht hin.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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 PANORAMA-HF (CLCZ696B2319):

- Studienbericht (19)
- Studienregistereinträge (15-18)

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- 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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

*bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-64: 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 drei 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 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 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 4-69: 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-71: 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 4-72: 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 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (in der Studie PANORAMA-HF umgesetzt als: Enalapril unter Berücksichtigung leitliniengerechter Empfehlungen) wurde die

doppelblinde Behandlungsphase der randomisierten, kontrollierten Studie PANORAMA-HF (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studie entspricht hinsichtlich der Patientenpopulation (Zielpopulation: Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion), der Studiendauer (52 Wochen), Art der Intervention (Sacubitril/Valsartan) und Vergleichstherapie (Enalapril) sowie der erhobenen Endpunkte den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens im relevanten Anwendungsgebiet.

Für die dem Dossier zugrundeliegende Patientenpopulation (Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahren = Zielpopulation) wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten *Mortalität* (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität), *Morbidität* (schwere Krankheitsprogression, Hospitalisierung), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* (PGI-S, PGI-C, PedsQL) und *Nebenwirkungen* (UE) berichtet. Die gewählten Endpunkte und deren Operationalisierungen sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Somit liefert die PANORAMA-HF-Studie eine hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan geeignet. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT (Evidenzstufe 1b) als **Hinweis** bewertet werden.

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.

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

Dennoch steht Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr mit chronischer HI aufgrund von linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit Sacubitril/Valsartan eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Sacubitril/Valsartan ist das erste Arzneimittel, dessen Anwendung bei Kindern mit einer chronischen HI 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.

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	Nicht belegt

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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Stand: 06/2023). 2023.
2. Rickers C, Laeer S, Diller G-P, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-443 Sacubitril/Valsartan zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 04. Februar 2023. 2023.
5. Kozlik-Feldmann R, Ulrich S, zu Knyphausen E, Dubowy K-O, Murin P, Dorka R. Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler eV2019.
6. Michel-Behnke I, Thul J, Murin P, Miera O. Akute Herzinsuffizienz und mechanische Kreislaufunterstützung. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler eV2020.
7. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
8. Borer JS, Bohm 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. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2813-20.
9. 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.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev22017.
11. 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 – Sacubitril/Valsartan. 2016.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage

XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.

14. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™* 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003;3(6):329-41.
15. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696 Followed by a 52-week, Double-blind Study of LCZ696 Compared With Enalapril in Pediatric Patients With Heart Failure. 2016.
16. EudraCT. Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with HF due to systemic left ventricle systolic dysfunction. 2017.
17. CTRI. Study to determine safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696 in children aged 1 month to less than 18 years with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction. 2018.
18. LBCTR. Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696 Followed by a 52-week Study of LCZ696 Compared With Enalapril in Pediatric Patients With Heart Failure- PANORAMA. 2022.
19. Novartis. CLCZ696B2319 - Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with HF due to systemic left ventricle systolic dysfunction, Clinical Study Report. 2023.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 to March 31, 2023	
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. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp valsartan/	3565
2	(Valsartan or Diovan* or Angiosan or Provas or Valsacor 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.	5833
3	((AHU adj "377") or AHU377 or (LBQ adj "657") or LBQ657 or sacubitr* or sucabitr*).mp.	1829
4	(1 or 2) and 3	1792
5	((nep or neprilysin*) adj3 (inhibit* or antagonist*)).mp.	2053
6	(nepi or ARNi or (LCZ adj "696") or lcz696 or entresto*).mp.	1083
7	exp neprilysin/ai	1430
8	4 or 5 or 6 or 7	4045
9	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or newborn* or neonat*).mp.	4837487
10	exp child	2135237
11	exp pediatrics/	62892
12	exp adolescent	2206998
13	exp newborn	668987
14	exp young adults	1006860
15	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	1096263
16	or/9-15	5312007
17	randomized controlled trial.pt.	589884
18	randomized.mp.	1009395
19	placebo.mp.	244775
20	or/17-19	1078779
21	8 and 16 and 20	34
22	remove duplicates from 21	33

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023, March 31	
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. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp valsartan/	14327
2	exp sacubitril/	666
3	exp membrane metalloendopeptidase/	5138
4	1 and (2 or 3)	636
5	exp sacubitril plus valsartan	4534
6	(149709-44-4 or 936623-90-4 or 149709-62-6 or 1369773-39-6).rn.	4647
7	(Valsartan or Diovan* or Angiosan or Provas or Valsacor 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.	19514
8	((AHU adj "377") or AHU377 or (LBQ adj "657") or LBQ657 or sacubitr* or sucabitr*).mp.	5267
9	7 and 8	5136
10	((nep or neprilysin*) adj3 (inhibit* or antagonist*)).mp.	3204
11	(nepi or ARNi or (LCZ adj "696") or lcz696 or entresto*).mp.	2585
12	4 or 5 or 6 or 9 or 10 or 11	7578
13	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or newborn* or neonat*).mp.	5022800
14	exp child	3063474
15	exp pediatrics/	126891
16	exp adolescent	1749332
17	exp newborn	597626
18	exp young adults	501855
19	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	623926
20	or/13-19	5380106
21	random*.tw.	1946721
22	placebo*.mp.	520102
23	double-blind*.tw.	243628
24	or/21-23	2222559
25	12 and 20 and 24	34
26	remove duplicates from 25	33

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1991 – February 2023	
Suchfilter	Keiner	
	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Valsartan or Diovan* or Angiosan or Provas or Valsacor 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.	2586
2	((AHU adj "377") or AHU377 or (LBQ adj "657") or LBQ657 or sacubitr* or sucabitr*).mp.	615
3	1 and 2	605
4	((nep or neprilysin*) adj3 (inhibit* or antagonist*).mp.	341
5	(nepi or ARNi or (LCZ adj "696") or lcz696 or entresto*).mp.	470
6	or/4-5	615
7	3 or 6	870
8	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen* or newborn* or neonat*).mp.	338707
9	exp child	69533
10	exp pediatrics/	915
11	exp adolescent	120830
12	exp newborn	19564
13	exp young adults	82124
14	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	104106
15	or/8-14	393858
16	7 and 15	46
17	remove duplicates from 16	46

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	(lbq 657 OR lcz 696 OR lcz696 OR entresto OR sacubitril OR sacubitril/valsartan OR neprilysin OR arni OR nepi) AND (children OR paediatric OR paediatrics OR pediatric OR pediatrics OR juvenile OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR newborn OR newborns OR neonates OR infant OR infants)
Treffer	20

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	(lcz696 OR lcz-696 OR lcz*696 OR entresto OR sacubitril OR sacubitril/valsartan) AND (children OR child OR paediatric OR paediatrics OR pediatric OR pediatrics OR juvenile OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR newborn OR newborns OR neonates OR infant OR infants)
Treffer	5

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	(lbq 657 OR lcz 696 OR lcz696 OR entresto OR sacubitril OR sacubitril/valsartan) AND (children OR paediatric OR paediatrics OR pediatric OR pediatrics OR juvenile OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR newborn OR newborns OR neonates OR infant OR infants)
Treffer	36 Treffer für 7 Studien

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.	Studie	Ausschlussgrund
7	Huang, Y, Zhang, Y, Ma, L, et al. Adverse Events of Sacubitril/Valsartan: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol. 2021;78:202.	Andere Population
10	Arya, A, Azad, S, Sitaraman, R. Angiotensin Receptor and Nephylisin Inhibitor: A new drug in pediatric cardiologist's armamentarium. Ann Pediatr Cardiol. 2020;13:334.	Narrativer Review
15	Ferreira, JP, Docherty, KF, Stienen, S, et al. Estimating the Lifetime Benefits of Treatments for Heart Failure. JACC Heart Failure. 2020;8:984.	Andere Population
16	Dani, SS, Ganatra, S, Street, A, et al. ANGIOEDEMA WITH SACUBITRIL/VALSARTAN: TRIAL-LEVEL META-ANALYSIS OF OVER 15,000 PATIENTS & REAL-WORLD EVIDENCE TO DATE. J Am Coll Cardiol. 2020;75:791.	Keine Volltextpublikation
72	Shaddy, R, Burch, M, Kantor, PF, et al. Baseline Characteristics of Pediatric Patients With Heart Failure Due to Systemic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the PANORAMA-HF Trial. Circulation: Heart Failure. 2023;16:e009816.	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten enthalten

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
2	CLCZ696B2319E1 OL Extension Study to Evaluate Long-term Safety of Sacubitril/Valsartan in Pediatric Patients With HF. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785405	Keine RCT
3	Anti-Secretory Drug in Treatment of Acute Watery Diarrhea. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05216822	Andere Population
4	Impact of Sacubitril/Valsartan on Quality of Life and Mortality of CKD vs Non-CKD in Heart Failure Patients. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04218435	Andere Population
5	The ENVI Study: Effect of Entresto on Left Ventricular Remodelling on Cardiac MRI. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348226	Andere Population
6	Special Drug Use Surveillance for Entresto Tablets. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781881	Keine RCT
7	Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575675	Andere Population
8	Pharmacodynamic Effects of Sacubitril/Valsartan on Natriuretic Peptides, Angiotensin and Neprilysin. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553303	Andere Population
9	Safety and Tolerability During Open-label Treatment With LCZ696 in Patients With CHF and Reduced Ejection Fraction. 2014. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226120	Andere Population
10	A Long-term (12 Months) Safety, Tolerability and Efficacy Study of LCZ696 in Patients With Essential Hypertension. 2010. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01256411	Andere Population
11	Change of NLRP3 Inflammasome Expression Level, Symptoms, and Functional Status in HFpEF Patients Treated With ARNI. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04269057	Keine RCT
12	Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219007	Andere Population

13	Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184661	Andere Population
14	Care Optimization Through Patient and Hospital Engagement Clinical Trial for Heart Failure. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035474	Andere Population
15	Assessment of Digital Consultations on Clinical Impact and Efficiency. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05413447	Andere Intervention
16	Trial of an Interactive CD-Program on 6 Months Readmission Rate in Patients With Heart Failure. 2006. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311194	Andere Intervention
17	Different Anti-Spastic Therapy Strategies After CABG Using Radial Artery Grafts. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310995	Andere Population
18	A randomized, study in healthy subjects to determine the bioavailability of 200 mg LCZ696 mini-tablet compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001803-57	Andere Population
19	A multicenter study to evaluate long-term safety and tolerability of open label sacubitril/valsartan in pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction wh.... Information not available in EudraCT. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004154-25	Keine RCT
21	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter, Phase 2 Study assessing the Safety, Tolerability and Efficacy of IONIS-AGT-LRX, an Antisense Inhibitor of Angiotensinogen Production, Ad.... 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005878-10	Andere Population
22	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Parallel Group Study of Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005030-38	Andere Population
24	CLCZ696B2319E1 Open Label Extension Study to Evaluate Long-term Safety of Sacubitril/Valsartan in Pediatric Patients With Heart Failure (HF).. 2022. Abrufbar unter: https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5060	Keine RCT
25	The Study is to Evaluate Long-term Safety of Sacubitril/Valsartan in Pediatric Patients With HF. 2020. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37503	Keine RCT
26	CLCZ696B2319E1 OL Extension Study to Evaluate Long-term Safety of Sacubitril/Valsartan in Pediatric Patients With HF. 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03785405	Keine RCT
28	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy study of LCZ696 in children (1 month to < 18 years) with heart failure. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004207-22	Duplikat
29	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696 Followed by a 52-week Study of LCZ696	Duplikat

	Compared With Enalapril in Pediatric Patients With Heart Failure. 2016. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678312	
30	Influence of NEP Inhibition on Vascular Leak and Inflammation (NEPi-INFLAMMATION). 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05600062	Andere Population
31	A Virtual Heart Failure Optimization Program for Guideline Directed Medical Therapy and Cardiac Rehabilitation. 2023. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05689086	Keine RCT
32	Randomized Implementation of Routine Patient-Reported Health Status Assessment Among Heart Failure Patients in Stanford Cardiology. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564572	Andere Intervention

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PANORAMA-HF (doppelblinder randomisierter Teil 2 der Studie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie (Teil 2) bestand darin, die Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) nachzuweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Teil 2 der PANORAMA-HF war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert, stratifiziert nach Altersgruppen (Gruppe 1: 6 bis <18 Jahre, Gruppe 2: 1 bis <6 Jahre, Gruppe 3: 1 Monat bis < 1 Jahr) und NYHA/Ross-Klasse (Klasse I/II, Klasse III/IV).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es sieben Amendments zum Studienprotokoll: 1. 08 AUG 2016 (vor FPFV): <ul style="list-style-type: none"> Der Hauptzweck dieser Änderung war die Untersuchung der Expositions-Wirkungs-Beziehung für die Altersgruppen ab 1 bis < 18 Jahre durch Hinzufügen einer zweiten (und niedrigeren) Dosis von Sacubitril/Valsartan (0,8 mg/kg). Um sicherzustellen, dass eine angemessene Anzahl klinischer Endpunkte in den primären Endpunkt des Global Rank Endpoint in Teil 2 einfließen, sollte die Studie beendet werden, wenn mindestens 80 Patienten ein Ereignis der Kategorie 1 oder 2 aufweisen. Für die Bestimmung des primären Endpunkts des Global Rank Endpoint sollte der PedsQL nur bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren verwendet werden (nur diese füllen den Fragebogen selbst aus). Mit diesem Amendment wurde auch eine Reihe weiterer klarstellender Änderungen an der Information zu Biomarkern, Blutentnahme, Studienmedikation, Endpunkten und Analysen vorgenommen. 2. 10 JUL 2017: Der Hauptzweck dieses Amendments bestand darin, technische Details zu entfernen, die sich auf die Flüssigformulierung der Studienmedikamente Sacubitril/Valsartan und Enalapril beziehen. 3. 01 OKT 2018: Zum Zeitpunkt dieses Amendments waren die Altersgruppen 1 und 2 (1 Jahr und älter) in Teil 1 abgeschlossen und etwa 86 Patienten in Teil 2 der Studie aufgenommen worden. Die Hauptzwecke dieses Amendments waren: <ul style="list-style-type: none"> Ausweitung der Untersuchung der Expositions-Wirkungs-Beziehung für die jüngste Altersgruppe (1 Monat bis < 1 Jahr) in Teil 1; Hinzufügen der Zieldosis für die jüngste Altersgruppe in Teil 2; Hinzufügen einer PK-Bewertung im Steady-State bei einer Untergruppe von Patienten in Teil 2 Altersgruppe 2 zur weiteren Bestätigung der Zieldosis für diese Altersgruppe;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Grenzwerte bezüglich der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und der fraktionellen Verkürzung (FS), um die Bandbreite der in Frage kommenden Patienten zu erweitern; • Hinzufügen einer Unterstudie zu Geschmack und Akzeptanz der beiden LCZ696/Placebo pädiatrischen Formulierungen (Flüssigkeit und Granulat) zu Teil 2. <p>4. 04 FEB 2019: Zum Zeitpunkt dieses Amendments waren die Altersgruppen 1 und 2 (1 Jahr und älter) in Teil 1 abgeschlossen und etwa 144 Patienten in Teil 2 der Studie aufgenommen worden. Der Grund für dieses Amendment war das Hinzufügen einer zusätzlichen vorläufigen Biomarker-Analyse. Diese Analyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 100 Patienten die 12. Woche erreicht hatten und umfasste eine Analyse der Veränderung des NT-proBNP vom Ausgangswert bis zur Woche 12. Der Zweck dieser Analyse bestand darin, den pädiatrischen Antrag bei der FDA (und möglicherweise anderen Gesundheitsbehörden) unter Verwendung von NT-proBNP als Brückenmarker für die Extrapolation, zu unterstützen. Diese Analyse sollte auch sollte auch unterstützende, beschreibende Darstellungen klinischer Endpunkte enthalten.</p> <p>5. 18 SEP 2020: Zum Zeitpunkt dieses Amendments war die Studie noch laufend. Alle Altersgruppen hatten Teil 1 abgeschlossen und ca. 325 Patienten waren in Teil 2 eingeschlossen worden. Der Hauptzweck dieses Amendment bestand in den folgenden Änderungen: Definition der Zieldosis und des Dosierungsschemas in Teil 2 für Patienten der Altersgruppe 3 basierend auf der Überprüfung der PK/PD/Sicherheitsdaten von Teil 1 der Altersgruppe 3, um die Aufnahme von Patienten der Altersgruppe 3 in Teil 2 der Studie zu ermöglichen. Die geplante Zieldosis von Sacubitril/Valsartan 2,3 mg/kg bid für Altersgruppe 3 in Teil 2, zusammen mit der Einführung einer Hypotonie-Sicherheitsüberwachung für diese Altersgruppe während der anfänglichen Hochtitrationsphase wurde in das Protokoll aufgenommen. Darüber hinaus konnten Patienten der Altersgruppe 3, die während Teil 2 der Studie 1 Jahr alt wurden und die die LCZ696/Placebo-Dosis von 2,3 mg/kg bid sicher vertrugen, auf eine LCZ696/Placebo-Dosis von 3,1 mg/kg bid (die Zieldosis für die Altersgruppe 2) auftitriert werden, wenn dies gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt im besten Interesse des Patienten lag. Zusätzlich wurden mit diesem Amendment noch einige kleinere organisatorische Änderungen an der Studie ins Protokoll aufgenommen.</p> <p>6. 08 OKT 2020: Zum Zeitpunkt dieses Amendments war die Studie noch laufend, hatten alle Altersgruppen Teil 1 abgeschlossen und ca. 335 Patienten waren in Teil 2 eingeschlossen worden. Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Änderungen die Patientenpopulation oder die Studienergebnisse beeinflussen: Die Gründe für diese Änderung waren die Angleichung der Anfangsdosis der Studienmedikation Altersgruppe 3 an die Altersgruppen 1 und 2, basierend auf früherer ACEI/ARB-Anwendung, die Formulierung zur Empfängnisverhütung an die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktuelle Sacubitril/Valsartan Investigator's Brochure anzugleichen und die Nachbeobachtungszeit für die Babys von Studienteilnehmerinnen, die während der Studienteilnahme schwanger wurden, festzulegen.</p> <p>7. 15 NOV 2021: Eine dringende Sicherheitsmaßnahme (Urgent Safety Measure – USM) wurde mit Wirkung vom 26. Oktober 2021 in Anbetracht eines Qualitätseignisses, das den in dieser Studie verwendeten aktiven Komparator (Enalapril) betraf, als Vorsichtsmaßnahme eingeführt, um die Sicherheit der Patienten und die Integrität der Studie zu gewährleisten. Im Nachhinein gab es kein Qualitätsproblem mit dem in der Studie verwendeten Material. Dieses Amendment spiegelt die Maßnahmen im Rahmen der USM wider und überarbeitete die primäre Analyse, um der USM Rechnung zu tragen. Zum Zeitpunkt dieses Amendments war die Studie noch nicht abgeschlossen. Die Rekrutierung wurde im Januar 2021 abgeschlossen und 339 von 375 randomisierten Patienten, die das Studienmedikament erhielten, hatten die Studie abgeschlossen oder die Studie zum Zeitpunkt der Ausstellung der USM abgebrochen. Es war geplant, dass die Studie bis Anfang Januar 2022 abgeschlossen sein würde. 36 Patienten waren am 26. Oktober 2021 noch in der Studie, von denen 5 die Studienmedikation abgesetzt hatten. 31 Patienten nahmen die Studienmedikation zu Beginn der USM. Die in diesem Amendment enthaltenen Änderungen im Zusammenhang mit der USM zielen darauf ab, die wissenschaftliche Integrität der Studie zu wahren.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligung in der Studie, unterschrieben von den Eltern oder gesetzlichen Betreuern der pädiatrischen Patienten, liegt vor. 2. Weibliche und männliche Patienten im Alter von 1 Monat (≥ 44 Wochen nach der Empfängnis für frühgeborene Säuglinge) bis unter 18 Jahren 3. Chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion einschließlich Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (außer bei neu diagnostizierten Fällen) 4. NYHA-Klassifizierung II-IV (bei älteren Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren) oder Ross-HF-Klassifizierung II-IV (bei jüngeren Kindern unter 6 Jahren) [Hinweis: Ältere Kinder dürfen mit NYHA-Klasse I zum Zeitpunkt des Screening in die Studie eintreten, falls früher NYHA II-IV vorlag. Jüngere Kinder müssen Ross-Klasse II oder höher bei Randomisierung aufweisen]. 5. Systemische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ≤ 45 % oder Verkürzungsfraktion $\leq 22,5$ % (erhoben durch Echokardiogramm, MRT, MUGA oder linksventrikuläres Angiogramm innerhalb eines Monats vor Start in Studienteil 2) [Hinweis: Ziel in der Studie ist es, ungefähr 80 % der Patienten mit systemischer linksventrikulärer EF ≤ 40 % oder Verkürzungsfraktion ≤ 20 % für Studienteil 2 einzuschließen] 6. Biventrikuläre Physiologie mit systemischem linken Ventrikel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Für Teil 1 PK/PD: Vor der Screeningvisite müssen die Patienten mit ACEI oder ARB behandelt worden sein. Patienten der Altersgruppen 1 und 2 (1 bis < 18 Jahre) müssen aktuell mit einer täglichen Dosis, die äquivalent zu mindestens 0,2 mg/kg Enalapril ist, bevor sie Sacubitril/Valsartan 3,1 mg/kg als Einzeldosis erhalten. Patienten der Altersgruppe 3 (1 Monat bis < 1 Jahr) müssen aktuell mit einer täglichen Dosis, die äquivalent zu mindestens 0,1 mg/kg Enalapril ist, bevor sie Sacubitril/Valsartan 1,6 mg/kg als Einzeldosis erhalten.</p> <p>8. Die der Herzinsuffizienz zugrunde liegende Ätiologie ist eine der folgenden: Kongenitale Herzfehlbildung mit systemischer ventrikulärer systolischer Dysfunktion; idiopathische Kardiomyopathie; familiäre/vererbte und/oder genetische Kardiomyopathie; Myokarditis in der Vorgeschichte; neuromuskuläre Störung; angeborene Stoffwechselstörung; mitochondriale Störung; erworben (Chemotherapie, iatrogen, Infektion, Rheuma, Ernährung); ischämisch (z. B. Kawasaki-Krankheit, post-operativ); linksventrikuläre Nichtkompaktierung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit einem einzigen Ventrikel oder einem systemischen rechten Ventrikel 2. Patienten, die zum Zeitpunkt der Studienaufnahme auf der Liste der UNOS für eine Herztransplantation mit Status IA stehen oder hospitalisiert auf eine Transplantation warten und Inotropika oder ein VAD (Kreislaufunterstützungssystem) anwenden 3. Anhaltende oder symptomatische Dysrhythmien, die mit Arzneimittel- oder Gerätetherapie nicht kontrolliert werden können 4. Nur für Teil 2: Patienten, die sich innerhalb von 3 Monaten vor der Screeningvisite einer kardiovaskulären Operation oder einem perkutanen Eingriff zur Linderung oder Korrektur angeborener kardiovaskulärer Fehlbildungen unterzogen haben, sowie Patienten, denen eine korrektive Herzoperation innerhalb von 12 Monaten nach Beginn von Studienteil 2 bevorsteht. 5. Patienten mit nicht operierter obstruktiver oder schwerer Klappenregurgitation (Aorten-, Pulmonal- oder Trikuspidalklappenerkrankung oder signifikanter systemischer ventrikulärer Ausfluss- oder Aortenbogen-obstruktion) 6. Patienten mit restriktiver oder hypertrophischer Kardiomyopathie 7. Nur für Teil 2: Aktive Myokarditis (Diagnose einer mutmaßlichen oder akuten Myokarditis innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn) 8. Symptomatische Hypotonie oder Blutdruckwerte unterhalb der berechneten 5. Perzentile des systolischen Blutdrucks (SBP) für das Alter bei der Vorsorgeuntersuchung 9. Nierengefäß-Hypertonie (einschließlich Nierenarterienstenose) 10. Schwere pulmonale Hypertonie (definiert durch den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) Index >6 Wood-Einheiten-m²), die nicht auf gefäßerweiternde Mittel (wie Sauerstoff, Nitroprussid oder Stickstoffmonoxid) anspricht. Hinweis: Die Messung des PVR ist keine Voraussetzung für die Studienteilnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 11. Vorgeschichte oder aktuelle klinische Anzeichen einer mittelschweren bis schweren obstruktiven Lungenerkrankung oder reaktiven Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma) 12. Serumkalium >5,3 mmol/L bei Visite 1 oder bei Visite 301 13. Patienten mit signifikanter Nierenerkrankung (eGFR, berechnet nach der modifizierten Schwartz-Formel, < 30% mittlere GFR nach Alter); Lebererkrankung (Serum AST oder ALT >3fache obere Grenze der Norm); Magen-Darm- oder Gallenbeschwerden (die die Absorption, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung oral verabreichter Arzneimittel beeinträchtigen könnten) 14. Gleichzeitig bestehende unheilbare Krankheiten oder andere schwere Erkrankungen (z. B. akute lymphatische Leukämie) oder andere signifikante Laborwerte, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder das Überleben ausschließen 15. Patienten mit einem Angioödem in der Vorgeschichte 16. Patienten mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen ACEI oder ARB 17. Patienten, deren Eltern oder Erziehungsberechtigte nicht einwilligen oder dem Kind nicht erlauben, zuzustimmen oder die nicht in der Lage sind, die Anweisungen zu befolgen oder die Folgemaßnahmen einzuhalten 18. Schwangere oder stillende (laktierende) Frauen 19. Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind schwanger werden können, es sei denn, sie wenden hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der Einnahme des Prüfpräparats und für 7 Tage nach Absetzen des Prüfpräparats an. 20. Anwendung anderer Prüfpräparate innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, je nachdem, was kürzer ist 21. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der Prüfmedikamente oder deren Hilfsstoffe oder gegen Medikamente ähnlicher chemischer Klassen 22. Empfänger einer größeren soliden Organtransplantation 23. Anamnese einer malignen Erkrankung eines Organsystems, behandelt oder unbehandelt, innerhalb des letzten Jahres mit einer Lebenserwartung von weniger als 1 Jahr 24. Jede fortgeschrittene schwere oder instabile Erkrankung, die die primären oder sekundären Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder den Patienten einem besonderen Risiko aussetzen könnte 25. Alle anderen medizinischen Zustände, die nach Ansicht des Prüfers den Patienten gefährden oder die Ergebnisse der Studie beeinflussen können, die nach Ansicht des Prüfers die Studienergebnisse beeinflussen könnten oder die der Prüfer für die Studie für ungeeignet hält 26. Patienten, die von einer Mutter gestillt werden, die ACEI einnimmt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 105 Zentren in 30 Ländern weltweit durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> Sacubitril/Valsartan: Die bestätigte Zieldosis basierend auf den PK/PD-Daten aus Teil 1 war 3,1 mg/kg bid für die Altersgruppen 1 und 2; unter Verwendung von 3,125 mg Granulat, 50 mg Tabletten, 100 mg Tabletten, 200 mg Tabletten oder Flüssigformulierung. Für die Altersgruppe 3 betrug die Zieldosis 2,3 mg/kg bid. Darüber hinaus konnten Patienten der Altersgruppe 3, die während der Studie ein Jahr alt wurden, auf eine Dosis von 3,1 mg/kg bid hochtitriert werden. Enalapril: Die Zieldosis war 0,2 mg/kg bid für die Altersgruppen 1 und 2, unter Verwendung von flüssiger Formulierung, 2,5 mg Tabletten, 5 mg Tabletten, 10 mg Tabletten. Für Altersgruppe 3 betrug die Zieldosis 0,15 mg/kg bid. Darüber hinaus konnten die Patienten der Altersgruppe 3, die während der Studie ein Jahr alt wurden, auf eine Dosis von 0,2 mg/kg bid hochtitriert werden. <p>Zusätzlich zu ihrer Studienmedikation erhielten die Patienten Placeboarzneimittel (Double-Dummy-Gabe), die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Sacubitril/Valsartan- bzw. der Enalapril-Behandlung entsprachen.</p>																								
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	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril unter Verwendung des Global Rank Endpoint:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Subkategorie</th> <th>Beschreibung</th> <th>Rang-Algorithmus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1</td> <td></td> <td>Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich</td> <td rowspan="2">Rangfolge innerhalb dieser Kategorie nach Zeit bis zum ersten Ereignis. Alle Ereignisse der Kategorie 1 werden als gleichwertig betrachtet</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">2</td> <td></td> <td>Verschlechterung der HI, definiert durch Anzeichen und Symptome einer verschlechterten HI, welche eine Intensivierung der HI-Therapie erfordert</td> <td rowspan="4">Innerhalb der Kategorie 2 werden die Patienten zunächst nach Ereignis-Unterkategorie und dann nach der Anzahl der Ereignisse innerhalb jeder Unterkategorie eingestuft. Weitere Rangfolge nach Zeit bis zum ersten Ereignis in der schlechtesten Unterkategorie.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td></td> <td>Verschlechterung; schlechtere NYHA/Ross-Klasse oder schlechterer PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Subkategorie	Beschreibung	Rang-Algorithmus	1		Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich	Rangfolge innerhalb dieser Kategorie nach Zeit bis zum ersten Ereignis. Alle Ereignisse der Kategorie 1 werden als gleichwertig betrachtet	A	Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich	2		Verschlechterung der HI, definiert durch Anzeichen und Symptome einer verschlechterten HI, welche eine Intensivierung der HI-Therapie erfordert	Innerhalb der Kategorie 2 werden die Patienten zunächst nach Ereignis-Unterkategorie und dann nach der Anzahl der Ereignisse innerhalb jeder Unterkategorie eingestuft. Weitere Rangfolge nach Zeit bis zum ersten Ereignis in der schlechtesten Unterkategorie.	B	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation	C	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation	D	Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung	3		Verschlechterung; schlechtere NYHA/Ross-Klasse oder schlechterer PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL	
Kategorie	Subkategorie	Beschreibung	Rang-Algorithmus																							
1		Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich	Rangfolge innerhalb dieser Kategorie nach Zeit bis zum ersten Ereignis. Alle Ereignisse der Kategorie 1 werden als gleichwertig betrachtet																							
	A	Tod; UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung am Ende der Studie erforderlich																								
2		Verschlechterung der HI, definiert durch Anzeichen und Symptome einer verschlechterten HI, welche eine Intensivierung der HI-Therapie erfordert	Innerhalb der Kategorie 2 werden die Patienten zunächst nach Ereignis-Unterkategorie und dann nach der Anzahl der Ereignisse innerhalb jeder Unterkategorie eingestuft. Weitere Rangfolge nach Zeit bis zum ersten Ereignis in der schlechtesten Unterkategorie.																							
	B	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI mit Aufenthalt auf der Intensivstation																								
	C	Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der HI ohne Aufenthalt auf der Intensivstation																								
	D	Verschlechterung der HI ohne Hospitalisierung																								
3		Verschlechterung; schlechtere NYHA/Ross-Klasse oder schlechterer PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
			E	Verschlechterung in NYHA/Ross oder PGI-S bei der letzten verfügbaren Bewertung im Vergleich zu Baseline	Rangfolge nach Kombination von NYHA/-Ross und PGI-S-Veränderungsgrad. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Grad der NYHA/Ross- und PGI-S-Änderung weitere Rangfolge nach PedsQL (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit), Veränderung gegenüber Baseline.
		4	Unverändert; unveränderte NYHA/Ross-Klasse und unveränderter PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL		
			F	NYHA/Ross und PGI-S unverändert bei der letzten verfügbaren Bewertung im Vergleich zu Baseline	Rangfolge nach NYHA/Ross-Klasse und PGI-S an Baseline. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Grad der NYHA/Ross- und PGI-S-Änderung weitere Rangfolge nach PedsQL (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit), Veränderung gegenüber Baseline.
		5	Verbesserung; verbesserte NYHA/Ross-Klasse oder verbesserter PGI-S-Score; und weitere Einstufung nach dem Bereich körperliche Funktionsfähigkeit des PedsQL		
			G	Verbesserung in NYHA/Ross oder PGI-S bei der letzten verfügbaren Bewertung im Vergleich zu Baseline	Rangfolge nach Kombination von NYHA/-Ross und PGI-S-Veränderungsgrad. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Grad der NYHA/Ross- und PGI-S-Änderung weitere Rangfolge nach PedsQL (Bereich körperliche Funktionsfähigkeit), Veränderung gegenüber Baseline.
		<p>ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; HI: Herzinsuffizienz; NYHA: New York Heart Association; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; UNOS: United Network of Organ Sharing; VAD: Ventricular Assist Device</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verzögerung des Auftretens von Ereignissen der Kategorie 1 und 2 (Tod, UNOS-Status 1 A Listung für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD/ECMO/mechanische Beatmung/intra-aortale Ballonpumpe Bedarf an lebenserhaltenden Maßnahmen am Ende 			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz, definiert durch Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz, die Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie nötig machen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der NYHA/Ross Funktionsklassen • Verbesserung im PGI-S-Score <p>Vergleich von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Daten in einer Subpopulation • Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Weitere Zielkriterien:</u> Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung im PedsQL • Veränderung des NTproBNP • Verbesserung im PGI-C-Score • Reduktion der Ereignisse der Kategorie 1 und 2 (Tod, UNOS-Status 1 A Listung für Herztransplantation oder gleichwertig; VAD/ECMO/mechanische Beatmung/intra-aortale Ballonpumpe Bedarf an lebenserhaltenden Maßnahmen am Ende der Studie oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz, definiert durch Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz, die Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie nötig machen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien in Teil 2 der Studie wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für den Global Rank Endpunkt wurde basierend auf der Carvedilol Pediatric HF Studie ein Mann-Whitney-Wilcoxon Odds von 0,753 bestimmt.</p> <p>Für die Analyse eines geordneten kategoriellen Endpunkts mittels stratifiziertem Wilcoxon Rangsummentest, einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 sowie einer Power von 70 % resultiert hieraus ein Stichprobenumfang von 177 Patienten pro Arm (354 Patienten gesamt). Simulationsstudien zeigen, dass die Power für den Global Rank Endpunkt um etwa 10 – 20 % höher liegt als für den geordneten kategoriellen Endpunkt (Referenz Sun et al). Auf dieser Basis wurde für diese Studie eine Power von 80 % angenommen.</p> <p>Wegen der geplanten Interimsanalyse wurde der Stichprobenumfang auf 180 Patienten pro Arm (360 Patienten gesamt) erhöht. Basis der Berechnung war die O'Brien-Fleming Methode (Lan-DeMets alpha spending Funktion).</p> <p>Die Berechnung der Stichprobenumfangs erfolgte mit nQuery.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Nicht zutreffend, da die Kriterien für die geplante Interimsanalyse nicht erfüllt wurden und diese somit nicht durchgeführt wurde.</p> <p>Eine zusätzliche Interimsanalyse der Veränderung der NTproBNP ab Baseline war geplant und wurde durchgeführt, nachdem ungefähr 100 Patienten die Visite an Woche 12 erreicht hatten. Der Zweck dieser</p>

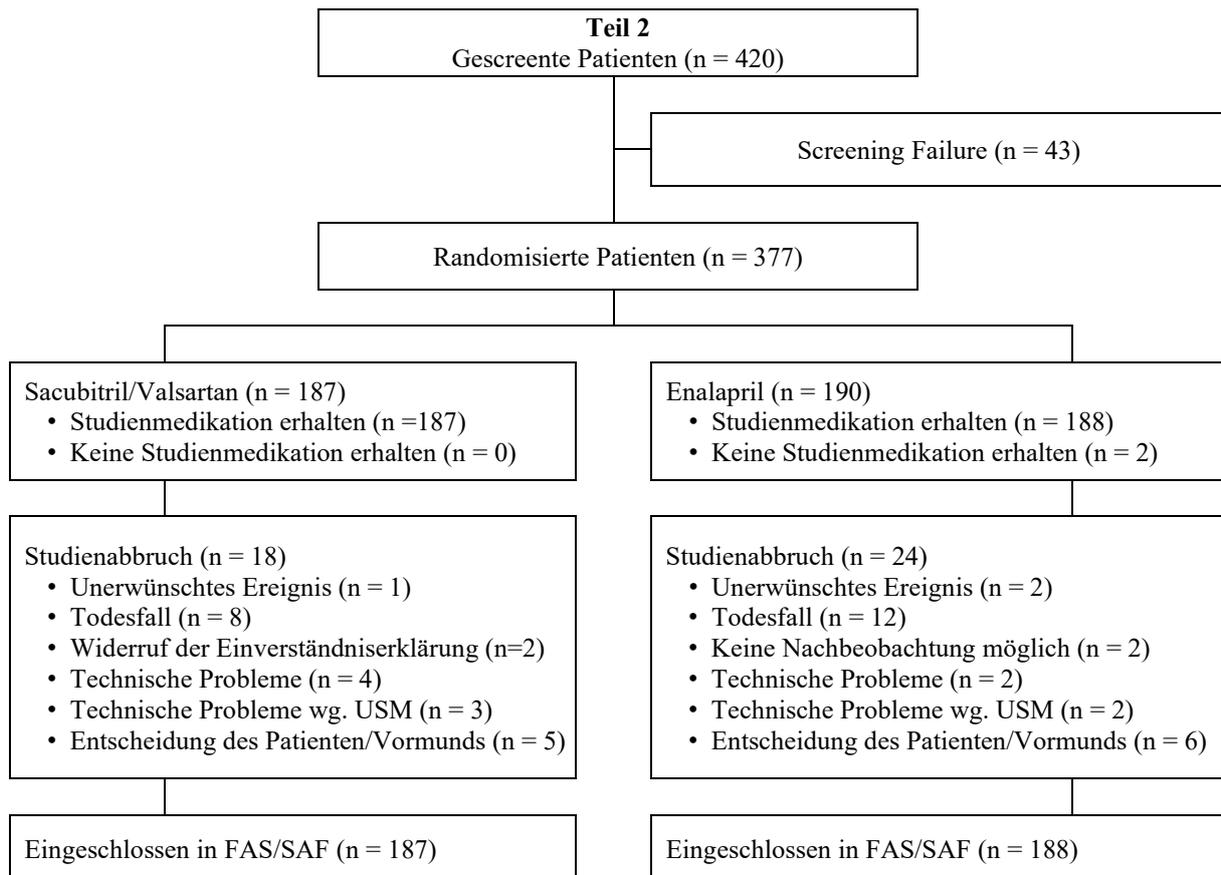
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimsanalyse bestand in der Unterstützung eines Extrapolationsansatzes für die FDA.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällig Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern nach vorgegebenen Stratifizierungsfaktoren stratifiziert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Altersgruppen (Altersgruppen 1, 2 und 3) und NYHA/Ross-Klassen (Klasse I/II, Klasse III/IV) stratifiziert, um eine um eine ausgewogene Verteilung der Behandlung innerhalb jeder Altersgruppe zu gewährleisten.
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 Randomisierungsnummern wurden nach dem folgenden Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unverzerrt blieb und vor den Patienten und den Mitarbeitern des Prüfers verborgen war. Eine randomisierte Patientenliste wurde vom IRT-Anbieter mithilfe eines validierten Systems erstellt, das die die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisiert. Diese Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen verknüpft, die ihrerseits mit Nummern verknüpft. Eine separate Medikamentenliste wurde von oder unter der Verantwortung von Novartis Drug Supply Management mit Hilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung von Medikamentennummern zu den Packungen mit den Prüfpräparaten automatisiert.
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?	Für Teil 2 wurden alle in Frage kommenden Patienten über die Interactive Response Technology (IRT) in eine der Behandlungsgruppen randomisiert. Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT, nachdem er bestätigt hatte, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT wies dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die dazu diente, ihn einem Behandlungsarm zuzuordnen und eine eindeutige für die erste Packung des Studienmedikaments, die an den Patienten ausgegeben wurde. Die Randomisierungsnummer wurde nicht an das Personal vor Ort weitergegeben.
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?	Alle in die Studien involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, untersuchender Arzt, mit der Auswertung betraute Personen) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet (mit Ausnahme des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers sowie der Mitglieder des Data Monitoring Committee). Ein unverblindetes Team, das nicht an der Durchführung der Studie beteiligt war, führt die NT-proBNP-Interimsanalyse durch. Das Novartis-Team, das für die Durchführung der laufenden Studie verantwortlich war, blieb verblindet. Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Es wurde ein Doppel-Dummy-Design verwendet, da die Identität der Prüfbehandlung nicht verschleiert werden konnte, da die Arzneimittel sichtbar unterschiedlich waren.</p> <p>Die Identität der Behandlungen wurde durch die Verwendung von Placebo-Prüfpräparaten verschleiert, die hinsichtlich Verpackung, Beschriftung, Verabreichungsschema, Aussehen, Geschmack und Geruch mit den aktiven Prüfpräparaten identisch waren.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Für den primären Endpunkt wurde innerhalb jedes Stratums die Mann-Whitney (MW)-Wahrscheinlichkeit definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient aus der LCZ696-Gruppe ein besseres Ergebnis erzielt als der Patient aus der Enalapril-Gruppe plus die Hälfte der Wahrscheinlichkeit, dass der Patient aus der LCZ696-Gruppe das gleiche Ergebnis hat wie der Patient aus der Enalapril-Gruppe, wenn die beiden Patienten unabhängig voneinander aus der LCZ696-Gruppe und der Enalapril-Gruppe entnommen werden. Dementsprechend wurde das MW-Odds definiert als „(eins minus die MW-Wahrscheinlichkeit) geteilt durch die MW-Wahrscheinlichkeit“.</p> <p>Die Nullhypothese lautete, dass die MW-Odds in allen Strata gleich eins waren, während die alternative Hypothese war, dass das MW-Odds in mindestens einem Stratum nicht gleich eins war. Die Hypothese wurde mit dem stratifizierten Wilcoxon-Rangsummentest mit modifizierter Altersgruppe (6 Jahre bis < 18 Jahre, 2 Jahre bis < 6 Jahre, 1 Monat bis < 2 Jahre) und der NYHA/Ross-Klasse (Klasse I/II, III/IV) als Stratifikationsfaktoren getestet. Der Test wurde zweiseitig mit einem Gesamtsignifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Von einer Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril in Bezug auf den Global Rank Endpoint wurde ausgegangen, wenn der Test signifikant war und die Punktschätzung der MW-Gesamtwahrscheinlichkeit größer als 0,5 war (entspricht einer Punktschätzung des MW-Odds von kleiner als 1).</p> <p><u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten positiv adjudizierten Ereignis der Kategorie 1 oder 2 wurde mithilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach modifizierter Altersgruppe und NYHA/Ross-Klasse (Klasse I/II, Klasse III/IV) bei der Randomisierung mit Behandlung (LCZ696, Enalapril) als fixed-effect Faktor analysiert.</p> <p>Die Veränderung der NYHA/Ross-Klassen und die PGI-S-Veränderung wurden anhand eines kumulativen Proportional-Odds-Modell analysiert. Für jede Visite (Woche 4, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und Woche 52) verwendete das Modell die Veränderung der NYHA/Ross-Klassen und die PGI-S-Veränderung als Reaktion mit Behandlung (LCZ696, Enalapril), NYHA/Ross-Klasse (Klasse I bis Klasse IV) an Baseline und modifizierter Altersgruppe als festen Effekt.</p> <p>Die Inzidenz von behandlungsbedingten UE (neu oder verschlimmert) wurde nach primärer SOC, PT, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament deskriptiv zusammengefasst. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von Todesfällen, SUE und UE, die zum Abbruch der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung führten, nach primärer SOC und PT deskriptiv zusammengefasst. Die Labordaten wurden unter Verwendung erweiterter Normbereiche in Form von Shift-Tabellen zusammengefasst, deskriptive Statistiken der Rohdaten und der Veränderungen gegenüber Baseline (Mittelwert, Mediane, Standardabweichungen, Bereiche) wurden erstellt sowie auffällige Werte in den Datenlisten gekennzeichnet. Daten aus anderen Tests (z B. Vitalparameter) wurden deskriptiv zusammengefasst, indem die absoluten Werte und die Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Beurteilungszeitpunkt gezeigt wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Alter, NYHA/Ross-Klasse, Abstammung, Region, Geschlecht, COVID-19-Phase und vorheriger ACEI/ARB-Anwendung wurden durchgeführt. Zusätzliche wurde eine Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation durchgeführt und das primäre Zielkriterium in der Per-Protocol-Population ausgewertet. Eine weitere Sensitivitätsanalyse betrifft die vom USM betroffenen Patienten: Hier werden die kompletten Daten einschließlich des Teils, in dem die Patienten ohne Behandlung waren, in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossen.
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	a) Gesamt: n = 377 <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril/Valsartan: n = 187 • Enalapril: n = 190 b) Gesamt: n = 375 <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril/Valsartan: n = 187 • Enalapril: n = 188 c) Gesamt: n = 375 <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril/Valsartan: n = 187 • Enalapril: n = 188
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten in der Enalapril-Behandlungsgruppe erhielten keine Studienmedikation und wurden deshalb in der Analyse nicht berücksichtigt (Fehlrandomisierung). Siehe CONSORT-Flowchart im Anschluss an diese Tabelle
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 03 NOV 2016 LPLV:03 JAN 2022 Screening-Phase: 3 Wochen Doppelblinde Behandlungsphase: 52 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Studienprotokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PANORAMA-HF

Studie: PANORAMA-HF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht PANORAMA-HF	CSR

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 PANORAMA-HF handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive Response System.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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:

Zusätzlich zu ihrer Studienmedikation erhielten die Patienten Placeboarzneimittel (Double-Dummy-Gabe), die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Sacubitril/Valsartan- bzw. der Enalapril-Behandlung entsprachen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studien involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, untersuchender Arzt, mit der Auswertung betraute Personen) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet (mit Ausnahme des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers sowie der Mitglieder des Data Monitoring Committee).

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:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in der Studie involvierten Personen (Studienpersonal, Prüffärzte und Mitarbeitende der statistischen Auswertung) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Endpunkt: Schwere Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in der Studie involvierten Personen (Studienpersonal, Prüffärzte und Mitarbeitende der statistischen Auswertung) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere Krankheitsprogression“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Endpunkt: Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in der Studie involvierten Personen (Studienpersonal, Prüffärzte und Mitarbeitende der statistischen Auswertung) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierungen und Verschlechterung der HI“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in der Studie involvierten Personen (Studienpersonal, Prüffärzte und Mitarbeitende der statistischen Auswertung) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.
Der PedsQL wird von den Patienten selbst bzw. deren Eltern ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten für den PedsQL lagen durchgehend bis einschließlich Woche 52 bei über 80 % insgesamt sowie pro Behandlungsgruppe.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Endpunkt: Kombinierte Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in der Studie involvierten Personen (Studienpersonal, Prüffärzte und Mitarbeitende der statistischen Auswertung) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. 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:

Das Verzerrungspotenzial für die kombinierten Endpunkte wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in der Studie involvierten Personen (Studienpersonal, Prüffärzte und Mitarbeitende der statistischen Auswertung) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. 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:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ wird in der PANORAMA-HF-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.*
 - *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: _____

1. 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:

2. 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 Patientenzahlen 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:

3. 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:

4. 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 Studienebene. 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:
