

# Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-56

Version: 1.1

Stand: 31.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1628  
DOI: 10.60584/A23-56\_V1.1

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

14.06.2023

## Interne Projektnummer

A23-56

## DOI-URL

[https://dx.doi.org/10.60584/A23-56\\_V1.1](https://dx.doi.org/10.60584/A23-56_V1.1)

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: [https://dx.doi.org/10.60584/A23-56\\_V1.1](https://dx.doi.org/10.60584/A23-56_V1.1).

### **Schlagwörter**

Sacubitril, Valsartan, Herzinsuffizienz, Kind – Vorschul-, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02678312

### **Keywords**

Sacubitril, Valsartan, Heart Failure, Child – Preschool, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02678312

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lukas Gockel
- Nadja Abu Rajab
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Daniela Preukschat

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>1.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 ..... 3</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Sacubitril/Valsartan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sacubitril/Valsartan wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacubitril/Valsartan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **1.5 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0**

Die vorliegende Version 1.1 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 07.09.2023. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

In Abschnitt II 1.3.2 wurde im Abschnitt „Zu Schritt 2b: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis  $\leq$  18 Jahren mit einer Herzinsuffizienz abzüglich derer mit kodierter Rechtsherzinsuffizienz. Bestimmung der Obergrenze“ die Bewertung korrigiert, indem die Aussagen zur Kodierung der globalen Herzinsuffizienz entfernt wurden.

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf die Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.16</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang B Bewertung der Studie PANORAMA-HF .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang B.1 Vom pU eingeschlossene Studie.....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang B.2 Studien und Patientencharakteristika .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang B.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.27</b>
<b>I Anhang B.3.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.27</b>
<b>I Anhang B.3.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.30</b>
<b>I Anhang B.3.3 Ergebnisse.....</b>	<b>I.32</b>
<b>I Anhang B.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....</b>	<b>I.36</b>
<b>I Anhang B.4 Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie PANORAMA-HF .</b>	<b>I.36</b>
<b>I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>I.37</b>
<b>I Anhang B.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>I.40</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.44</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan.....	I.6
Tabelle 3: Sacubitril/Valsartan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan.....	I.10
Tabelle 5: Sacubitril/Valsartan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.15
Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.20
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.24
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril .....	I.28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.31
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril .....	I.32
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.34
Tabelle 15: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril .....	I.40
Tabelle 16: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	I.42
Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril .....	I.42

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF .....	I.37
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF	I.37
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF .....	I.38
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF .....	I.38
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF .....	I.39
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF	I.39

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin-Konvertierungsenzym
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
BSC	Best supportive Care
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V.
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVFS	linksventrikuläre Verkürzungsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NT-proBNP	N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PK/PD	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UNOS	United Network of Organ Sharing
VAD	Ventricular Assist Device

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacubitril/Valsartan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Hinweisen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.  
c. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Der G-BA weist im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Aktenzeichen: B 3 KR 14/21 R) Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation

aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, grundsätzlich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V in Betracht kommen.

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und zieht eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz von Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Studienpool und Studiendesign**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für den direkten Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert. Der pU schließt auf Basis der von ihm herangezogenen Vergleichstherapie die Studie PANORAMA-HF zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril in seinen Studienpool ein. Für diese Studie legt der pU in Modul 4 B des Dossiers eine Teilpopulation vor, die er für seine Bewertung heranzieht.

Die RCT PANORAMA-HF wird nicht für die Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan herangezogen, da sie nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Dies wird nachfolgend erläutert.

Unabhängig von der oben beschriebenen Fragestellung hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der in Modul 4 B vorgelegten Daten der Studie PANORAMA-HF beauftragt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Auswertung findet sich weiter unten.

### **Ergebnisse**

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PANORAMA-HF***

Die Studie PANORAMA-HF ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

### ***Studie PANORAMA-HF untersucht nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der G-BA hat für die vorliegende Fragestellung unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 2). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen von BSC kommen krankheitsspezifische Therapien nicht bzw. nicht mehr regelhaft in Betracht. Die in der Studie PANORAMA-HF eingesetzte Therapie mit Enalapril stellt keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie PANORAMA-HF nicht umgesetzt und die Studie wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die vorliegende Fragestellung keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan.

Tabelle 3: Sacubitril/Valsartan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Hinweisen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>c. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie PANORAMA-HF

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie PANORAMA-HF ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Vorteil für Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)
- Für die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für alle weiteren herangezogenen Endpunkte ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Hinweisen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiation zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>c. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Aktenzeichen: B 3 KR 14/21 R) Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, grundsätzlich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V in Betracht kommen.

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und zieht eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz von Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sacubitril/Valsartan (Stand zum 17.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Sacubitril/Valsartan (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sacubitril/Valsartan (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sacubitril/Valsartan (letzte Suche am 17.04.202)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sacubitril (letzte Suche am 27.06.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für den direkten Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert. Der pU schließt auf Basis der von ihm herangezogenen Vergleichstherapie die Studie PANORAMA-HF [2] zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril in seinen Studienpool ein. Für diese Studie legt der pU in Modul 4 B des Dossiers eine Teilpopulation vor, die er für seine Bewertung heranzieht (siehe I Anhang B.2).

Die RCT PANORAMA-HF wird nicht für die Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan herangezogen, da sie nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Dies wird nachfolgend erläutert.

Unabhängig von der in Kapitel I 2 dargestellten Fragestellung hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der in Modul 4 B vorgelegten Daten der Studie PANORAMA-HF beauftragt. Diese Auswertung erfolgt in I Anhang B, eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Kapitel I 5.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PANORAMA-HF

Die Studie PANORAMA-HF ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion. Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU eine Teilpopulation (Alter 1 Jahr bis < 18 Jahre) der Studie PANORAMA-HF zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril heran.

Für die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen sind keine Therapien zugelassen. Der G-BA hat für die vorliegende Fragestellung daher unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 4). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen von BSC kommen krankheitsspezifische Therapien nicht bzw. nicht mehr regelhaft in Betracht. Der zulassungskonforme Einsatz von Enalapril hätte im Rahmen von BSC demnach nur bei Patientinnen und Patienten erfolgen sollen, bei denen Enalapril bedarfsgerecht zur Symptomkontrolle bei einer Hypertonie indiziert gewesen wäre. In der gesamten Studienpopulation der Studie PANORAMA-HF wiesen allerdings nur < 10 % der Patientinnen und Patienten eine Hypertonie in ihrer Krankheitsgeschichte auf. Die in der Studie PANORAMA-HF eingesetzte Therapie mit Enalapril stellt daher keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie PANORAMA-HF nicht umgesetzt und die Studie wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Fazit**

Die Studie PANORAMA-HF wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan herangezogen, da sie nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Sacubitril/Valsartan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Hinweisen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>c. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der der zwar für die Nutzenbewertung die Studie PANORAMA-HF heranzieht, den Zusatznutzen jedoch ebenfalls als nicht belegt einstuft.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie PANORAMA-HF

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie PANORAMA-HF (siehe I Anhang B) ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Vorteil für Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs])
- Für die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für alle weiteren herangezogenen Endpunkte ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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 [online]. 2016 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678312>.
3. Novartis. 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; CLCZ696B2319. 2023.
4. 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 [online]. 2018 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23967>.
5. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004207-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004207-22).
6. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <https://lbctr.moph.gov.lb/LBCTR/Trials/Details/5190>.
7. Novartis. Entresto Granulat zur Entnahme aus Kapseln [online]. 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie; Chronische Herzinsuffizienz [online]. 2015 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: [https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL\\_Chronische\\_Herzinsuffizienz\\_Nov\\_2015\\_Rickers.pdf](https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL_Chronische_Herzinsuffizienz_Nov_2015_Rickers.pdf).

9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Sacubitril**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( sacubitril OR LCZ-696 OR AHU-377 ) AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child"

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
sacubitril* OR LCZ-696 OR LCZ696 OR (LCZ 696) OR AHU-377 OR AHU377 OR (AHU 377) // Select Age Range: Under 18

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search / Advanced Search

<b>Suchstrategie</b>
(sacubitril OR LCZ-696 OR LCZ696 OR LCZ 696 OR AHU-377 OR AHU377 OR AHU 377) AND (child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent)

## I Anhang B Bewertung der Studie PANORAMA-HF

Auftragsgemäß werden nachfolgend die Methodik und die Ergebnisse der in Modul 4 B vorgelegten Studie PANORAMA-HF ausgewertet.

### I Anhang B.1 Vom pU eingeschlossene Studie

Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CLCZ696B2319 (PANORAMA-HF <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [3]	ja [2,4-6]	nein
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool des pU besteht aus der Studie PANORAMA-HF.

### I Anhang B.2 Studien und Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studie PANORAMA-HF sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 beschrieben.

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PANORAMA-HF (Teil 2) <sup>b</sup>	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche mit chronischer Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären, systolischen Dysfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 Monat bis &lt; 18 Jahre</li> <li>▪ LVEF ≤ 45 % oder LVFS ≤ 22,5 %</li> <li>▪ NYHA / Ross-Klasse ≥ II<sup>c</sup></li> </ul>	Sacubitril/Valsartan (N = 187) Enalapril (N = 190)  davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>d</sup> : Sacubitril/Valsartan (n = 182) Enalapril (n = 184 <sup>e</sup> )	Screening: bis zu 3 Wochen  Behandlung: 52 Wochen  Nachbeobachtung: 30 Tage <sup>f</sup>	105 Studienzentren in 30 Ländern <sup>g</sup>  11/2016–01/2022 <sup>h</sup>	primär: Global-Rank-Endpunkt  sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. Im Rahmen der kombinierten Phase-II/III-Studie PANORAMA-HF wurden in einer offenen PK/PD-Phase (Teil 1) zur Dosisfindung 26 Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Nachfolgend wird lediglich die für vorliegende Studienbewertung relevante 52-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase (Teil 2) dargestellt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mussten zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening eine NYHA / Ross-Klasse ≥ II aufweisen. Ein Studieneintritt war für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis &lt; 18 Jahren und NYHA-Klasse I zum Screening auch möglich, sofern diese zuvor in Klasse II–IV waren. Hingegen mussten Kinder von 1 bis &lt; 6 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Ross-Klasse II oder höher aufweisen.</p> <p>d. Für die vom pU ausgewertete Teilpopulation wurden 9 Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis &lt; 1 Jahr von der Analyse für das vorliegende Dossier ausgeschlossen, da diese nicht in das Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan fallen.</p> <p>e. Anzahl ordnungsgemäß randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. Nach Angaben der Studienunterlagen traten bei 2 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Randomisierungsfehler auf, sodass diese in den Analysen durch den pU nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>f. nur für UEs, UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand, VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich bzw. Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit und ohne Hospitalisierung</p> <p>g. davon gemäß Angabe aus Modul 4 B 7 Zentren in Deutschland. Weitere Angaben zur Lokalisation der Studienzentren liegen weder in Modul 4 B noch in den Studienunterlagen vor.</p> <p>h. Aufgrund von Fehlern bei der Eingabe von Laborwerten durch die Prüflabore wurde die Datenbank erneut geöffnet. Dabei wurden 300 der 365 betroffenen Aufzeichnungen korrigiert. Der erneute Database Lock erfolgte am 21.11.2022.</p> <p>LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVFS: linksventrikuläre Verkürzungsfraktion n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Intervention	Vergleich
PANORAMA-HF	Sacubitril/Valsartan 2-mal täglich, gewichtsbasiert (Zieldosis <sup>a</sup> : 3,1 mg/kg/Einzeldosis), oral <sup>b</sup> + Placebo 2-mal täglich, oral	Enalapril 2-mal täglich, gewichtsbasiert (Zieldosis <sup>a</sup> : 0,2 mg/kg/Einzeldosis), oral <sup>c</sup> + Placebo 2-mal täglich, oral
<p><b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktionen und vorübergehende Therapieunterbrechungen aufgrund von Sicherheitsbedenken waren jederzeit erlaubt.</li> <li>▪ Dosiserhöhungen oder Re-Initiierungen nach Therapieunterbrechung waren unter Berücksichtigung folgender Kriterien erlaubt:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Kaliumwert ≤ 5,4 mmol/l</li> <li>▫ eGFR ≥ 30 % des Altersmittels</li> <li>▫ eGFR-Abnahme &lt; 35 % gegenüber Baseline</li> <li>▫ systolischer Blutdruck &gt; 5. Perzentil des entsprechenden Alters</li> <li>▫ keine inakzeptable Toxizität nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erforderliche Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (ausgenommen bei neuer Diagnose)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kardiovaskuläre OP oder perkutane Intervention wegen angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen &lt; 3 Monate vor oder &lt; 12 Monate nach Studienbeginn</li> <li>▪ Organtransplantationen</li> <li>▪ ACE-Hemmer (&lt; 36 h vor Studienmedikation), ARB, Renin-Inhibitor während der Behandlungsdauer</li> <li>▪ andere Prüfpräparate, &lt; 5 Halbwertszeiten oder &lt; 30 Tage vor Studienbeginn</li> </ul> <p><b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jede nicht ausgeschlossen Behandlung für die chronische Herzinsuffizienz und mögliche Komorbiditäten</li> </ul>		
<p>a. angegeben ist die Zieldosis für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr. Eine Titration erfolgte ausgehend von der initialen Dosierung alle 2 Wochen, bis die maximal tolerierte Dosis oder Zieldosierung erreicht wurde. Gewichtsunabhängige Maximaldosis: 200 mg/Einzeldosis Sacubitril/Valsartan oder 10 mg/Einzeldosis Enalapril</p> <p>b. Die Einnahme von Sacubitril/Valsartan erfolgte als Tabletten (50 mg, 100 mg bzw. 200 mg), Granulat (3,125 mg) oder flüssige Darreichungsform.</p> <p>c. Die Einnahme von Enalapril erfolgte als Tabletten (2,5 mg, 5 mg bzw. 10 mg) oder flüssige Darreichungsform.</p> <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### Studiendesign und Patientenpopulation

Bei der Studie PANORAMA-HF handelt es sich um eine vom pU gesponserte Phase-II/III-Studie. Diese umfasst in Teil 1 eine offene Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)-Phase zur Dosisfindung und in Teil 2 eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase zur Bewertung von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer

Dysfunktion. In allen nachfolgenden Ausführungen wird lediglich der bewertungsrelevante Teil 2 der Studie PANORAMA-HF betrachtet.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahre mit einer chronischen Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion. Dabei musste eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 45\%$  oder eine linksventrikuläre Verkürzungsfraktion (LVFS)  $\leq 22,5\%$  vorliegen. Hinsichtlich der Krankheitsschwere mussten die Patientinnen und Patienten altersabhängig eine New York Heart Association (NYHA)- oder Ross-Klasse  $\geq 2$  aufweisen. Für Kinder  $\geq 6$  Jahre war ein Studieneintritt auch dann möglich, wenn diese zum Zeitpunkt des Screenings eine NYHA-Klasse I aufwiesen, jedoch zu einem früheren Zeitpunkt eine Einstufung in die Klasse II oder höher vorlag.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde nach den Merkmalen Altersgruppe (1 Monat bis < 1 Jahr vs. 1 Jahr bis < 6 Jahre vs. 6 Jahre bis < 18 Jahre) und NYHA/Ross-Klasse (Klasse I/II vs. Klasse III/IV) stratifiziert. In der Studie PANORAMA-HF wurden insgesamt 187 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 190 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert.

Entsprechend ihrer Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten über 52 Wochen entweder 2-mal täglich Sacubitril/Valsartan oder 2-mal täglich Enalapril, jeweils zusätzlich zu Placebo. Es wird angenommen, dass die Behandlung in beiden Studienarmen entsprechend der Fachinformation bzw. Empfehlungen der Leitlinien erfolgte (zur Erläuterung siehe Textabschnitt weiter unten).

Zusätzlich zur Studienmedikation sollten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beider Studienarme ihre Hintergrundtherapie der chronischen Herzinsuffizienz und gegebener Komorbiditäten fortführen, wobei Angiotensin-Konvertierungsenzym (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB) und Renin-Inhibitoren jedoch während der gesamten Behandlungsdauer nicht erlaubt waren.

Der primäre, kombinierte Endpunkt der Studie war ein Global-Rank-Endpunkt, der den Endpunkt Mortalität sowie verschiedenen Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Zudem wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

### ***Datenschnitte und Erhebungszeiträume***

Am 15.02.2019 erfolgte ein Datenschnitt für eine N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Biomarker Interimsanalyse zur Unterstützung eines Extrapolationsansatzes der Food and Drug Administration (FDA), nachdem ungefähr 100 Patienten die Visite der Woche 12 absolviert hatten. Eine weitere für die Studie PANORAMA-HF geplante Interimsanalyse zur

Effektivität konnte nicht durchgeführt werden, da die erforderliche Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht in jeder Alterskategorie erreicht wurde.

Die Studie endete protokollgemäß am 03.01.2022, nachdem mindestens 360 Patienten die Studie abgeschlossen hatten.

Gemäß den Angaben des pU werden die Endpunkte der Studie PANORAMA-HF bis Woche 52 (Zeitpunkt der letzten Dosis) nach Baseline erhoben. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, sollten die gemäß Studienprotokoll geplanten Visiten weiterhin absolvieren. Eine 30-tägige Nachbeobachtung wurde gemäß Studienprotokoll für die Endpunkte UEs, United Network of Organ Sharing (UNOS)-Status 1A für Herztransplantation oder eines äquivalenten Zustandes, Bedarf eines Ventricular Assist Device (VAD) / einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) / einer mechanischen Beatmung / einer intra-aortalen Ballonpumpe zur Lebenserhaltung sowie Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit und ohne Hospitalisierung durchgeführt.

#### ***Dosierung von Sacubitril/Valsartan und Enalapril in der Studie PANORAMA-HF***

Für die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan standen 2 pädiatrische Darreichungsformen (Granulat und Flüssigkeit) sowie 1 adulte Darreichungsform (Tabletten) zur Verfügung, welche 2-mal täglich oral eingenommen wurden. Gemäß Fachinformation wird eine gewichtsbasierte Dosierung für Patientinnen und Patienten < 40 kg Körpergewicht empfohlen [7]. Aus den Studienunterlagen ist jedoch nicht eindeutig ersichtlich, ab wann bzw. unter welchen Bedingungen die Patientinnen und Patienten eine pädiatrische oder adulte Darreichungsform erhielten. Die Dosierung der pädiatrischen Darreichungsformen erfolgte in Abhängigkeit des Alters, des Gewichts und der Vorbehandlung, wobei bei Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr eine Zieldosis von 3,1 mg/kg/Einzeldosis angestrebt werden sollte. Es bleibt jedoch unklar, welche genaue Dosierung die Patientinnen und Patienten erhielten. Es ist dennoch davon auszugehen, dass die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan weitestgehend zulassungskonform erfolgte.

Für die Behandlung mit Enalapril standen 1 pädiatrische Darreichungsform (Flüssigkeit) und 1 adulte Darreichungsform (Tabletten) zur Verfügung, welche 2-mal täglich oral eingenommen wurden. Ebenso wie im Interventionsarm erfolgte die Dosierung der pädiatrischen Darreichungsform in Abhängigkeit des Alters, des Gewichts und der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Für die Altersgruppe  $\geq 1$  Jahr sollte dabei eine Zieldosis von 0,2 mg/kg/Einzeldosis angestrebt werden. Auch für die Therapie mit Enalapril geht nicht eindeutig aus den Studienunterlagen hervor, ab wann die Patientinnen und Patienten welche Darreichungsform erhielten. Somit bleibt auch im Kontrollarm unklar, mit welcher genauen Dosis Enalapril die Patientinnen und Patienten behandelt wurden. In der bereits abgelaufenen Fassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene

Herzfehler e. V. (DGPK) zur chronischen Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter wurde im Off-Label-Use für Enalapril eine Zieldosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag bzw. eine maximale Tagesdosis von 40 mg empfohlen [8]. Die maximale Tagesdosis in der Studie PANORAMA-HF lag mit 20 mg deutlich niedriger.

### Vom pU vorgelegte Teilpopulation

In der Studie PANORAMA-HF wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahre eingeschlossen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr bis < 18 Jahre. Separate Auswertungen zur relevanten Teilpopulation im Sinne des Anwendungsgebiets legt der pU in seinem Dossier vor.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der in der Studie PANORAMA-HF eingeschlossenen, relevanten Teilpopulation.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacubitril/Valsartan N <sup>a</sup> = 182	Enalapril N <sup>a</sup> = 184
<b>PANORAMA-HF</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	8 (5)	8 (6)
Altersgruppe bei Randomisierung, n (%)		
6 Jahre bis < 18 Jahre	109 (60)	111 (60)
1 Jahr bis < 6 Jahre	73 (40)	73 (40)
Geschlecht [w / m], %	52 / 48	51 / 49
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	86 (47)	90 (49)
Schwarz	23 (13)	25 (14)
Asiatisch	55 (30)	45 (25)
Unbekannt oder andere	18 (10)	24 (13)
Gewicht (kg) bei Randomisierung		
MD (SD)	32,9 (24,5)	33,8 (26,2)
Median [Q1; Q3]	23,5 [12,8; 49,5]	27,8 [12,4; 46,3]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sacubitril/Valsartan N <sup>a</sup> = 182	Enalapril N <sup>a</sup> = 184
Ätiologie der primären Herzinsuffizienz, n (%)		
Myokarditis	20 (11)	28 (15)
Linksventrikuläre Non-Compaction	19 (10)	18 (10)
Im Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie	112 (62)	119 (65)
Angeborene Herzfehlbildung	20 (11)	27 (15)
Angeborene Stoffwechselstörung	3 (2)	1 (< 1)
Familiär/genetisch	28 (15)	30 (16)
Idiopathisch	62 (34)	61 (33)
Andere <sup>b</sup>	33 (18) <sup>c</sup>	24 (13) <sup>c</sup>
LVEF (%), MW (SD)	32,7 (7,5)	31,5 (7,9)
LVEF Kategorie (%), n (%)		
35 bis < 40	63 (35)	53 (29)
< 35	91 (50)	104 (56,5)
≥ 40	27 (15)	26 (14,1)
Fehlender Wert	1 (< 1)	1 (< 1)
NYHA/Ross-Klasse bei Baseline, n (%)		
Klasse I <sup>d</sup>	24 (13)	34 (19)
Klasse II	132 (73)	121 (66)
Klasse III	26 (14)	27 (15)
Klasse IV	0 (0)	2 (1)
Therapieabbruch, n (%) <sup>e</sup>	37 (20)	46 (25)
Studienabbruch, n (%) <sup>f</sup>	16 (9)	24 (13)
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten                      b. umfasst die Kategorien neuromuskuläre Erkrankung, Erworbene/Chemotherapie, mitochondriale Erkrankung, ischämisch sowie Sonstige                      c. eigene Berechnung                      d. Entgegen den Einschlusskriterien weisen 34 Patientinnen und Patienten eine Ross-Klasse I auf. Patientinnen und Patienten mit einer NYHA/Ross-Klasse I sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst.                      e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm (eigene Berechnungen) waren: UEs (10 % vs. 11 %), technische Probleme (4 % vs. 4 %), Abbruch durch Eltern/Betreuer (2 % vs. 4 %)                      f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm (eigene Berechnungen) waren: Tod (4 % vs. 6 %), Abbruch durch Eltern/betreuende Person (3 % vs. 3 %), technische Probleme (2 % vs. 2 %)</p> <p>LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm der Studie PANORAMA-HF ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich kaukasischer (47 % im Interventionsarm bzw. 49 % im Vergleichsarm) oder asiatischer Abstammung (25 % bzw. 30 %). Das mittlere Alter lag bei 8 Jahren, wobei 40 % der relevanten Teilpopulation der Altersgruppe 1 Jahr bis < 6 Jahre und 60 % der Altersgruppe 6 Jahre bis < 18 Jahre angehörten.

Zu Beginn der Studie lag die mittlere LVEF in beiden Behandlungsarmen bei etwa 32 %. Hinsichtlich der Krankheitsschwere zu Baseline wies mit 73 % im Interventionsarm und 66 % im Kontrollarm die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Einstufung in die NYHA/Ross-Klasse II auf. Entgegen den Einschlusskriterien lag zur Randomisierung bei 34 Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 1 Jahr bis < 6 Jahre eine Einstufung in die Ross-Klasse I vor. Dies entspricht 9 % der relevanten Teilpopulation bzw. 23 % der entsprechenden Altersgruppe. Unabhängig vom Alter lag bei 16 % der Patientinnen und Patienten eine NYHA/Ross-Klasse I zur Baseline vor, welche durch die Abwesenheit von Symptomen und Limitationen definiert ist. Diese Patientinnen und Patienten entsprechen somit nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PANORAMA-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PANORAMA-HF als niedrig eingestuft.

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass 7 deutsche Studienzentren an der Studie PANORAMA-HF beteiligt waren. Weiter führt der pU aus, dass für die medikamentöse Therapie deutscher Patientinnen und

Patienten eine spezielle lokale pädiatrische Leitlinie existiert, deren Empfehlungen sich an der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz orientiert [8]. Die empfohlenen Behandlungsalgorithmen seien in der Studie PANORAMA-HF umgesetzt und die Behandlung weiche somit nicht von den Empfehlungen der deutschen Leitlinie ab.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## **I Anhang B.3 Ergebnisse**

### **I Anhang B.3.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - schwere Herzinsuffizienzereignisse
    - UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand
    - VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich
    - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
  - Symptomatik (erhoben mittels Patient Global Impression of Severity [PGIS] und Patienten Global Impression of Change [PGIC])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - Angioödem (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - Hyperkaliämie (PT, SUEs)
  - Hypotonie (PT, SUEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie PANORAMA-HF Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Schwere Herzinsuffizienzereignisse <sup>b</sup>	Symptomatik (PGIS, PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Angioödem (PT, UEs)	Hyperkaliämie (PT, SUEs)	Hypotonie (PT, SUEs)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)
PANORAMA-HF	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b. Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse werden Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand</li> <li>▫ VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich</li> <li>▫ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> </ul> <p>c. keine verwertbaren Daten wegen hohen Anteils erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Anmerkungen zu Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs im folgenden Fließtext)</p> <p>ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff;                      RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UNOS: United Network of Organ Sharing; VAD: Ventricular Assist Device</p>										

## Anmerkungen zu Endpunkten

### Global-Rank-Endpunkt

Der primäre, kombinierte Endpunkt der Studie war ein Global-Rank-Endpunkt, der den Endpunkt Mortalität sowie verschiedene Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Der Global-Rank-Endpunkt umfasst sowohl patientenrelevante Komponenten, als auch Komponenten, die nicht per se patientenrelevant sind (z. B. NYHA/Ross-Klasse). Folglich wird der Endpunkt nicht für die ergänzende Bewertung der Studie PANORAMA-HF herangezogen.

### ***Patient Global Impression of Severity (PGIS)/ Patient Global Impression of Change (PGIC)***

Mit dem Fragebogen PGIS wird die aktuelle Herzinsuffizienz-bedingte Symptomatik erfasst. Die Symptomschwere der Herzinsuffizienz in den letzten 7 Tage wird je nach Alter durch die Patientinnen oder Patienten selbst (7 bis < 18 Jahre) oder die Eltern (< 5 Jahre) auf einer 5-stufigen Skala (keine, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer) eingeschätzt. Die Einschätzung der Herzinsuffizienzsymptome der Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 7 Jahre erfolgt durch das Zeigen auf ein Gesicht einer 3-stufigen Skala (gut, weder gut noch schlecht, schlecht).

Der Fragebogen PGIC erfasst die Veränderung der Schwere der Herzinsuffizienzsymptome gegenüber der Symptomschwere zu Studienbeginn. Die Veränderung der Symptomschwere wird dabei durch die Patientinnen und Patienten selbst (7 bis < 18 Jahre) oder die Eltern (< 5 Jahre) auf einer 5-stufigen Skala (viel besser, besser, unverändert, schlechter, viel schlechter) eingeschätzt. Die Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere der Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 7 Jahre erfolgt durch das Zeigen auf ein Gesicht einer 3-stufigen Skala (besser, weder besser noch schlechter, schlechter).

Aufgrund des Fokus auf der Symptomschwere der in der Studie PANORAMA-HF gestellten Fragen für den PGIS und PGIC werden diese der Kategorie Symptomatik zugeordnet.

### ***Erhebungszeitraum der Endpunkte unklar***

Für die Instrumente PGIS, PGIC und PedsQL legt der pU mit einem Amendment des statistischen Analyseplans im Oktober 2021 einen Stichtag der Analyse zu Woche 58 fest. Die Einführung dieses Stichtags begründet der pU nicht. In seinem Dossier legt der pU für die Endpunkte PGIS, PGIC und PedsQL 2 verschiedenen Auswertungen vor. In der präspezifizierten Primäranalyse unter Berücksichtigung des Stichtags gehen nach Angaben des pU Untersuchungen nach 52 Wochen unter Therapie, die später als 58 Wochen nach Baseline durchgeführt wurden, nicht in die Analyse ein. Hingegen werden in der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung des Stichtags auch Untersuchungen herangezogen, die später als 58 Wochen nach Baseline erhoben wurden. Durch dieses Vorgehen ergeben sich individuelle Beobachtungsdauern, die der pU allerdings nicht vorlegt. Für die vorliegende Bewertung der Studie PANORAMA-HF werden die präspezifizierten Primäranalysen unter Berücksichtigung des Stichtags für die Analyse herangezogen.

Der pU zieht für die Auswertung der Endpunkte Mortalität und schwere Herzinsuffizienzereignisse Ereigniszeitanalysen heran (siehe Tabelle 14). Dafür legt der pU Ereigniszahlen zu Woche 52 vor, berechnet das Hazard Ratio (HR) jedoch auf Basis der Daten zu Studienende. Dabei gehen Ereignisse und Zensurierungen in die Berechnung ein, die später als 52 Wochen bzw. später als 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. In der vorliegenden

Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass der verlängerte Zeitraum das HR nicht relevant beeinflusst.

### ***SUEs und Abbruch wegen UEs***

Bei der Erhebung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden neben therapiebezogenen Ereignissen in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind, erfasst (z. B. Herzinsuffizienz). Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen jedoch die Gesamtraten der SUEs und Abbrüche wegen UEs auch ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Die vorliegenden Gesamtraten zu den Endpunkten SUEs und Abbrüche wegen UEs sind somit nicht verwertbar und werden nicht für die Studienbewertung herangezogen.

### **I Anhang B.3.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Schwere Herzinsuffizienzereignisse <sup>b</sup>	Symptomatik (PGIS, PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Angioödem (PT, UEs)	Hyperkaliämie (PT, SUEs)	Hypotonie (PT, SUEs)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)
PANORAMA-HF	N	N <sup>c</sup>	H <sup>c, d</sup>	H <sup>c, e</sup>	H <sup>c, e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b. Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse werden Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand</li> <li>▫ VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich</li> <li>▫ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> </ul> <p>c. Durch die Betrachtung von 52 Behandlungswochen ergeben sich individuelle Beobachtungsdauern, die der pU nicht vorlegt. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und schwere Herzinsuffizienzereignisse führt dieser Aspekt in der vorliegenden Datensituation nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial (siehe folgender Fließtext).</p> <p>d. Es bleibt unklar, ob die Patientinnen und Patienten nach Therapieabbruch hinsichtlich aller Endpunktkomponenten nachbeobachtet wurden. Hohe Anteile an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (20 % vs. 25 %).</p> <p>e. Insgesamt hohe Anteile (PGIS/PGIC: ca. 25 %, PedsQL: ca. 30 %) von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden oder für die das schlechtestmögliche Ereignis angenommen wurde.</p> <p>f. keine verwertbaren Daten wegen hohen Anteils erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe I Anhang B.3.1)</p> <p>ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; H: hoch; N: niedrig; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UNOS: United Network of Organ Sharing; VAD: Ventricular Assist Device</p>											

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS und PGIC) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PedsQL) haben aufgrund insgesamt hoher Anteile (PGIS/PGIC: ca. 25 %, PedsQL: ca. 30 %) von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden oder für die das schlechtestmögliche Ereignis angenommen wurde, ein hohes Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse bleibt unklar, ob dieser auch nach einem Therapieabbruch in allen

Operationalisierungen weiter erhoben wurde. Die Ergebnisse des Endpunkts schwere Herzinsuffizienzereignisse haben aufgrund dieser Unsicherheit sowie den hohen Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (20 % vs. 25 %) ein hohes Verzerrungspotenzial.

Aufgrund der Betrachtung von 52 Behandlungswochen ergeben sich individuelle Beobachtungsdauern, die der pU nicht vorlegt. Somit ergibt sich zusätzlich zu den oben genannten Aspekten für die Ergebnisse aller Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Ausgenommen sind die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität, für die auf Grundlage der vorliegenden Datensituation von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

### I Anhang B.3.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang B.5, die Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs sowie zu Abbrüchen wegen UEs in I Anhang B.6 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PANORAMA-HF</b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik					
PGIS <sup>a, b</sup>	149	124 (83,2) <sup>d</sup>	156	129 (82,7) <sup>d</sup>	1,01 [0,91; 1,11] <sup>e</sup> ; 0,931 <sup>f</sup>
PGIC <sup>b, c</sup>	148	133 (89,9) <sup>d</sup>	154	138 (89,6) <sup>d</sup>	1,00 [0,93; 1,08] <sup>e</sup> ; 0,997 <sup>f</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
PedsQL <sup>b, g</sup>					
patientenberichtet <sup>h</sup>	114	18 (15,8)	116	16 (13,8)	1,14 [0,61; 2,13]; 0,670
elternberichtet	182	35 (19,2)	184	28 (15,2)	1,26 [0,80; 1,99]; 0,311

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>i</sup>	182	163 (89,6)	184	162 (88,0)	–
SUEs <sup>i</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>		
Abbruch wegen UEs <sup>i</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>		
Angioödem (PT, UEs)	182	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22]; 0,504
Hyperkaliämie (PT, SUEs)	182	0 (0,0)	184	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,18]; 0,301
Hypotonie (PT, SUEs)	182	5 (2,7)	184	2 (1,1)	2,53 [0,50; 12,86]; 0,264
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs) <sup>k</sup>	182	4 (2,2)	184	12 (6,5)	0,34 [0,11; 1,03]; 0,044 <sup>l</sup>
a. keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten ohne eine Zunahme um $\geq 1$ Punkt auf der Skala b. Mit Berücksichtigung des Stichtags der Analyse; Erhebungen, die später als 58 Wochen nach der Erhebung zu Baseline stattfanden, wurden von der Analyse ausgeschlossen (siehe I Anhang B.3.1). c. keine Verschlechterung zu Woche 52, Anteil der Patientinnen und Patienten mit den Antwortkategorien: viel besser, besser oder keine Veränderung d. eigene Berechnung e. eigene Berechnung, asymptotisch f. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]) g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um $\geq 15$ % zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. h. Eine patientenberichtete Erhebung des PedsQL erfolgte lediglich bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren. i. enthalten Ereignisse der Grunderkrankung j. keine verwertbaren Daten wegen hohen Anteils erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe I Anhang B.3.1) k. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. l. häufig aufgetretene Ereignisse (PT) in der Gesamtpopulation der Studie: Krampfanfall (n = 1 vs. n = 4) und Synkope (n = 1 vs. n = 2)					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PANORAMA-HF</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	182	n. e. 7 (3,8)	184	n. e. 12 (6,5)	0,56 [0,22; 1,43]; 0,225 <sup>c</sup>
kardiovaskuläre Mortalität <sup>b</sup>	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 11 (6,0)	0,52 [0,19; 1,42]; 0,202 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
schwere Herzinsuffizienzereignisse					
UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand	182	n. e. 5 (2,7)	184	n. e. 7 (3,8)	0,70 [0,22; 2,20]; 0,541 <sup>c</sup>
VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich <sup>d</sup>	182	n. e. 6 (3,3)	184	n. e. 12 (6,5)	0,48 [0,18; 1,29]; 0,147 <sup>c</sup>
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	182	n. e. 27 (14,8)	184	n. e. 25 (13,6)	1,10 [0,64; 1,89]; 0,741 <sup>c</sup>
<i>Gesamthospitalisierung (ergänzend dargestellt)</i>	<i>182</i>	<i>n. e. 64 (35,2)</i>	<i>184</i>	<i>n. e. 59 (32,1)</i>	<i>1,09 [0,76; 1,55]; 0,636<sup>c</sup></i>
<p>a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Altersgruppe und NYHA/Ross-Klasse</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c. Das HR liegt für den Zeitraum bis Woche 52 nicht vor. Dargestellt ist das HR für den Zeitraum bis zum Studienende. Es wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass der verlängerte Zeitraum das HR relevant beeinflusst.</p> <p>d. Zeit bis zum ersten aufgetretenen Ereignis</p> <p>ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UNOS: United Network of Organ Sharing; VAD: Ventricular Assist Device</p>					

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

### ***Schwere Herzinsuffizienzereignisse***

#### *UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand*

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich*

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz*

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Symptomatik (PGIS, PGIC)***

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben durch den Patient Global Impression of Severity (PGIS) bzw. den Patient Global Impression of Change (PGIC) zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den PedsQL ergeben sich weder für Auswertung der patientenberichteten Ereignisse der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre, noch für die Auswertung der elternberichteten Erhebung aller Patientinnen und Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor, da bei der Erhebung im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst wurden (siehe I Anhang B.3.1).

### ***Angioödem (UEs), Hyperkaliämie (SUEs) und Hypotonie (SUEs)***

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte Angioödem (UEs), Hyperkaliämie (SUEs) und Hypotonie (SUEs) jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Sacubitril/Valsartan, darunter fallen z. B. die PTs Krampfanfall und Synkope.

### **I Anhang B.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Studienbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant.

- Alter (1 Jahr bis < 6 Jahre vs. 6 Jahre bis < 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- NYHA/Ross-Klasse bei Randomisierung (Klasse I/II vs. Klasse III/IV)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

### **I Anhang B.4 Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie PANORAMA-HF**

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie PANORAMA-HF ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Vorteil für Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)
- Für die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für alle weiteren herangezogenen Endpunkte ergeben sich weder Vor- noch Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril.

### I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven

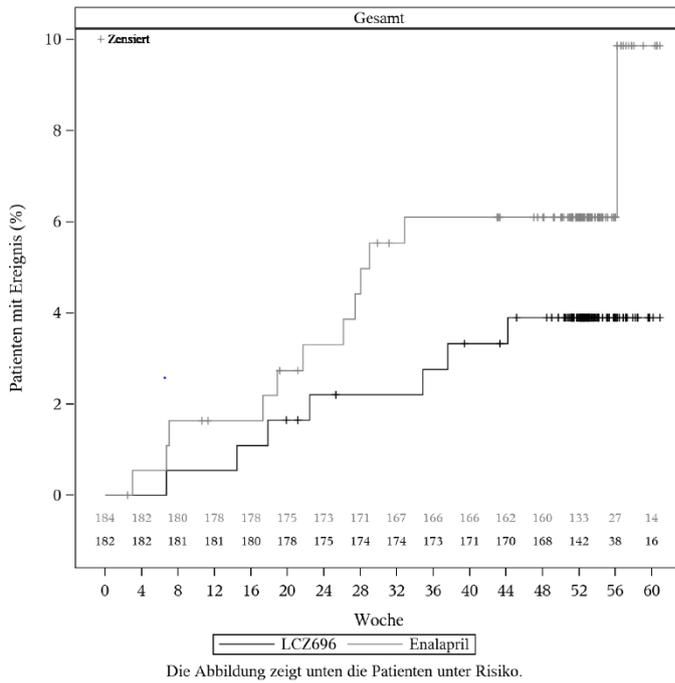


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF

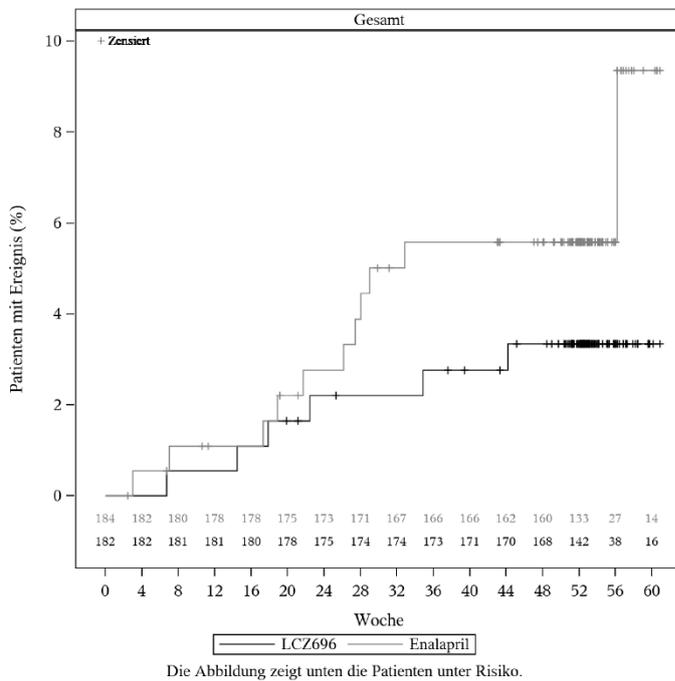


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF

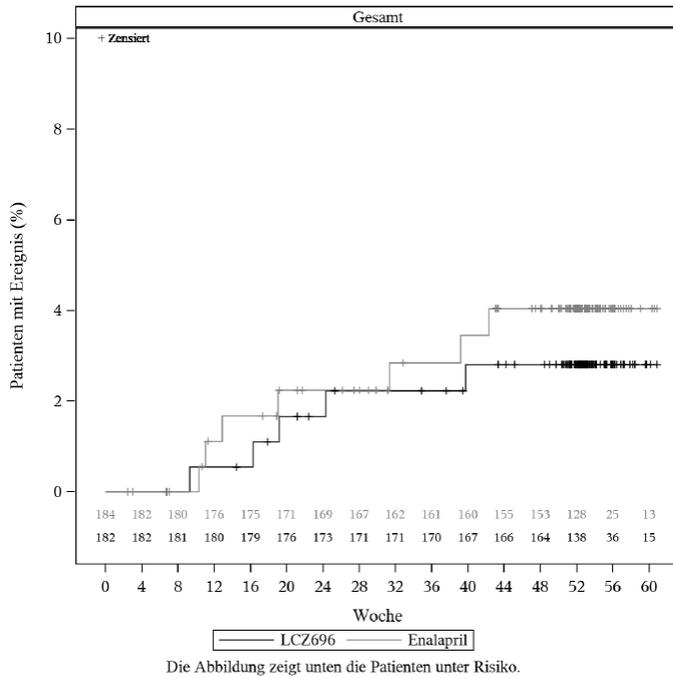


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF

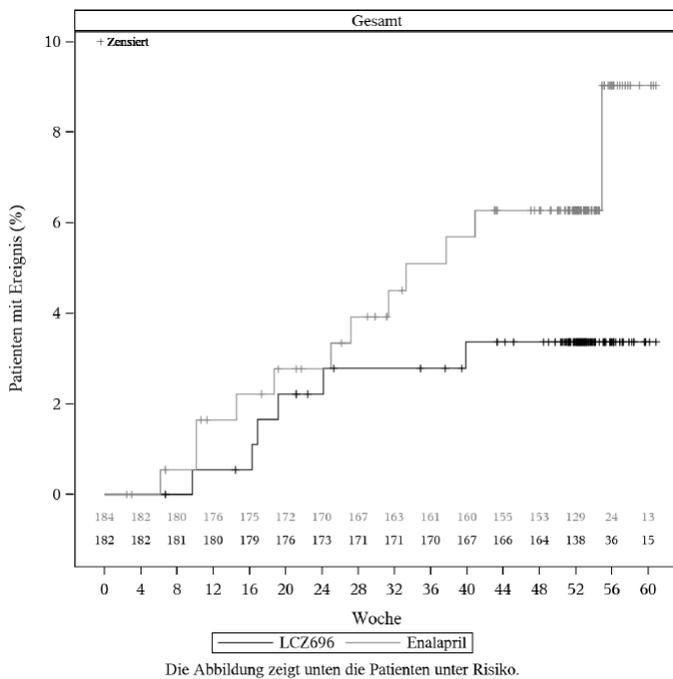


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF

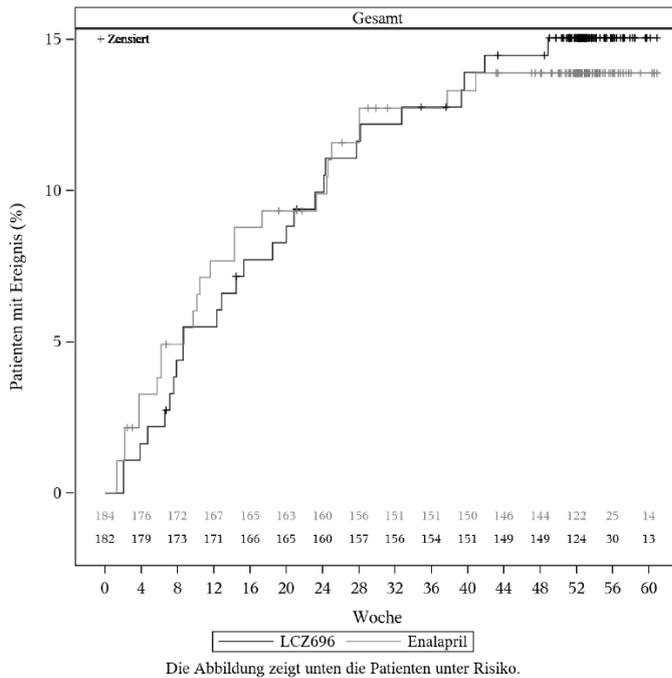


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF

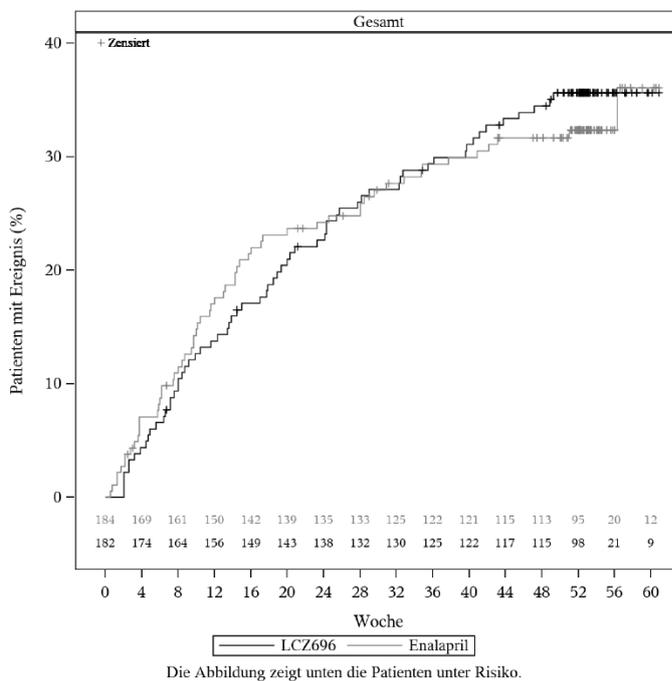


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan (LCZ696) vs. Enalapril, Studie PANORAMA-HF

## I Anhang B.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 15: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan N = 182	Enalapril N = 184
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>PANORAMA-HF</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	163 (89,6)	162 (88,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	115 (63,2)	108 (58,7)
Infektion der oberen Atemwege	39 (21,4)	35 (19,0)
Nasopharyngitis	29 (15,9)	16 (8,7)
Grippe	13 (7,1)	14 (7,6)
Bronchitis	12 (6,6)	9 (4,9)
Gastroenteritis	10 (5,5)	12 (6,5)
Rhinitis	8 (4,4)	10 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (41,8)	61 (33,2)
Fieber	39 (21,4)	33 (17,9)
Ermüdung	19 (10,4)	14 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	72 (39,6)	78 (42,4)
Erbrechen	33 (18,1)	39 (21,2)
Diarrhö	24 (13,2)	22 (12,0)
Abdominalschmerz	15 (8,2)	11 (6,0)
Übelkeit	10 (5,5)	9 (4,9)
Schmerzen Oberbauch	6 (3,3)	10 (5,4)

Tabelle 15: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan N = 182	Enalapril N = 184
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	62 (34,1)	63 (34,2)
Husten	36 (19,8)	37 (20,1)
Epistaxis	10 (5,5)	6 (3,3)
Herzerkrankungen	48 (26,4)	46 (25,0)
Herzinsuffizienz	26 (14,3)	26 (14,1)
Erkrankungen des Nervensystems	48 (26,4)	43 (23,4)
Schwindelgefühl	23 (12,6)	15 (8,2)
Kopfschmerzen	22 (12,1)	20 (10,9)
Untersuchungen	39 (21,4)	43 (23,4)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	9 (4,9)	11 (6,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (18,1)	23 (12,5)
Gefäßerkrankungen	27 (14,8)	25 (13,6)
Hypotonie	23 (12,6)	22 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (14,3)	28 (15,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (10,4)	11 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (10,4)	9 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (7,7)	25 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (6,6)	14 (7,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (6,0)	8 (4,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,6)	10 (5,4)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsarta N = 182	Enalapril N = 184
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>PANORAMA-HF</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	68 (37,4)	61 (33,2)
Herzerkrankungen	36 (19,8)	33 (17,9)
Herzinsuffizienz	23 (12,6)	22 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (11,0)	19 (10,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (5,5)	5 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (5,5)	5 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,2)	12 (6,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan N = 182	Enalapril N = 184
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>PANORAMA-HF</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	20 (11,0)	21 (11,4)
Herzerkrankungen	13 (7,1)	12 (6,5)
Herzinsuffizienz	7 (3,8)	11 (6,0)
Stauungsinsuffizienz	2 (1,1)	0 (0,0)
Bradykardie	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,5)	1 (0,5)
Ventrikuläre Dysfunktion	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzventrikelthrombose	0 (0,0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (1,1)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,5)	0 (0,0)
Hepatomegalie	1 (0,5)	0 (0,0)

Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan N = 182	Enalapril N = 184
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	2 (1,1)
Plötzlicher Tod	1 (0,5)	0 (0,0)
Brustkorbschmerz	0 (0,0)	1 (0,5)
Todesfälle	0 (0,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	1 (0,5)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	2 (1,1)
Hirnfarkt	1 (0,5)	0 (0,0)
Hirnschädigung	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	1 (0,5)
Nierenversagen	1 (0,5)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	2 (1,1)
Hypoxie	1 (0,5)	0 (0,0)
Husten	0 (0,0)	1 (0,5)
Atemstörung	0 (0,0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Hypotonie	1 (0,5)	0 (0,0)
Kreislaufkollaps	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (1,1)
Schmerzen Oberbauch	0 (0,0)	1 (0,5)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperkaliämie	0 (0,0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Rhabdomyolyse	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	2 (1,1)
Angioödem	0 (0,0)	1 (0,5)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

*Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:*

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

### *Gegenanzeigen*

- *Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.*
- *Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern. Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.*
- *Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie.*
- *Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.*
- *Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).*
- *Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase.*
- *Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester.*

### *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*

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

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

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.16</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.14

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der Herzinsuffizienz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Sacubitril/Valsartan gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet [1,2].

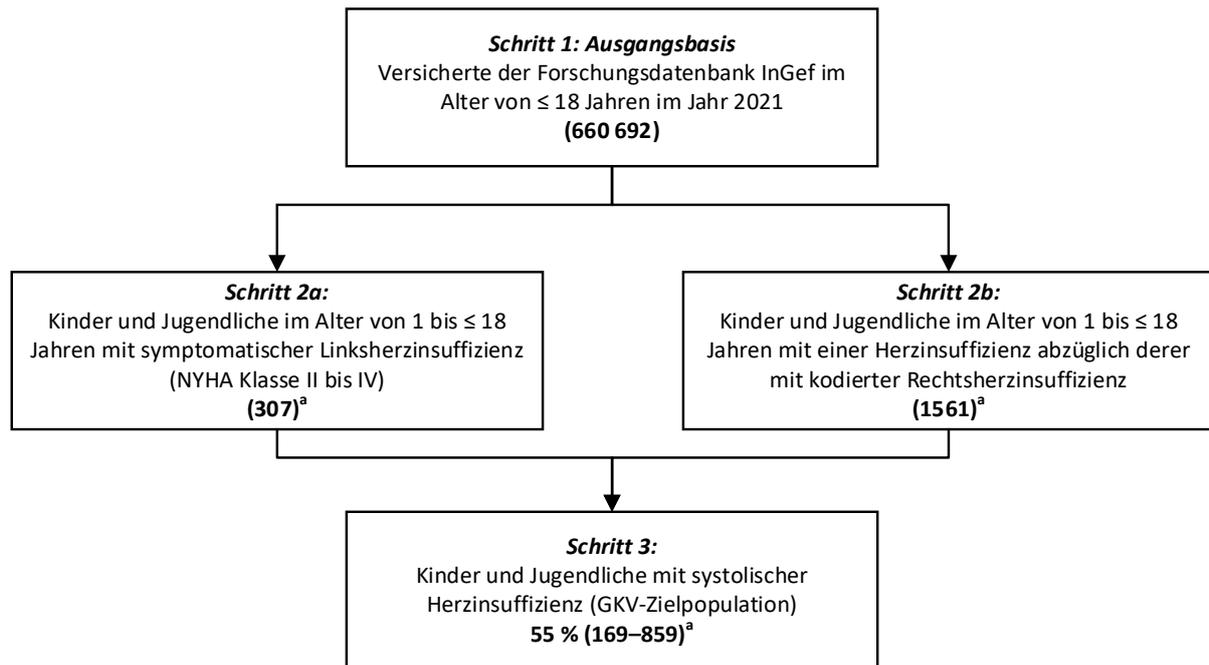
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf damit, dass bis heute keine Arzneimittel explizit zur Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz in der Europäischen Union zugelassen sind. In Anbetracht dessen sowie einer zusätzlich hohen Krankheitslast der pädiatrischen Herzinsuffizienz sei ein hoher therapeutischer Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln festzustellen.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

a. Angabe bezieht sich auf die hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Ausgangsbasis: Versicherte der Forschungsdatenbank InGef im Alter von ≤ 18 Jahren im Jahr 2021**

Die Datengrundlage für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2021, basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich aus longitudinalen Abrechnungsdaten von mehr als 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Für die Routinedatenanalyse wurde laut pU eine in Bezug auf Alter, Geschlecht und Region für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe verwendet. Für die Analyse wurden ausschließlich Versicherte eingeschlossen, die durchgängig, von Geburt oder bis zum Tod im betreffenden Kalenderjahr versichert waren und zusätzlich maximal 18 Jahre alt waren. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien betrug die Größe der Stichprobe der Versicherten ≤ 18 Jahren eine Anzahl von 660 692 Personen für das Jahr 2021 [3].

In den nachfolgenden Schritten wird ausschließlich die alters- und geschlechtsadjustierte hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten dargestellt. Zur Hochrechnung auf die Anzahl der GKV-Versicherten zieht der pU die KM6-Statistik (Stand: 04.04.2023) [4] heran.

## **Schritt 2: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren mit Herzinsuffizienz**

In Schritt 2 erfasst der pU das Anwendungsgebiet über unterschiedliche Codierungen gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierzu legt der pU 2 unterschiedliche Operationalisierungen zugrunde (siehe Schritt 2a und 2b), um die prävalenten Fälle zu erfassen. Patientinnen und Patienten wurden als prävalent identifiziert, sofern mindestens 2 Herzinsuffizienz-Diagnosen als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose in unterschiedlichen Quartalen des jeweiligen Kalenderjahrs codiert wurden.

### ***Schritt 2a: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren mit symptomatischer Linksherzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis IV)***

Für die Untergrenze nimmt der pU eine Eingrenzung auf jene pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren vor, die eine symptomatische Linksherzinsuffizienz aufweisen. Eine symptomatische Herzinsuffizienz definiert der pU gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA) als NYHA-Klasse II bis IV. Für dieses Aufgreifkriterium zieht der pU die folgenden ICD-10-Codes heran:

- I50.12 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung (NYHA-Stadium II)
- I50.13 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichter Belastung (NYHA-Stadium III)
- I50.14 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe (NYHA-Stadium IV)

Hochgerechnet auf die Patientinnen und Patienten in der GKV ergeben sich insgesamt 307 Versicherte in diesem Schritt.

### ***Schritt 2b: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren mit einer Herzinsuffizienz abzüglich derer mit kodierter Rechtsherzinsuffizienz***

Für die Obergrenze ermittelt der pU zunächst jene pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine gemäß ICD-10 kodierte Herzinsuffizienz haben. Hierzu zieht er die folgenden ICD-10-Codes heran:

- I50.0- Rechtsherzinsuffizienz
- I50.1- Linksherzinsuffizienz
- I50.9 Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
- P29.0 Herzinsuffizienz beim Neugeborenen

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU zunächst eine hochgerechnete Anzahl von 1886 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit kodierter Herzinsuffizienz. Anschließend werden vom pU alle Patientinnen und Patienten mit einer explizit kodierten Rechtsherzinsuffizienz (ICD-10-Code I50.0-) abgezogen. Für die Patientinnen und Patienten im

Alter von 1 bis  $\leq 18$  Jahren mit einer Herzinsuffizienz abzüglich derer mit kodierter Rechtsherzinsuffizienz ermittelt der pU schließlich eine auf die GKV hochgerechnete Anzahl von 1561 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

### **Schritt 3: Kinder und Jugendliche mit systolischer Herzinsuffizienz (GKV-Zielpopulation)**

Im letzten Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 2a und 2b zusätzlich auf diejenigen ein, die eine systolische Herzinsuffizienz aufweisen. Hierzu zieht der pU eine monozentrische Studie aus Japan von Masutani et al. mit einem Erhebungszeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 heran [5]. Insgesamt wurden 3907 Patientinnen und Patienten im Alter von  $< 18$  Jahren in die Studie eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung behandelt wurden. Hiervon wiesen 18 Patientinnen und Patienten eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion auf, die mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $> 50\%$  definiert war. Die systolische Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) wurde hingegen mit einer LVEF  $\leq 50\%$  definiert und lag bei 22 Patientinnen und Patienten vor. Der pU dividiert die Anzahl derjenigen mit systolischer Herzinsuffizienz durch die Gesamtzahl derjenigen mit vorliegender Herzinsuffizienz (N = 40, eigene Berechnung) und ermittelt so einen Anteilswert von 55 % für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz.

Anschließend überträgt der pU den Anteilswert von 55 % auf die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 2a und 2b und ermittelt so eine Anzahl von 169 bis 859 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist überwiegend nachvollziehbar. Trotz unsicherer Faktoren ist insgesamt von einer tendenziellen Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 1: Ausgangsbasis: Versicherte der Forschungsdatenbank InGef im Alter von $\leq 18$ Jahren im Jahr 2021**

Der pU berücksichtigt durch seine gewählten Aufgreifkriterien in der Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten ab Geburt bis einschließlich 18 Jahren. Gemäß der Fachinformation [1,2] umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch nur Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr bis  $< 18$  Jahren, sodass die über die Routinedatenanalyse aufgegriffenen Personen im Alter von unter 1 Jahr sowie im Alter von 18 Jahren in der Stichprobe nicht zu berücksichtigen gewesen wären.

#### **Zu Schritt 2: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis $\leq 18$ Jahren mit Herzinsuffizienz**

Die Verwendung des M2Q-Kriteriums ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der vorliegenden Routinedatenanalyse nur Diagnosen im selben

Kalenderjahr einbezogen wurden. Patientinnen und Patienten mit einer 2. ambulanten Diagnose im darauffolgenden Kalenderjahr oder im Kalenderjahr davor wurden demnach nicht in die Analyse einbezogen.

### **Zu Schritt 2a: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren mit symptomatischer Linksherzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis IV)**

#### ***Bestimmung der Untergrenze***

Der pU merkt korrekt in Modul 3 B an, dass der Schweregrad bzw. die Symptomatik der Herzinsuffizienz bei Kindern und Säuglingen von 0 bis 14 Jahren nicht mithilfe der NYHA-Klasse kodiert, sondern regelhaft über die Ross-Klassifikation erhoben wird [6,7]. Letztere könne laut pU allerdings nicht spezifisch den Schweregrad der pädiatrischen Herzinsuffizienz im Rahmen der ICD-10-Systematik darstellen. In der deutschen S2k-Leitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Stand von 2015 [6], welche sich aktuell in der Überarbeitung befindet, lässt sich hingegen eine modifizierte Ross-Skala entnehmen [8], die sich an der NYHA-Klassifikation orientiert. Insgesamt ist nicht abschließend bewertbar, ob bzw. inwieweit der Schweregrad der Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 14 Jahren in der Routinedatenanalyse erfasst wurde. Durch die vom pU gewählten Aufgreifkriterien in diesem Schritt können demnach ggf. Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, deren Schweregrad gemäß der Ross-Klassifikation erhoben, aber nicht über eine ICD-10-Codierung gemäß NYHA-Klassifikation kodiert wurde. Hieraus ließe sich eine tendenzielle Unterschätzung ableiten.

### **Zu Schritt 2b: Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis ≤ 18 Jahren mit einer Herzinsuffizienz abzüglich derer mit kodierter Rechtsherzinsuffizienz**

#### ***Bestimmung der Obergrenze***

Unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebiets ist das Vorgehen des pU, von der Gesamtzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz alle mit kodierter Rechtsherzinsuffizienz abzuziehen nachvollziehbar, da die linksventrikuläre Dysfunktion grundsätzlich eine Linksherzinsuffizienz umfasst. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet weitere ICD-10-Codierungen infrage kommen, wie beispielsweise die ICD-10-Codierungen I42.- (Kardiomyopathie) sowie I43.- (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten). Die Nichtberücksichtigung jener ICD-10-Codierungen führt zu einer tendenziellen Unterschätzung in diesem Schritt.

Es sei jedoch erwähnt, dass in den vom pU gewählten Aufgreifkriterien in diesem Schritt keine Einschränkung auf die NYHA Klasse II bis IV erfolgte, sodass auch der ICD-10-Code I50.11 Linksherzinsuffizienz ohne Beschwerden (NYHA-Stadium I) enthalten ist. Die über diesen Code erfassten asymptomatischen Patientinnen und Patienten sind nicht zu berücksichtigen, da sie nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Der Routinedatenanalyse ist in

diesem Zusammenhang allerdings zu entnehmen, dass es sich hierbei um sehr wenige Patientinnen und Patienten handelt.

### **Zu Schritt 3: Kinder und Jugendliche mit systolischer Herzinsuffizienz (GKV-Zielpopulation)**

Der vom pU verwendete Anteilswert der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ist mit Unsicherheit behaftet. Einerseits stammen die Daten der Studie aus 1 japanischen Krankenhaus mit einer vergleichsweise geringen Datenbasis. Andererseits ist der Fachinformation zu Sacubitril/Valsartan [1,2] zu entnehmen, dass die linksventrikuläre Dysfunktion in der Zulassungsstudie u. a. mit einer LVEF  $\leq 45\%$  definiert wurde, während die Definition der systolischen Herzinsuffizienz von Masutani et al. [5] eine LVEF  $\leq 50\%$  vorsieht. Dies führt insgesamt zu einer fraglichen Übertragbarkeit des Anteilswerts auf den deutschen Versorgungskontext und der damit zugrunde liegenden Zielpopulation.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU nimmt eine annähernd konstante Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen Herzinsuffizienz in den kommenden Jahren an. Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt der pU für die pädiatrische Herzinsuffizienz eine Prävalenzrate von 19,37 pro 100 000 Personen und eine Inzidenzrate von 7,57 pro 100 000 Personen. Die Prävalenz und Inzidenz schreibt der pU unverändert bis einschließlich zum Jahr 2028 fort.

#### **II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung**

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

<b>Bezeichnung der zu bewertenden Therapie</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
Sacubitril/ Valsartan	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	169–859	Insgesamt ist bei den Angaben des pU von einer tendenziellen Unterschätzung auszugehen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC sind in Modul 3 B keine Angaben zu den Kosten enthalten, da BSC erst nach der Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. Daher entfällt eine weitere Kommentierung der Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4. Die Jahrestherapiekosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Sacubitril/Valsartan ist in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar. Der pU berücksichtigt im Rahmen der vorliegenden Bewertung sowohl Sacubitril/Valsartan in der Darreichungsform als Filmtablette [1] sowie als Granulat [2].

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sacubitril/Valsartan entsprechen den Fachinformationen [1,2]. Der pU geht für Sacubitril/Valsartan von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen (teilweise) den Fachinformationen [1,2]. Der Verbrauch von Sacubitril/Valsartan richtet sich nach dem Körpergewicht und kann als Filmtablette [1] oder als Granulat zur Entnahme aus Kapseln [2] verabreicht werden. Die Fachinformationen beinhalten jeweils eine Tabelle (siehe Tabelle 1 [1,2]) mit verschiedenen Dosierstärken in Abhängigkeit vom Körpergewicht für pädiatrische Patientinnen und Patienten (< 40 kg, ≥ 40 kg bis < 50 kg und ≥ 50 kg), wobei die Dosierstärke bei einem Körpergewicht von < 40 kg ausschließlich als Granulat verabreicht wird. Der pU ermittelt den Verbrauch für die Dosierstärken in Abhängigkeit vom Körpergewicht auf Basis der jeweils angegebenen Zieldosis. Für die Dosierung bei einem Gewicht von < 40 kg weist der pU eine Spanne aus: Er legt für seine Berechnungen der unteren Grenze des Verbrauchs das Körpergewicht eines 12 Monate alten Mädchens von 7,67 kg zugrunde (unterste Perzentile

gemäß den Referenzperzentilen für das Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) [9]. Wird hingegen das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren von 11,6 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [10] zugrunde gelegt entsteht ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg macht der pU ausschließlich Angaben zum Verbrauch auf Basis von Tabletten, obwohl gemäß Fachinformation [2] die Dosierstärke auch bei einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg in Form von Granulat verabreicht werden kann.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sacubitril/Valsartan als Filmtablette geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023 wieder. Für Sacubitril/Valsartan als Granulat gibt der pU an, keine Kosten angeben zu können.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Sacubitril/Valsartan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1625,18 € bis 3250,36 €. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Darreichungsform von Filmtabletten, wobei sich die untere Grenze auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 50$  kg und die obere Grenze auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg bis < 50 kg bezieht. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 40 kg entsteht für die untere Grenze ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.2). Darüber hinaus macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten in der Darreichungsform Granulat bei einem Körpergewicht von < 40 kg.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Sacubitril/Valsartan	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	1625,18–3250,36 <sup>a, b</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	1625,18–3250,36 <sup>a, b</sup>	Die Angaben des pU beziehen sich ausschließlich auf die Verwendung von Filmtabletten und somit auf Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von $\geq 40$ kg. Diese Angaben sind plausibel. <sup>c</sup> Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten bei Verwendung des Granulats bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von $< 40$ kg.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
BSC	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	k. A. <sup>d</sup>				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Die untere Grenze bezieht sich auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von <math>\geq 50</math> kg, die obere Grenze auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg bis <math>&lt; 50</math> kg.</p> <p>c. Bei einem Vergleich von Sacubitril/Valsartan gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen</p> <p>d. BSC wurde erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt auf Basis einer internen Schätzung an, dass er davon ausgeht, dass nach 3 Jahren der Indikationserweiterung von Sacubitril/Valsartan ein Versorgungsanteil von ca. 20 % erreicht wird. Der pU listet die Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen [1,2], nimmt jedoch keinen relevanten Einfluss der Kontraindikationen auf den Versorgungsanteil an. Der pU geht von einer üblicherweise ambulanten Versorgung aus.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Europharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto Filmtabletten. Stand: Juni 2023. 2023.
2. Novartis Europharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entresto Granulat zur Entnahme aus Kapseln. Stand: Juni 2023. 2023.
3. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Novartis Pharma. Retrospective claims data analysis to determine the epidemiology and treatment of pediatric heart failure in Germany (Results in Excel-File). 2023.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Stand 04. April 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=47159717&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=249&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=47159717&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
5. Masutani S, Saiki H, Kurishima C et al. Heart failure with preserved ejection fraction in children: hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. *Circ J* 2013; 77(9): 2375-2382. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-12-1271>.
6. Rickers C, Läer S, Diller GP et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. AWMF-Register Nr. 023/006 Klasse: S2k [online]. 2015. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/023-006.html>.
7. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC et al. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology* 1987; 59(8): 911-914. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91118-0](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(87)91118-0).
8. Läer S, Mir TS, Behn F et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143(5): 916-922. <https://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.121265>.
9. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZippM.pdf?sequence=1>.
10. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00071441/5239003179004.pdf](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf).