

Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche)

Addendum zum Projekt A23-56
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-103

Version: 1.0

Stand: 09.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1671

DOI: 10.60584/A23-103

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) – Addendum zum Projekt A23-56

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.10.2023

Interne Projektnummer

A23-103

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-103>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Addendum zum Projekt A23-56 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-103>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anke Kummer
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Auswertungen zu den Nebenwirkungen.....	2
2.2 Nachgereichte Daten zu Beobachtungsdauern	3
2.3 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril	3
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril	4
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril.....	5
Tabelle 4: Sacubitril/Valsartan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.10.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-56 (Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Nachgereichte Auswertungen zu den Nebenwirkungen, in denen die krankheitsspezifischen bevorzugten Begriffe (PTs) ausgeschlossen wurden
- Daten zu Beobachtungsdauern nach Studienabbruch und Behandlungsabbruch

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Fragestellung im Projekt A23-56 (Sacubitril/Valsartan) [1] war 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.

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 wich in seinem Dossier [3] von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, zog eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz von Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie heran und schloss auf Basis der von ihm herangezogenen Vergleichstherapie die randomisierte Studie (RCT) PANORAMA-HF zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril in seinen Studienpool ein.

Die RCT PANORAMA-HF wurde nicht für die Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan herangezogen, da sie nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Unabhängig von der oben beschriebenen Fragestellung hatte der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der vorgelegten Daten der Studie PANORAMA-HF im Dossier des pU [3] beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU weitere Daten der Studie PANORAMA-HF nachgereicht. Diese Daten umfassen Auswertungen zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs), in denen jeweils krankheitsspezifische Ereignisse ausgeschlossen wurden. Zudem reichte der pU Auswertungen zu Beobachtungsdauern nach Studien- und Behandlungsabbruch nach.

Diese nachgereichten Analysen werden als verwertbar angesehen.

2.1 Nachgereichte Auswertungen zu den Nebenwirkungen

Im Dossier [3] wurden für die Auswertung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs neben therapiebezogenen Ereignissen in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind, miterfasst (z. B. Herzinsuffizienz). Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssten jedoch die Gesamtraten der SUEs und Abbrüche wegen UEs auch ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Die im Dossier vorliegenden Gesamtraten zu den Endpunkten SUEs und Abbrüche wegen UEs waren somit für die Studienbewertung [1] nicht verwertbar.

In den nachgereichten Auswertungen hat der pU auf Basis der aufgetretenen Ereignisse die PTs Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz akut, Stauungsinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion für die Gesamtraten der SUEs und Abbrüche wegen UEs ausgeschlossen. Diese Auswertung ist

nachvollziehbar und sachgerecht. Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan		Enalapril		Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PANORAMA-HF					
Nebenwirkungen					
SUEs ^b	182	57 (31,3)	184	53 (28,8)	1,09 [0,80; 1,49]; 0,683
Abbruch wegen UEs ^b	182	10 (5,5)	184	11 (6,0)	0,92 [0,40; 2,11]; 0,892
a. unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) b. mit Ausschluss der krankheitsspezifischen PTs Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz akut, Stauungsinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2 Nachgereichte Daten zu Beobachtungsdauern

In der Bewertung der Studie PANORAMA-HF [1] war für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse unklar, ob dieser auch nach einem Therapieabbruch in allen Operationalisierungen weiter erhoben wurde. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts schwere Herzinsuffizienzereignisse wurde aufgrund dieser Unsicherheit sowie des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (20 % vs. 25 %) als hoch eingeschätzt.

Aufgrund der Betrachtung von 52 Behandlungswochen in der Studie PANORAMA-HF ergeben sich zudem individuelle Beobachtungsdauern, welche der pU in seinem Dossier aber nicht vorlegte. Somit ergab sich, zusätzlich zu den oben genannten Aspekten, für die Ergebnisse aller Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Der pU erläutert im Rahmen seiner Stellungnahme, dass auch nach Abbruch der Studientherapie UEs im Rahmen des geplanten Visitenschemas weiter erfasst wurden. Somit seien nicht die Raten der Patientinnen und Patienten, welche vorzeitig die Studientherapie

beendeten, maßgeblich zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zu Nebenwirkungen und dem Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse, sondern die Raten der Patientinnen und Patienten, welche die Studienteilnahme vorzeitig komplett abgebrochen haben (8,8 % Sacubitril/Valsartan vs. 13,0 % Enalapril). Zudem gab der pU in der mündlichen Anhörung an, dass auch die schweren Herzinsuffizienzereignisse bis zum Studienende erhoben wurden [5].

Darüber hinaus hat der pU im Rahmen der Stellungnahme Daten zu Beobachtungsdauern nachgereicht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Sacubitril/Valsartan	Enalapril
Dauer Studienphase	N = 182	N = 185
PANORAMA-HF		
Beobachtungsdauer [Tage]		
Mittelwert (SD)	365 (61)	349 (87)
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Unter Berücksichtigung der Informationen aus dem Stellungnahmeverfahren, sowie der nachgereichten Daten zu den Beobachtungsdauern, wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwere Herzinsuffizienzereignisse, SUEs, Abbruch wegen UEs, Angioödem, Hyperkaliämie, Hypertonie und Erkrankungen des Nervensystems als niedrig bewertet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität ^a	Schwere Herzinsuffizienzergebnisse ^b	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	N	H ^c	H ^c	N	N	N	N	N	N

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
 b. Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzergebnisse werden Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen herangezogen:
 □ UNOS-Status 1A für Herztransplantation oder äquivalenter Zustand
 □ VAD / ECMO / mechanische Beatmung / intra-aortale Ballonpumpe zur Lebenserhaltung erforderlich
 □ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 c. 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.
 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: Preferred Term (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

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan aus der Dossierbewertung A23-56 [1] nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-56 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Sacubitril/Valsartan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC ^{b, c}	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.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-56_sacubitril-valsartan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1628: Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz, Kinder und Jugendliche) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/963/#beschuesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Sacubitril/Valsartan (Entresto); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/963/#dossier>.
4. 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).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Sacubitril/Valsartan: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 04.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-963/2023-10-23_Wortprotokoll_Sacubitril-Valsartan_D-940.pdf.