

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Sacubitril/Valsartan, Nr. 379, A15-60, Version: 1.0, Stand: 30.03.2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Herzinsuffizienz (HI) handelt es sich um eine strukturelle und/oder funktionelle Störung des Herzens mit konsekutiver Störung der physiologischen Blut- und Sauerstoffversorgung der Körperorgane (1). Die Prävalenz liegt in der Gesamtbevölkerung der Industrieländer bei 1–2 %, ist jedoch stark altersabhängig und steigt auf über 10 % in der siebten Lebensdekade (1). HI war im Jahr 2013 bei Frauen ab 65 Jahren die häufigste und bei Männern ab 65 Jahren die zweithäufigste Diagnose, die zu einer stationären Behandlung führte. Im gleichen Jahr stand sie an dritter Stelle der Todesursachen bei Frauen und an fünfter bei Männern (2).</p> <p>Klinisch manifestiert sich die HI durch Symptome wie Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit, vermehrte Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention und durch typische Zeichen einer kardialen Funktionsstörung wie z. B. Rasselgeräusche über der Lunge und/oder Beinödem (1). Die HI kann das linke oder das rechte Herz, aber auch beide Herzauptkammern betreffen (Links-, Rechtsherzinsuffizienz, globale HI). Bei der Linksherzinsuffizienz wird zwischen systolischer und diastolischer HI unterschieden. Als ursächlich für eine HI gelten u. a. die koronare Herzerkrankung als Hauptursache des Herzinfarkts, die arterielle Hypertonie, Arrhythmien sowie nicht ischämische Kardiomyopathien (3).</p> <p>Je nach Ausprägung der Symptomatik wird die HI nach den Schweregraden I–IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) eingestuft (1). Ein objektiver Marker der kardialen Funktionseinschränkung bei HI ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Als normal gilt eine LVEF über 55 % (4). Zur Einschätzung der Funktionseinschränkung des linken Ventrikels gilt im klinischen Alltag in der Regel folgende Einteil-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung: 45–54 % leichtgradige, 30–44 % mittelgradige, &lt; 30 % schwere Einschränkung (4).</p> <p>Die Ziele der Pharmakotherapie bei HI sind insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Prävention von Hospitalisierungen und die Reduktion der Mortalität (1). Alle Patienten mit symptomatischer systolischer HI (NYHA-Klasse II–IV, LVEF ≤ 40 %) sollten einen ACE-Hemmer oder, bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, einen Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) sowie einen Betablocker (unter Beachtung der Kontraindikationen) erhalten. Bei persistierender Symptomatik und Ejektionsfraktion (EF) ≤ 35 % wird die zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) wie Eplerenon und Spironolacton empfohlen (5).</p> <p>Sacubitril/Valsartan (S/V) ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) und beinhaltet einen Wirkstoffkomplex aus Valsartan und dem „Prodrug“ Sacubitril, der nach oraler Einnahme in die beiden Komponenten dissoziiert. Die Wirkung beruht auf einer</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Hemmung des Abbaus von natriuretischen Peptiden durch Nepriylsin</li><li>b. Blockade des Angiotensin-II-Typ-1-(AT<sub>1</sub>)-Rezeptors.</li></ul> <p>Diese beiden sich ergänzenden kardiovaskulären Effekte führen z. B. zu einer Vasodilatation und damit zu einer Entlastung des Herzens, zu einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (Beitrag zur Erhaltung der Nierenfunktion), zu antihypertrophen und antifibrotischen Effekten sowie zu einer verminderten Sympathikusaktivität (6) (dadurch Reduktion des Sauerstoffbedarfs des Herzens, Verbesserung der Herzökonomie, und Reduktion des Risikos von Rhythmusstörungen).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S/V wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen HI mit reduzierter EF (6).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 3a, S. 10–13	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von S/V folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt: ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus. Dabei wird eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus und der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, vorausgesetzt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat als ZVT Enalapril (E) festgelegt, sofern angezeigt in Kombination mit einem Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.</p> <p>Durch diese Wahl lässt sich der Anteil von Sacubitril am nachgewiesenen klinischen Effekt nicht eindeutig feststellen. Denkbar wäre, dass ein möglicher Unterschied gegenüber E durch Sacubitril allein, durch Valsartan allein oder durch Sacubitril in Kombination mit Valsartan zustande kommt. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre daher (im Sinne eines dreiarmligen Studiendesigns) ein zusätzlicher Vergleich von S/V mit Valsartan informativer. Allerdings wird ACE-Hemmern in der Behandlung der HI der Vorzug gegenüber ARB gegeben (1;5), weswegen die AkdÄ der Auswahl von E als ZVT zustimmt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4a, S. 99 ff., Tab. 4-13, Tab. 4-14</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 914 ff., Tab. 4-446</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10 ff., Tab. 6, 7</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studie</u></b></p> <p>In die Bewertung eingeschlossen wird die PARADIGM-HF-Studie. Es handelt sich um eine multizentrische (984 Zentren in 47 Ländern), doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in der S/V mit E verglichen wurde.</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HI (NYHA Klasse II–IV), reduzierter EF (<math>\leq 40\%</math>; nach einem Amendment <math>\leq 35\%</math>) und BNP <math>\geq 150</math> pg/ml (oder <math>\geq 100</math> pg/ml bei Hospitalisierung wegen HI in den letzten zwölf Monaten). Mindestens seit vier Wochen vor Einschluss musste eine leitlinienkonforme HI-Behandlung bestehen, welche einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptorblocker sowie eine Medikation mit einem Betablocker (sofern möglich) und ggf. einem Mineralokortikoid-Antagonisten umfassen musste.</p> <p>Danach erfolgte zunächst eine fünf- bis zehn-wöchige sequenzielle Run-in-Phase, in welcher die Patienten unter einfach verblindeten Bedingungen zunächst E (20 mg/d, ggf. beginnend mit 2 x 5 mg/d) und dann S/V (zunächst 2 x 100 mg/d, dann aufdosiert auf 2 x 200 mg/d) erhielten. Patienten, welche die Run-in-Phase erfolgreich absolviert haben (und insbesondere die Medikation vertragen haben), wurden dann unter doppelblinden Bedingungen randomisiert auf entweder E 20 mg/d oder S/V 400 mg/d. Eine vorübergehende Dosisreduktion oder Unterbrechung der Medika-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 104, Tab. 4-16	<p>tion bei Unverträglichkeit war möglich. Eine leitlinienkonforme Begleitmedikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere mit Betablockern (sofern möglich), war vorgesehen.</p> <p>Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen HI.</p> <p>Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Niereninsuffizienz, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzstillstand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die doppelblinde Behandlungsphase betrug ereignisbasiert bis zu 51 Monate (Median: 27 Monate). Die Studie wurde nach 51 Monaten nach einer a priori geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet.</p> <p><b>Kritik am Studiendesign</b></p> <p>Wichtigster Kritikpunkt ist die hoch selektionierte Population (symptomatische Patienten trotz mindestens vierwöchiger stabiler, leitliniengerechter Vorbehandlung unter anderem mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB; keine therapienaiven Patienten; Run-in-Phase zur Sicherung der Verträglichkeit von E und V/S; überwiegend wenig beeinträchtigte Patienten (ca. 70 % NYHA II)). Patienten mit eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, NYHA-IV-Patienten mit weniger als einem Prozent kaum vertreten. Aus klinischer Perspektive ist</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 128 ff., Tab. 4-31</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Anhang C, S. 86, Tab. 10-2</p>	<p>dies nachvollziehbar, da solche schwer kranken Patienten in der Regel nicht in Studien eingeschlossen werden sollten. Allerdings werden diese Patienten von der Zulassung mit umfasst, weswegen Daten für diese Patientengruppen wünschenswert wären.</p> <p>Es bleibt zu prüfen, inwieweit die Studienpopulation mit der von der Zulassung adressierten Population übereinstimmt bzw. ob die Ergebnisse aus der PARADIGM-HF-Studie auf die Zielpopulation übertragbar sind. Der pU bleibt den Beleg schuldig, dass die in PARADIGM-HF untersuchte Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.</p> <p>Die sequenzielle Run-in-Phase führt zu einer Unterschätzung der Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen. Da zunächst eine Behandlung mit E erfolgte und einige Patienten bereits in dieser Phase von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen wurden, werden insbesondere die Nebenwirkungen von S/V unterschätzt. In beiden Run-in-Abschnitten schied eine vergleichbare Zahl von Patienten wegen UE (Husten, Hyperkaliämie, Hypotension, renale Dysfunktion u. a.) aus (S/V 5,85 %; E 5,62 %). Es bleibt somit offen, wie hoch die Drop-out-Rate unter S/V gewesen wäre, wenn dieses im ersten Abschnitt der Run-in-Phase gegeben worden wäre.</p> <p>Die PARADIGM-HF-Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Somit liegen keine Langzeitergebnisse vor. Bei chronischer HI muss jedoch in der Regel dauerhaft therapiert werden, sodass Lang-</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zeitdaten (in Bezug auf Wirkungen und unerwünschte Nebenwirkungen) essenziell sind.	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 18 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 48 ff.</p>	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Morbidität: kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen HI, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem Herzstillstand; Hospitalisierung wegen HI; Myokardinfarkt (nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Myokardinfarkt); Schlaganfall (nicht tödlicher Schlaganfall, tödlicher Schlaganfall); terminale Niereninsuffizienz; Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des Gesamtsummenscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS)</li> <li>• Nebenwirkungen: Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE); Abbruch wegen UE; ggf. weitere spezifische UE</li> </ul> <p>Das IQWiG bezieht weitere vom pU dargestellte Endpunkte nicht in seine Bewertung ein, während es andere, vom pU nicht einbe-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zogene Endpunkte für seine Bewertung heranzieht.</p> <p>Einer besonderen Betrachtung bedarf der primäre Endpunkt, der aus den Komponenten „kardiovaskuläre Mortalität“ und „Hospitalisierung wegen HI“ besteht (kombinierter Endpunkt). Es handelt sich hierbei um klinische Ereignisse sehr unterschiedlicher Bedeutung. Beim Ereignis Hospitalisierung wegen HI handelt es sich um einen „weichen“ Endpunkt. Zwar wurde dieser Endpunkt von einem unabhängigen und verblindeten Komitee anhand vordefinierter Kriterien überprüft und bewertet. Angesichts der sehr zahlreichen beteiligten Studienzentren in unterschiedlichen Ländern und Regionen ist es dennoch schwer vorstellbar, dass die Indikationsstellung für die Hospitalisierung einheitlich erfolgte. Somit ist die Validität dieses Endpunkts begrenzt und vor allem die Übertragbarkeit auf Deutschland unsicher.</p> <p>Die Einbeziehung des Endpunkts „kardiovaskuläre Mortalität“ birgt ein begrenztes Risiko einer Fehleinstufung. Da sich in der PARADIGM-HF-Studie die kardiovaskuläre Mortalität jedoch ähnlich verhält wie die Gesamtmortalität, ist dieses Problem nicht relevant für die vorliegende Bewertung.</p> <p>Primär entscheidend für die Bewertung ist nach Einschätzung der AkdÄ der harte Endpunkt „Gesamtmortalität“.</p> <p>Die Einbeziehung des Endpunkts arzneimittelbezogene (S)UE wäre aus Sicht der AkdÄ wünschenswert, insbesondere da die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE nicht abschließend interpretierbar sind (s. unten).	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 23 ff., Tab. 13	<p><b><u>Ergebnisse</u></b></p> <p><b>Nutzen</b></p> <p>Signifikante Unterschiede zugunsten von S/V liegen vor für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität: Hazard Ratio (HR) 0,84 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,76–0,93); p &lt; 0,001</li> <li>• kardiovaskuläre Mortalität: HR 0,80 (95 % CI 0,71–0,89); p &lt; 0,001</li> <li>• kombinierter Endpunkt: HR 0,83 (95 % CI 0,77–0,90); p &lt; 0,001</li> <li>• Hospitalisierung wegen HI: HR 0,79 (95 % CI 0,71–0,89); p &lt; 0,001</li> <li>• KCCQ-OSS-Responder (klinisch relevante Verschlechterung): HR 0,89 (95 % CI 0,82–0,95); p = 0,001</li> </ul> <p>Für weitere vom IQWiG einbezogene Nutzenendpunkte liegt kein signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Anhand der dargestellten Ergebnisse zu den Nutzenendpunkten kann ein Zusatznutzen von S/V festgestellt werden. Die absolute Reduktion der Gesamtmortalität um 2,84 % bei einer medianen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 247 ff., Tab. 4-104</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23 ff., Tab. 13</p>	<p>Behandlungsdauer von 27 Monaten bedeutet bei Annahme eines linearen Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurve ((7), Abb. 2) eine jährliche Reduktion der Gesamtmortalität um 1,25 % (NNT 80).</p> <p>Die Autoren der PARADIGM-HF-Studie gehen im Mittel von einer Verlängerung des Überlebens von ein bis zwei Jahren bei 45- bis 75-jährigen Patienten aus. Bei Älteren wird der Zugewinn an Lebenszeit geringer geschätzt (8). Dies kommt nach Einschätzung der AkdÄ vor dem Hintergrund des Schweregrads der Erkrankung einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer gleich und könnte für sich betrachtet einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen.</p> <p><b>Schaden</b></p> <p><u>SUE, Abbruch wegen UE</u></p> <p>Der pU stellt sowohl für SUE als auch für Abbruch wegen UE einen signifikanten Unterschied zugunsten von S/V fest. Nach Einschätzung des IQWiG sind diese Endpunkte jedoch nicht abschließend interpretierbar, da ein erheblicher Anteil der Ereignisse Symptome oder Komplikationen der Grunderkrankung darstellen könnten. Aus Sicht der AkdÄ können diese Daten darüber hinaus nicht sinnvoll interpretiert werden, da durch die Run-in-Phase bereits Patienten herausgefiltert wurden, welche die Studienmedikation nicht vertragen. Hierdurch werden UE unterschätzt. Durch das sequenzielle Design der Run-in-Phase kann es insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, Anhang B, S. 82 ff., Tab. 22–24</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 253 ff., Tab. 4-105; IQWiG Dossier- bewertung, S. 23 ff., Tab. 13</p>	<p>zu einer Unterschätzung der UE im Zusammenhang mit S/V ge- genüber E kommen.</p> <p><u>Häufige UE, häufige SUE</u></p> <p>Bei Betrachtung der häufigen UE und der häufigen SUE scheinen sich keine relevanten Unterschiede in den Behandlungsarmen abzuzeichnen. Auffällig ist das häufigere Auftreten von Husten („preferred term“, PT, nach MedDRA-Klassifikation) im E-Arm (12,60 %) verglichen mit S/V (8,78 %). Dieser Endpunkt ist nach Einschätzung des IQWiG nicht sinnvoll interpretierbar, da auch Husten Symptom der Grunderkrankung sein kann. Aus Sicht der AkdÄ ist das – numerisch – häufigere Auftreten unter ACE- Hemmer-Behandlung zumindest nicht überraschend. Hypotonie (PT) tritt im S/V-Arm häufiger auf als im E-Arm (17,61 % vs. 11,97 %).</p> <p><u>Relevante UE nach Risk Management Plan</u></p> <p>Hypotonie, operationalisiert als a priori definierte Gruppierung verschiedener Hypotonie-assoziiertes Reaktionen unterschiedli- cher klinischer Wertigkeit (sog. NMQ, Novartis MedDRA Query), war signifikant häufiger im S/V-Arm zu beobachten als unter E (RR 1,31 [95 % CI 1,21–1,43], p &lt; 0,001).</p> <p>Hypotonie-assoziierte patientenrelevante Reaktionen traten teil- weise signifikant häufiger im S/V-Arm auf als unter E: Orthostase- syndrom (Relatives Risiko [RR] 1,87 [95 % CI 1,26–2,78];</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>p = 0,002), Schwindel orthostatisch (RR 1,97 [95 % CI 1,02–3,78]; p = 0,046), Stürze (RR 1,49 [95 % CI 1,06–2,10]; p = 0,023).</p> <p>Angioödem wird auf PT-Ebene sowie als SMQ (Standardized MedDRA Query) dargestellt. Es ist anzumerken, dass der SMQ Angioödem auch wenig spezifische Terms enthält (z. B. Schwellung der Brust, Urtikaria, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Ödem peripher) und daher für die vorliegende Bewertung wenig hilfreich ist. Bei insgesamt geringer Fallzahl auf PT-Ebene (S/V: 19; E: 10) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es bleibt abzuwarten, ob das in der PARADIGM-HF-Studie numerisch häufigere Auftreten von Angioödem im S/V-Arm sich bei breitem Einsatz von S/V bestätigt.</p> <p>Neprilysin ist neben anderen Enzymen an der Clearance von Amyloid-β aus Gehirn und Liquor beteiligt (6). Ob hieraus eine klinische Konsequenz resultiert und ob insbesondere ein vermehrter kognitiver Abbau resultieren kann, bleibt abzuwarten. Aus einer Studie an gesunden Probanden und aus der PARADIGM-HF-Studie gibt es derzeit keine Hinweise auf ein erhöhtes Demenzrisiko. Allerdings ist anzumerken, dass kognitive Veränderungen in der PARADIGM-HF-Studie offenbar nicht gezielt untersucht wurden und dass gerade leichtgradige kognitive Veränderungen schwierig zu erfassen sind und deren Quantifizierung eine differenzierte neuropsychologische Untersuchung erfordert (9;10). Zur Beurteilung kognitiver Veränderungen ist zudem eine längere Be-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>obachtungsdauer erforderlich. Gemäß Risk-Management-Plan wird derzeit eine entsprechende Langzeitstudie geplant (11).</p> <p>Die Protease Nephilysin ist an verschiedenen Stoffwechselprozessen beteiligt (12). Ob deren Hemmung zu weiteren unerwünschten Effekten führt, bleibt abzuwarten.</p> <p>Hinsichtlich der Schadenendpunkte liegen (noch) keine ausreichenden, verwertbaren Daten für eine abschließende Bewertung vor.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 30 ff., Tab. 15</p>	<p><b><u>Subgruppen</u></b></p> <p>Vom IQWiG wurden – unabhängig von weiteren Analysen des pU – folgende Subgruppen betrachtet: Alter (&lt; 65/≥ 65 Jahre); Geschlecht, Region; Schweregrad (NYHA I–II/NYHA III–IV), Vortherapie mit ACE-Hemmer; Vortherapie mit ARB. Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung im Wesentlichen zu.</p> <p>Bei den vom IQWiG ausgewählten Subgruppenmerkmalen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad für den Endpunkt Hospitalisierung wegen HI vor. Während sich für Schweregrad NYHA I und II ein Vorteil zugunsten von S/V ergibt, bestand kein signifikanter Unterschied bei den Schweregraden III und IV.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen HI liegt ein Zusatznutzen von S/V somit lediglich für Patienten mit NYHA I und II vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A, S. 272 ff., Tab. 4-114, Tab. 4-118, Tab. 4-121, Tab. 4-124	<p>Zusätzlich besteht bezüglich dieses Endpunkts eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf Deutschland (siehe Kommentar oben „Kritik am Studiendesign“).</p> <p>Zu bemängeln ist die fehlende Einbeziehung des Subgruppenmerkmals Diabetes bei „Baseline“. Sowohl für den Endpunkt Gesamtmortalität (<math>p = 0,019</math>) als auch für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität (<math>p = 0,042</math>) gibt es einen Beleg für eine Interaktion (kein Effekt bei Vorliegen eines Diabetes).</p> <p>Es besteht somit bei diesen Endpunkten ein Zusatznutzen von S/V nur für Patienten ohne Diabetes bei Baseline.</p> <p>Wünschenswert wäre angesichts der Vielzahl von Studienzentren und beteiligten Ländern eine Darstellung von separaten Analysen für Deutschland und/oder die westeuropäischen Kernländer, in welchen die Populationen und die Versorgungssituation etwa vergleichbar mit Deutschland sein dürften.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 36 ff., Tab. 18	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für S/V gegenüber der ZVT bei der Behandlung einer symptomatischen, chronischen HI mit reduzierter EF bei erwachsenen Patienten fest.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ muss unterschieden werden zwischen einer Teilpopulation, die in ihren Charakteristika den Teil-</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nehmern der PARADIGM-HF-Studie entspricht (symptomatische Patienten [NYHA II–III] trotz mindestens vierwöchiger stabiler, leitlinienkonformer Vorbehandlung u. a. mit einem ACE-Hemmer oder ARB), und der von der Zulassung umfassten Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer HI mit reduzierter EF.</p> <p>Für die Teilpopulation stimmt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens („Hinweis“) zu: Es liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor, die – bei allem methodischen Vorbehalt – eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit besitzt.</p> <p>Für diese Teilpopulation besteht ein Zusatznutzen für S/V gegenüber E, der im Wesentlichen aus der Reduktion der Gesamtmortalität (absolute Risikoreduktion pro Jahr 1,25 %) resultiert. Nach Einschätzung der AkdÄ kann diese Risikoreduktion für sich betrachtet einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Teilpopulation begründen. Allerdings kann das Schadenspotenzial wegen der Run-in-Phase nicht verlässlich beurteilt werden (Hypotonie: höherer Schaden). Ferner fehlen aktuell Langzeitdaten zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit (z. B. zu Angioödem und Demenzentwicklung).</p> <p>Die vorliegenden Daten aus der PARADIGM-HF-Studie umfassen nur eine Teilpopulation der gemäß Zulassung adressierten Zielpopulation, was die Bewertung des Zusatznutzens für die Zielpopulation einschränkt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 18, 44, 45, 47	<p>pulation erschwert. Das IQWiG schreibt an verschiedenen Stellen in der Dossierbewertung, dass die vorliegenden Daten nicht alle von der Zulassung definierten Patienten umfassen. Es wird nicht erläutert, weshalb das IQWiG dennoch zu einem positiven Fazit für die Gesamtpopulation kommt. Selbst wenn nach klinischer Einschätzung keine starken Argumente dagegen sprechen, ist nach Einschätzung der AkdÄ die Übertragbarkeit der Daten auf die Zielpopulation fraglich. Die AkdÄ sieht daher nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ kann die Selektion der Studienteilnehmer (insbesondere durch die Run-in-Phase) erhebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Die Daten zur Sicherheit können unter anderem deswegen nicht verlässlich beurteilt werden. Nicht auszuschließen ist, dass diese Patientenselektion auch einen Einfluss auf die Prognose, also die Daten zur Wirksamkeit, hat. Nach Meinung der AkdÄ kann daher das Ausmaß des Zusatznutzens von S/V gegenüber E bei der Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer HI mit reduzierter EF nach der derzeitigen Datenlage nicht quantifiziert werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen (Daten für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung; unerwünschte Ereignisse; Langzeiteffekte) und eine entsprechende Befristung des Beschlusses.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die bislang vorliegenden wissenschaftlichen Daten beruhen ausschließlich auf der PARADIGM-HF-Studie und umfassen somit nur eine Teilpopulation der von der Zulassung adressierten Patienten. Für diese Teilpopulation besteht nach Einschätzung der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Auch wenn aus Sicht der AkdÄ keine gravierenden Argumente gegen die Übertragbarkeit der Daten auf die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation sprechen, sieht die AkdÄ aufgrund der derzeitigen Datenlage für die gesamte von der Zulassung umfasste Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Weitere Studien zur Beantwortung der offenen Fragen sind zu fordern. Der Beschluss des G-BA sollte entsprechend befristet werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787-1847.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Robert Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kapitel 2: Wie steht es um unsere Gesundheit? Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin; Stand: 2015.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: e147-e239.
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al.: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1440-1463.
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), European Society of Cardiology (ESC): Herzinsuffizienz - Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz: <http://leitlinien.dgk.org/2013/pocket-leitlinie-herzinsuffizienz-update-2012/>. Update: 2012.
6. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten; Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten; Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.
8. Claggett B, Packer M, McMurray JJ et al.: Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. N Engl J Med 2015; 373: 2289-2290.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S3-Leitlinie "Demenzen". Langversion, Stand: Januar 2016.
10. Langa KM, Levine DA: The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. JAMA 2014; 312: 2551-2561.

11. European Medicines Agency (EMA): Entresto® - Sacubitril/Valsartan: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf). EMA/671279/2015 Procedure No. EMEA/H/C/004062/0000. Stand: 24. September 2015.

12. Mühlbauer B: Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden! Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2016; 43: 67-69.