

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacubitril/Valsartan gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmern (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung, die sich unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker

Intervention	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Sacubitril/Valsartan	Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten	ACE-Hemmer (Enalapril) und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus als auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, wird vorausgesetzt.
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt den Vorgaben des G-BA und wählt Enalapril als Option für die Komponente des ACE-Hemmers.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es werden nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

In die Nutzenbewertung wurde die Studie PARADIGM-HF eingeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). In die Studie wurden erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Schweregradklassen II bis IV) und reduzierter Ejektionsfraktion ($\leq 35\%$) eingeschlossen. Zusätzlich mussten Patienten vor Einschluss mindestens 4 Wochen eine stabile, leitlinienkonforme Behandlung ihrer Herzinsuffizienz erhalten haben. Diese Behandlung musste die Verabreichung von ACE-Hemmern oder Angiotensin Rezeptor Blockern (ARB) zusammen mit Betablockern und ggf. Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) umfassen.

Die Studie PARADIGM-HF sah für alle nach dem Screening eingeschlossenen Patienten eine 5- bis 10-wöchige sequenzielle, einfach verblindete Run-in-Phase mit einer Enalapril- und daran anschließender Sacubitril/Valsartan-Gabe vor, um sicherzustellen, dass Patienten die tägliche Zieldosis von 20 mg Enalapril bzw. 400 mg Sacubitril/Valsartan tolerieren. Danach wurden 8442 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Für Patienten im Kontrollarm betrug die tägliche Zieldosis 20 mg Enalapril und für Patienten im Interventionsarm 400 mg Sacubitril/Valsartan. Im März 2014 wurde eine präspezifizierte Analyse basierend auf 1744 Ereignissen des primären Endpunkts und 1027 kardiovaskulär bedingten Todesfällen durchgeführt. Die Studie wurde daraufhin aufgrund des frühen Überlegenheitsnachweises vorzeitig (nach 51 Monaten) beendet.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie PARADIGM-HF als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Mehrzahl der Endpunkte als niedrig eingestuft. Ausnahmen bilden die Endpunkte Gesundheitszustand (gemessen durch visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life 5-Dimensions [EQ-5D] Fragebogen), Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des Gesamtsummenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ –OSS) und dem Novartis Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Query (NMQ) Hypotonie. Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), sowie Abbruch wegen UE wurde aufgrund fehlender abschließend interpretierbarer Daten keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Unabhängig vom Verzerrungspotenzial ist die Aussagesicherheit der Studie PARADIGM-HF durch die sequenzielle Run-In-Phase beeinträchtigt. Diese führt gegebenenfalls zu einer Unterschätzung der UE, insbesondere zu Sacubitril/Valsartan. Zudem umfasst die Zulassung von Sacubitril/Valsartan u.a. therapienaive Patienten und Patienten mit reduzierter

Nierenfunktion. Diese Patientengruppen wurden jedoch nicht in die Studie PARADIGM-HF eingeschlossen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Dieser ist wesentlich durch einen Unterschied bei der kardiovaskulären Mortalität bedingt. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Morbidität

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker). Darüber hinaus zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad (NYHA-Klasse). Dabei ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse I / II. Für Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ –OSS; Responder für eine klinisch relevante Verschlechterung)

Für den Endpunkt KCCQ-OSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Hypotonie

Für den Endpunkt Hypotonie ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Hypotonie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Weitere Endpunkte

Für weitere untersuchte Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies schließt die folgenden Endpunkte ein: Myokardinfarkt, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht tödlicher Schlaganfall, tödlicher Schlaganfall, terminale Niereninsuffizienz, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ-OSS; Responder für eine klinisch relevante Verbesserung) und Angioödem.

Für die Endpunkte SUE und Abbruch UE liegen aufgrund des erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, keine abschließend interpretierbaren Daten vor. Es zeigten sich jedoch keine Anzeichen für einen höheren Schaden von Sacubitril/Valsartan bei diesen Endpunkten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sacubitril/Valsartan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleiben positive Effekte für Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und ein negativer Effekt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen ist maßgeblich durch die kardiovaskuläre Mortalität bedingt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt zudem ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Zusätzlich ergibt sich für die Patientenpopulation mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse I und II ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Dieses Subgruppenergebnis führt jedoch nicht zu einer im Vergleich zur Gesamtpopulation anderen Einschätzung des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation.

Den positiven Effekten steht ein negativer Effekt in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für den Endpunkt Hypotonie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß. Dieser stellte die positiven Effekte von Sacubitril/Valsartan nicht infrage.

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE liegen keine abschließend interpretierbaren Daten vor, es gibt jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden unter Sacubitril/Valsartan.

Zusammenfassend gibt es für erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ACE-Hemmer (Enalapril) (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu ACE-Hemmer (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) dar.

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

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten	ACE-Hemmer (Enalapril) und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus als auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, wird vorausgesetzt.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegt zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen einer Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ACE: Angiotensin konvertierendes Enzym; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutische Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.