

IQWiG-Berichte – Nr. 379

**Sacubitril/Valsartan –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-60
Version: 1.0
Stand: 30.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-60

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Klaus Gossens
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Miriam Luhn
- Regine Potthast
- Anke Schulz

Schlagwörter: Sacubitril, Valsartan, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung

Keywords: Sacubitril, Valsartan, Heart Failure, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	33
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	38
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	40
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	40
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	40
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	41
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	42
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	43
2.7.2.3.2 Studienpool	43
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44

2.7.2.4.1	Studiendesign	44
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	47
2.7.2.4.3	Ergebnisse	48
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	58
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	59
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	59
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	59
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	59
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	60
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	60
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	60
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	60
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	60
3	Kosten der Therapie	61
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	61
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	61
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	61
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	64
3.2.1	Behandlungsdauer	65
3.2.2	Verbrauch	65
3.2.3	Kosten.....	65
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	66
3.2.6	Versorgungsanteile	67
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	68
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	68
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5	Literatur	73
	Anhang A – Kaplan-Meier Kurven zu Ergebnissen der Studie PARADIGM-HF (sofern verfügbar)	78
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	82
	Anhang C – Gründe für Behandlungsabbruch während der Run-in-Phase.....	86
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker	4
Tabelle 3: Sacubitril/Valsartan – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	12
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	15
Tabelle 9: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	17
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	18
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	20
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	21
Tabelle 13: Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu Studienende – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	23
Tabelle 14: Ergebnisse zu Morbidität (stetige Ergebnisse) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	25
Tabelle 15: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	34
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker im Vergleich zu Enalapril + Betablocker.....	36
Tabelle 18: Sacubitril/Valsartan – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	38
Tabelle 19: Sacubitril/Valsartan + Betablocker – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	68
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker .	82

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm)
– RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker . 84

Tabelle 24: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in
mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan +
Betablocker vs. Enalapril + Betablocker..... 85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität– RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	78
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	78
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Herzinsuffizienz Hospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	79
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	79
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	80
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Nicht tödlicher Herzstillstand – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	80
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	81
Abbildung 8: Gründe für Behandlungsabbruch während Run-in-Phase – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	86

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin converting Enzyme (Angiotensin-Konversionsenzym)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRI	Health Risk Institut
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-CSS	Functional Status Score des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-OSS	Overall Summary Score des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NMQ	Novartis MedDRA Query
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIS	Research Information System
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standard MedDRA Query
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTO	Time-Trade-Off
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2015 übermittelt.

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. 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.

1.2 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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

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.

2.2 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 4 zeigt die Fragestellung, die sich unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Tabelle 4: 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sacubitril/Valsartan (Stand zum 19.10.2015)
- bibliografische Recherche zu Sacubitril/Valsartan (letzte Suche am 20.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Sacubitril/Valsartan (letzte Suche am 09.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sacubitril/Valsartan (letzte Suche am 15.01.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CLCZ696B2314 (PARADIGM-HF) ^b	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit der Kurzbezeichnung PARADIGM-HF genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreibt die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PARADIGM-HF	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV und reduzierter Ejektionsfraktion mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF \leq 35 %^b ▪ BNP \geq 150 pg/ml ▪ BNP \geq 100 pg/ml bei Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss Mindestens 4 Wochen stabile, leitlinienkonforme Behandlung der Herzinsuffizienz (ARB oder ACE-Hemmer plus Betablocker, ggf. MRA)	Sacubitril/Valsartan + Betablocker (N = 4209) Enalapril + Betablocker (N = 4233)	Sequenzielle, einfach verblindete Run-in-Phase: 5-10 Wochen Behandlungsphase: ereignisgesteuerte Studiendauer Studienende für alle Patienten nach 2410 Ereignissen im primären Endpunkt	948 Zentren in 47 Ländern in Nordamerika, Lateinamerika, Asien, Westeuropa, Zentraleuropa und Südafrika 08/2009–05/2014 ^c	primär: kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität sekundär: Gesamtmortalität Kombinierter Endpunkt aus Mortalität- und Morbiditätsendpunkten Hospitalisierungen Myokardinfarkt Schlaganfall Terminale Niereninsuffizienz Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Reduktion der erlaubten LVEF von \leq 40 % auf \leq 35 % nach Amendment 1</p> <p>c: Studie wurde vorzeitig nach 51 Monaten wegen frühzeitigen Überlegenheitsnachweises beendet</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; BNP: Brain Natriuretic Peptide; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung	
PARADIGM-HF	Sequenzielle, einfach verblindete Run-in-Phase:		Vorbehandlung: Mindestens 4 Wochen stabile, leitlinienkonforme Behandlung der Herzinsuffizienz (ARB oder ACE-Hemmer plus Betablocker, ggf. MRA)	
	1. Abschnitt Enalapril 10 mg bid, oral (2 Wochen) ^a + Placebo			
	2. Abschnitt: Sacubitril/Valsartan 100 mg bid, oral (1–2 Wochen) daran anschließende Titration auf 200 mg bid, oral (2 Wochen) + Placebo		Erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalziumkanal Blocker ▪ Diuretika ▪ β- sowie α-Blocker ▪ Nitrate ▪ MRA 	
	Doppelblinde Phase (randomisiert):			
	Sacubitril/Valsartan 200 mg bid, oral + Placebo	Enalapril 10 mg bid, oral + Placebo		Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACE-Hemmer ▪ ARB ▪ Gallensäure bindende Medikamente
Hintergrundmedikation: Betablocker, MRA	Hintergrundmedikation: Betablocker, MRA			
Temporäre Dosisreduktion auf 50 bzw. 100 mg bid oder kurzfristige Unterbrechung der Behandlung bei Unverträglichkeit	Temporäre Dosisreduktion auf 5 oder 2,5 mg bid oder kurzfristige Unterbrechung der Behandlung bei Unverträglichkeit			
a: Eine Anfangsdosis von 5 mg bid für 1 oder 2 Wochen bevor auf 10 mg bid hochdosiert wird, war erlaubt für Patienten, die aktuell mit ARB behandelt oder mit ACE-Hemmern in niedrigen Dosierungen behandelt wurden ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; bid: 2-mal täglich; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Bei der eingeschlossenen Studie PARADIGM-HF handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt in Ländern Nord- und Lateinamerikas, West- und Zentraleuropas, Asiens sowie der pazifischen Region.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Schweregradklassen II bis IV) und reduzierter Ejektionsfraktion ($\leq 35\%$). 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. Das Ziel der Run-in-Phase war,

sicherzustellen, dass Patienten die tägliche Zieldosis von 20 mg Enalapril bzw. 400 mg Sacubitril/Valsartan tolerieren. Patienten, die die Zieldosis von Enalapril bzw. Sacubitril/Valsartan nicht tolerierten, schieden aus der Studie aus und wurden nicht randomisiert.

Es wurden 8442 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 4209 Patienten in den Sacubitril/Valsartan-Arm und 4233 Patienten in den Enalapril-Arm. Für Patienten im Kontrollarm betrug die tägliche Zieldosis 20 mg Enalapril und für Patienten im Interventionsarm 400 mg Sacubitril/Valsartan. Bei Unverträglichkeit war in beiden Behandlungsgruppen eine Dosisreduktion oder eine kurzfristige Behandlungsunterbrechung vorgesehen.

Die randomisierten Patienten sollten neben den Studienmedikationen (Sacubitril/Valsartan und Enalapril) und der Hintergrundmedikation (Betablocker und ggfs. MRA) eine optimale Herzinsuffizienztherapie erhalten. Diese konnte aus Kalziumkanal-Blockern, Diuretika und Nitraten bestehen. Nicht erlaubt waren ACE-Hemmer, ARB sowie Gallensäure bindende Medikamente.

Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtmortalität, ein kombinierter Endpunkt (mit Komponenten aus den Kategorien Mortalität und Morbidität), Hospitalisierung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

In der Studie wurden 3 formale ereignisgesteuerte Interimsanalysen durchgeführt. Das Studienende war nach Erreichen von 2410 Ereignissen des primären, kombinierten Endpunktes bestehend aus den beiden Komponenten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Mortalität geplant. Im März 2014 wurde die finale präspezifizierte Interimsanalyse basierend auf 1744 Ereignisse des primären Endpunkts und 1027 kardiovaskulär bedingten Todesfällen durchgeführt und die Studie aufgrund des frühen Überlegenheitsnachweises vorzeitig (nach 51 Monaten) beendet.

Einschätzung zum Studiendesign

Run-in-Phase

Die in der Studie PARADIGM-HF eingesetzte 5- bis 10-wöchige sequenzielle, einfach verblindete Run-in-Phase mit einer Enalapril- und daran anschließender Sacubitril/Valsartan-Gabe hat zur Folge, dass zum Zeitpunkt der Randomisierung eine selektierte Patientenpopulation besteht. 2079 (19,8 %) der nach dem Screening eingeschlossenen 10513 Patienten haben während der Run-in-Phase die Studie schon vor der Randomisierung aufgrund von Nebenwirkungen oder abnormer Laborwerte (u. a.) abgebrochen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Für die in die randomisierte Phase eingehende Patientenpopulation war somit sichergestellt, dass sie die zugelassenen Erhaltungsdosen beider Arzneimittel vertragen. Dementsprechend wurden die Nebenwirkungen oder andere Abbruchgründe, die in der

Initialphase bzw. Titrationsphase von Sacubitril/Valsartan und Enalapril auftreten, in der randomisierten Phase der Studie nicht erfasst. Dies führt gegebenenfalls zu einer Unterschätzung der UE-Ereignisse für Sacubitril/Valsartan und Enalapril in der randomisierten Studienphase.

Die potenzielle Unterschätzung der UE-Ereignisse ist zudem für Sacubitril/Valsartan aufgrund der sequenziellen Run-in-Phase gegebenenfalls größer. So schied zwar ein vergleichbarer Anteil der Patienten unter der Enalapril-Gabe und der sich daran anschließenden Sacubitril/Valsartan-Gabe in der Run-in-Phase aus (10,5 % der exponierten Patienten unter Enalapril und 10,4 % der exponierten Patienten unter Sacubitril/Valsartan). Daraus ist jedoch nicht auf ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil der Arzneimittel zu schließen. Vielmehr ist unklar, ob die unter der Enalapril-Gabe bereits ausgeschiedenen Patienten zusätzlich auch Sacubitril/Valsartan nicht vertragen hätten und somit zu einer höheren UE-Rate geführt hätten. Weitergehende Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Der Einfluss der Run-in-Phase auf die Ergebnisse der Studie wird im vorliegenden Fall nicht als so groß angesehen, dass die Relevanz der Studie infrage gestellt wird. Allerdings ist hierdurch die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt.

Enalaprildosierung

Für Enalapril ist gemäß den Angaben in der Fachinformation [3] eine tägliche Maximaldosis von 40 mg zugelassen. Aus verschiedenen Studien mit Enalapril geht jedoch hervor, dass eine Dosis von täglich 20 mg Enalapril als eine in dem vorliegenden Krankheitsbild übliche Erhaltungsdosis anzusehen ist [4,5]. Die beschriebene Abweichung von der Fachinformation stellt die Relevanz der Studie somit nicht infrage.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

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

Studie Charakteristika Kategorie	Sacubitril/Valsartan + Betablocker	Enalapril + Betablocker
PARADIGM-HF	N = 4209	N = 4233
Alter [Jahre], MW (SD)	63,78 (11,52)	63,82 (11,25)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	23 / 77
Ethnie, n (%) ^a		
Kaukasier	2780 (66)	2799 (66)
Schwarze	213 (5)	215 (5)
Asiaten	760 (18)	750 (18)
Andere	456 (11) ^a	469 (11) ^a
Region, n (%)		
Nordamerika	310 (7)	292 (7)
Lateinamerika	726 (17)	732 (17)
Westeuropa	1029 (24)	1028 (24)
Zentraleuropa	1398 (33)	1439 (34)
Asien/Pazifik/Andere	746 (18)	742 (18)
LVEF (%), MW (SD)	29,55 (6,14)	29,41 (6,29)
NYHA-Klasse, n (%)		
NYHA I	183 (4)	213 (5)
NYHA II	3007 (71)	2930 (69)
NYHA III	979 (23)	1056 (25)
NYHA IV	33 (1)	27 (1)
Fehlend	7 (0)	7 (0)
BMI MW (SD)	28,1 (5,5)	28,2 (5,5)
SBD (mmHg), MW (SD)	121,5 (15,2)	121,2 (15,4)
DBD (mmHg), MW (SD)	73,6 (10,0)	73,6 (10,1)
eGFR (ml/min/1,73 m ²), MW (SD)	67,6 (19,9)	67,7 (20,3)
BNP (pmol/l), MW (SD)	120,7 (155,0)	120,6 (156,6)
Bluthochdruck, n (%)	2980 (71)	2990 (71)
Diabetes, n (%)	1462 (35)	1465 (35)
Therapieabbruch, n (%)	1182 (28)	1353 (32)
Studienabbruch, n (%)	741 (18)	862 (20)
Kardiovaskuläre Ereignisse sowie Behandlungen vor Studieneintritt		
Vorausgegangene Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, n (%)	2620 (62)	2679 (63)
Vorausgegangener Myokardinfarkt, n (%)	1827 (43)	1822 (43)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Sacubitril/Valsartan + Betablocker	Enalapril + Betablocker
	N = 4209	N = 4233
Vorausgegangener Schlaganfall, n (%)	359 (9)	370 (9)
Vorausgegangene transitorische ischämische Attacke, n (%)	126 (3)	148 (3)
Vorbehandlung mit ACE-Hemmer, n (%)	3279 (78)	3281 (78)
Vorbehandlung mit ARB, n (%)	938 (22)	969 (23)
Vorbehandlung mit MRA, n (%)	2404 (57)	2527 (60)
Vorbehandlung mit Betablocker, n (%)	3975 (94)	3984 (94)
Vorbehandlung mit Diuretika, n (%)	3495 (83)	3476 (82)
a: eigene Berechnung ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; BMI: Body-Mass-Index; BNP: Brain Natriuretic Peptide; DBD: diastolischer Blutdruck; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SBD: systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Die Charakteristika der in die Studie PARADIGM-HF eingeschlossenen Patienten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt. Etwa ein Fünftel der Patienten waren Frauen.

Bei allen Patienten wurde vor Randomisierung die körperliche Belastbarkeit der Patienten mittels der NYHA-Klassifizierung ermittelt. Die Mehrheit der Patienten (etwa 70 %) beider Behandlungsgruppen fiel in die Schweregradklasse NYHA II und hatte leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Ungefähr 24 % der Patienten fielen in die Schweregradklasse NYHA III und hatten eine erhöhte Einschränkung der Leistungsfähigkeit. In die niedrigste (NYHA I) bzw. die höchste Schweregrad-Klasse (NYHA IV) fielen nur etwa jeweils etwa 5 % bzw. 1 % der Patienten.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war mit ungefähr 29 % vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen.

Alle eingeschlossenen Patienten waren mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB vorbehandelt, wobei etwa 78 % der Patienten mit einem ACE-Hemmer und 22 % mit einem ARB vortherapiert war. Fast alle Patienten (94 %) hatten in der Vortherapie einen Betablocker (94 %) oder Diuretika (ca. 83 %) zusätzlich zur primären Therapie erhalten.

Die Mehrheit (62 % bis 63 %) der Patienten war bereits vor Studieneinschluss mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert worden. 43 % der Patienten hatte einen

vorausgegangenem Myokardinfarkt, 9 % einen Schlaganfall und 3 % eine vorausgegangene transitorische ischämische Attacke (TIA).

In beiden Behandlungsgruppen waren zwei Drittel der Patienten Kaukasier. Diese wurden vorwiegend aus Zentral- (33 % bis 34 %) und Westeuropa (24 %) rekrutiert.

Der Anteil der Studienabbrecher lag im Sacubitril/Valsartan-Arm bei ungefähr 18 % und im Enalapril-Arm bei 20 %. Auch der Anteil der Therapieabbrecher fiel mit 28 % im Sacubitril/Valsartan-Arm niedriger aus als im Enalapril-Arm (32 %).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 9 zeigt die mittlere und mediane Beobachtungszeiten, Behandlungs- sowie Expositionsdauer und den Anteil an Patienten mit Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Tabelle 9: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie Dauer Studienphase	Sacubitril/Valsartan + Betablocker	Enalapril + Betablocker
PARADIGM-HF	N = 4203	N = 4229
Beobachtungszeit [Jahre]		
Median [Q1; Q3]	2,27 [1,61; 2,98]	2,25 [1,57; 2,97]
Mittelwert (SD)	2,26 (0,87)	2,23 (0,90)
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	24,44 [17,02; 33,77]	23,46 [16,30; 33,48]
Mittelwert (SD)	24,66 (11,40)	23,91 (11,76)
Expositionsdauer ^b [Monate]		
Median [Q1; Q3]	24,15 [16,82; 33,41]	23,11 [16,13; 33,17]
Mittelwert (SD)	24,41 (11,37)	23,65 (11,72)
Patienten mit mindestens einer Therapieunterbrechung, n (%) ^c	1428 (34)	1528 (36)
Patienten mit mindestens einer Dosisreduktion, n (%)	1758 (42)	1796 (43)
a: Die Zeit zwischen Beginn der Medikation in der doppelblinden Studienphase und dem Tag der letzten Einnahme der Studienmedikation inklusive Unterbrechungen b: Zeit, in der der Patient tatsächlich Studienmedikation erhielt, also Behandlungsdauer abzüglich Unterbrechungszeiten c: Als Unterbrechung der Therapie wurde eine Nicht-Einnahme der Studienmedikation von > 7 Tagen gewertet Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mittlere Beobachtungszeit sowie die Behandlungsdauer war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Beobachtungsdauer: im Median ca. 2,3 Jahre;

Behandlungsdauer: im Median ca. 24 Monate). Auch die Anzahl der Patienten mit Therapieunterbrechung bzw. Dosisreduktion unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Ungefähr 34 % der Patienten im Sacubitril/Valsartan- und 36 % im Enalapril-Arm haben die Therapie unterbrochen. Etwas mehr als 40 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten mindestens eine Dosisreduktion.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:

Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PARADIGM- HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie PARADIGM-HF als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität

- Kombiniertes Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem Herzstillstand
- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
- 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)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des Gesamtsummenscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ –OSS)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate SUE
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Modul 4 A des Dossiers weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zudem werden abweichend vom pU die Endpunkte Myokardinfarkt, tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, tödlicher Schlaganfall und der kombinierte Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Herzstillstand für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte																
	Gesamt mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Tödlicher Myokardinfarkt	Schlaganfall	Nicht tödlicher Schlaganfall	Tödlicher Schlaganfall	Terminale Niereninsuffizienz	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUE ^a	Abbruch wegen UE ^a	Hypotonie (NMQ)	Angioödem
PARADIGM-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	(ja)	(ja)	ja	ja

a: keine abschließend interpretierbaren Daten vorhanden
EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NMQ: Novartis MedDRA Query; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung OSS: overall summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Es liegen für alle Endpunkte Daten vor. Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE liegen zwar Daten vor, diese sind aber nicht abschließend interpretierbar, weil für beide Endpunkte der Anteil an Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, hoch ist. Deshalb können die Endpunkte nicht herangezogen werden, um den Schaden von Sacubitril/Valsartan Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) abschließend zu bestimmen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie	Endpunkte																	
	Studienebene	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Tödlicher Myokardinfarkt	Schlaganfall	Nicht tödlicher Schlaganfall	Tödlicher Schlaganfall	Terminale Niereninsuffizienz	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUE	Abbruch wegen UE	Hypotonie (NMQ)	Angioödem
PARADIGM-HF	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	H ^a	H ^a	- ^b	- ^b	H ^c	N
<p>a: insgesamt > 10 % fehlende Werte in der Analyse b: keine abschließend interpretierbaren Daten vorhanden c: aufgrund der geringen Messsicherheit der gewählten Operationalisierung dieses Endpunkts; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; H: hoch; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: niedrig; NMQ: Novartis MedDRA Query; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OSS: overall summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																		

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten werden die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) entgegen der Einschätzung des pU mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Der Endpunkt Hypotonie wird aufgrund der geringen Messsicherheit der vorliegenden Operationalisierung dieses Endpunkts als hoch verzerrt bewertet. Für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2.

Für den über die Darstellung des pU in Modul 4 A des Dossiers hinaus erhobenen kombinierten Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Herzstillstand wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die ebenfalls über die die Darstellung des pU in Modul 4 A des Dossiers hinaus erhobenen

Endpunkte tödlicher Myokardinfarkt sowie tödlicher Schlaganfall wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE können aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, lediglich qualitativ beurteilt werden, weshalb für sie eine regelhafte Bestimmung des Verzerrungspotenzials entfiel. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig ein.

Für alle übrigen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Der pU wertet die vorliegende Evidenz insgesamt als einen Beleg für einen Zusatznutzen. Für die einzelnen Endpunkte trifft der pU keine konkreten Aussagen zur Wahrscheinlichkeit der Nachweise. Es ist daher davon auszugehen, dass der pU im Falle eines Zusatznutzens auch für die einzelnen Endpunkte einen Beleg sieht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Das Peto Odds Ratio (Peto-OR) bietet in bestimmten Situationen (siehe Abschnitt 2.7.2.2) eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wird in diesen Situationen das Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 13: Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu Studienende – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan + Betablocker		Enalapril + Betablocker		Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	
PARADIGM-HF					
Mortalität					
Gesamtmortalität	4187	n. b. [39,3; n. b.] 711 (16,98)	4212	36,9 [35,4; 39,5] 835 (19,82)	0,84 [0,76; 0,93]; < 0,001
kardiovaskuläre Mortalität	4187	n. b. 558 (13,33)	4212	47,1 [42,5; n. b.] 693 (16,45)	0,80 [0,71; 0,89]; < 0,001
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt ^b	4187	k. A. 1019 (24,34)	4212	k. A. 1197 (28,42)	0,83 [0,77; 0,90]; < 0,001
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	4187	n. b. [46,3; n. b.] 537 (12,83)	4212	n. b. [45,2; n. b.] 658 (15,62)	0,79 [0,71; 0,89]; < 0,001
Myokardinfarkt	4187	k. A. 115 (2,75)	4212	k. A. 119 (2,83)	0,96 [0,74; 1,24]; 0,733
nicht tödlich	4187	n. b. 107 (2,56)	4212	n. b. 105 (2,49)	1,01 [0,77; 1,32]; 0,960
tödlich	4187	k. A. 20 (0,48 ^c)	4212	k. A. 25 (0,59 ^c)	0,80 [0,45; 1,45] ^{c, d} ; 0,550 ^e
Schlaganfall	4187	k. A. 109 (2,60)	4212	k. A. 110 (2,61)	0,99 [0,76; 1,29]; 0,918
nicht tödlich	4187	n. b. 106 (2,53)	4212	n. b. 107 (2,54)	0,99 [0,75; 1,29]; 0,918
tödlich	4187	k. A. 19 (0,45 ^c)	4212	k. A. 29 (0,69 ^c)	0,66 [0,38; 1,17] ^{c, d} ; 0,192 ^e
Ergänzend dargestellt: nicht tödlicher Herzstillstand	4187	n. b. 16 (0,38)	4212	n. b. 28 (0,66)	0,56 [0,31; 1,04]; 0,068
terminale Niereninsuffizienz	4187	n. b. 8 (0,19)	4212	n. b. 16 (0,38)	0,49 [0,21; 1,16] 0,157

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu Studienende – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker (Fortsetzung)

Studie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan+ Betablocker		Enalapril + Betablocker		Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril+ Betablocker
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KCCQ-OSS ^f Responder ^g					
klinisch relevante Verschlechterung ^h	3095	927 (29,95)	3009	1016 (33,77)	0,89 [0,82; 0,95]; 0,001
klinisch relevante Verbesserung ^h	3095	1150 (37,16)	3009	1047 (34,80)	1,07 [1,00; 1,14]; 0,055
Nebenwirkungen					
UE	4203	3419 (81,35)	4229	3503 (82,83)	–
SUE	4203	1937 (46,09)	4229	2142 (50,65)	Daten nicht abschließend interpretierbar
Abbruch wegen UE	4203	450 (10,71)	4229	516 (12,20)	Daten nicht abschließend interpretierbar
Hypotonie					
NMQ Hypotonie	4203	1027 (24,43)	4229	786 (18,59)	1,31 [1,21; 1,43]; < 0,001
Orthostasesyndrom	4203	64 (1,52)	4229	34 (0,80)	1,87 [1,26; 2,78] ^{c, d} ; p = 0,002 ^e
Schwindel orthostatisch	4203	24 (0,57)	4229	12 (0,28)	1,97 [1,02; 3,78] ^{c, d} ; p = 0,046 ^e
Präsynkope	4203	15 (0,36)	4229	21 (0,50)	0,72 [0,37; 1,39] ^{c, d} ; p = 0,404 ^e
Stürze	4203	80 (1,90)	4229	54 (1,28)	1,49 [1,06; 2,10] ^c ; p = 0,023 ^e
Synkope	4203	94 (2,24)	4229	117 (2,70)	0,83 [0,63; 1,09] ^e p = 0,183 ^e
Angioödem					
Angioödem ⁱ	4203	19 (0,45)	4229	10 (0,24)	1,88 [0,90; 3,89] ^{c, d} ; p = 0,097 ^e
SMQ Angioödem	4203	300 (7,14)	4229	312 (7,38)	0,97 [0,83; 1,13]; p = 0,675 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu Studienende – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker (Fortsetzung)

a: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in mindestens einer Behandlungsgruppe nicht erreicht. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenszeitfunktion erstmalig 75 % erreicht bzw. unterschreitet.
b: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand
c: eigene Berechnung
d: Verwendung des Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko
e: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
f: KCCQ-OSS setzt sich zusammen aus den Subdomänen körperliche Einschränkung, Symptome (Frequenz und Last), soziale Einschränkung und Lebensqualität, hohe Werte bedeuten besseren Zustand
g: für den Zeitpunkt Studienende wurde eine Wertfortschreibung (LOCF) für die Lebenden durchgeführt. Verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen-
h: klinische relevante Verschlechterung bzw. Verbesserung: Abnahme bzw. Zunahme um ≥ 5 Punkte (Responsekriterium)
i: Adjudiziert durch klinisches Endpunktkomitee
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar, bzw. nicht erreicht; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NMQ: Novartis MedDRA Query, OSS: overall summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: Standard MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 14: Ergebnisse zu Morbidität (stetige Ergebnisse) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan + Betablocker			Enalapril + Betablocker			Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW ^b (SE)	
PARADIGM-HF							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	3352	68,82 (0,34)	3,81 (0,29)	3240	67,71 (0,35)	3,27 (0,30)	0,54 [-0,22; 1,30]; p = 0,161
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: für den Zeitpunkt Studienende wurde eine Wertfortschreibung (LOCF) für die Lebenden durchgeführt. Verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen							
c: EQ-5D VAS bildet den Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtester Zustand) und 100 (optimaler Zustand) ab							
EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Mehrheit aller Todesfälle (etwa 81 %) war kardiovaskulär bedingt, und die Anzahl der Patienten mit nicht kardiovaskulär bedingten Todesfällen war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Daher wird die kardiovaskuläre Mortalität als Komponente des kombinierten Endpunkts akzeptiert.

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).

Der pU leitet für diesen Endpunkt einen Beleg für Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ab.

Morbidität

Kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand

Für den kombinierten Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Herzstillstand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker). Aus der Betrachtung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes ist ersichtlich, dass lediglich die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) zeigen und somit maßgeblich zum Gesamtergebnis dieses Endpunkts beitragen. Zudem zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad (NYHA-Klasse). Die Ableitung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) erfolgt daher auf der Ebene der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts.

Der pU zieht diesen Endpunkt zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht heran.

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.

Der pU leitet für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ab.

Myokardinfarkt

Gesamtergebnisse

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht heran.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tödlicher Myokardinfarkt

Für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt liegen basierend auf den Ergebnissen des Peto-OR keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

Der pU berücksichtigt diesen Endpunkt in seinen Auswertungen nicht.

Schlaganfall

Gesamtergebnisse

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall ist damit nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht heran.

Nicht tödlicher Schlaganfall

Für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tödlicher Schlaganfall

Für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall liegen basierend auf den Ergebnissen des Peto-OR keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt tödlicher Schlaganfall ist damit nicht belegt.

Der pU berücksichtigt diesen Endpunkt in seinen Auswertungen nicht.

Terminale Niereninsuffizienz

Für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für den Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D zum Studienende unter Imputation der Daten verstorbener Patienten mit dem schlechtest möglichen Skalenwert einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Domänen körperliche Einschränkung, Symptome, soziale Einschränkung und Lebensqualität erhoben, die unter dem

klinischen Summenscore KCCQ-OSS des krankheitsspezifischen Fragebogens KCCQ zusammengefasst erhoben wurden.

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).

Der pU sieht basierend auf der Auswertung zu Studienende bei Imputation der Ergebnisse verstorbener Patienten mit dem schlechtest möglichen Skalenwert einen Beleg für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) für Patienten mit klinisch relevanter KCCQ-OSS Verschlechterung.

Klinischer Summenscore des KCCQ (KCCQ–OSS; Responder für eine klinisch relevante Verbesserung)

In der Auswertung des KCCQ-OSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Der pU sieht basierend auf der Auswertung zu Studienende bei Imputation der Ergebnisse verstorbener Patienten mit dem schlechtest möglichen Skalenwert einen Beleg für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) für Patienten mit klinisch relevanter KCCQ-OSS Verbesserung.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE

Aufgrund des hohen Anteils von Ereignissen, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, sind die Daten zu den Gesamtraten SUE und Abbruch wegen UE nicht abschließend für eine Aussage zu Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan verwertbar. So bilden beispielsweise Herzerkrankungen die mit Abstand häufigste Kategorie der Gesamtrate der SUE. Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE treten Herzerkrankungen häufig auf (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Allerdings ergibt sich aus den nicht-kardialen UE kein Anzeichen dafür, dass unter Sacubitril/Valsartan bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein höherer Schaden auftritt als unter Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Der pU leitet für die beiden Endpunkte Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE einen Beleg für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ab.

Spezifische UE:***Hypotonie***

Die Aussage zum Endpunkt Hypotonie wird auf Grundlage des vom pU a priori geplanten NMQ Hypotonie abgeleitet. Dieser NMQ beinhaltet neben nicht patientenrelevanten Ereignissen (Blutdruckmessungen) auch patientenrelevante Ereignisse (Orthostasesyndrom, Schwindel [orthostatisch] und Präsynkope). Unterstützend werden neben den genannten patientenrelevanten Ereignissen des NMQ zusätzlich weitere in der Studie als häufige UE erhobene patientenrelevante Hypotonie-Ereignisse dargestellt (Stürze und Synkope).

Für den Endpunkt Hypotonie operationalisiert als NMQ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) zeigen sich zudem für die Ereignisse Orthostasesyndrom, Schwindel (orthostatisch) und Stürze. Für die UE Präsynkope und Synkope ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Hypotonie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Der pU leitet für den Endpunkt Hypotonie einen Beleg für einen höheren Schaden von Sacubitril/Valsartan ab.

Angioödem

Die Bewertung des Endpunktes Angioödem erfolgt basierend auf dem PT Angioödem (durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert) sowie dem a priori definierten Standard MedDRA Query (SMQ) Angioödem.

Für beide Operationalisierungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren / geringeren Schaden von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Ein höherer / geringerer Schaden von Sacubitril/Valsartan ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der basierend auf der Auswertung nicht adjudizierter Ereignisse für den Endpunkt Angioödem keinen höheren/geringeren Schaden ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Region (Nordamerika / Lateinamerika / Westeuropa / Zentraleuropa / Asien / Pazifik)
- Schweregrad (NYHA I, II / III, IV)
- Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja / nein)
- Vortherapie mit ARB (ja / nein)

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Weiterhin werden Subgruppen nicht dargestellt, wenn weder in der Gesamtpopulation noch in einer der Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse vorliegen.

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert \geq 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie Endpunkt	Sacubitril/Valsartan + Betablocker		Enalapril + Betablocker		Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker	
	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit ^a in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	25 %-Quantil der Überlebenszeit ^a in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
PARADIGM-HF						
Morbidität						
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz						
Schweregrad NYHA-Klasse						
NYHA I / II	3178	n. b. [46,3; n. b.] 352 (11,08)	3130	n. b. [45,2; n. b.] 480 (15,34)	0,70 [0,61; 0,80]	< 0,001
NYHA III / IV	1002	n. b. [32,0; n. b.] 184 (18,36)	1076	n. b. [41,9; n. b.] 178 (16,54)	1,07 [0,87; 1,32]	0,493
					Interaktion:	< 0,001
a: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in mindestens einer Behandlungsgruppe nicht erreicht. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenszeitfunktion erstmalig 75 % erreicht bzw. unterschreitet.						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Patienten mit (mindestens) einem Ereignis; n. b.: nicht berechenbar bzw. nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Morbidität

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad (NYHA-Klasse) vor. Für Patienten der Schweregradklassen NYHA I und II ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker). Daraus ergibt sich für Patienten der NYHA-Klassen I und II ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Für Patienten der Schweregradklassen III und IV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril (jeweils in Kombination mit einem Betablocker). Für Patienten der Schweregradklassen NYHA III / IV ist daher ein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf der Ebene der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand der KCCQ-OSS (Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung). Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad (NYHA-Klasse). Dabei ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der NYHA-Klassen I und II. Ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden liegt für das spezifische UE Hypotonie vor. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Der kombinierte Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand wird nicht in die Abwägung des Gesamtausmaßes eingeschlossen. Dieses Vorgehen wird gewählt, da der Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz eine Effektmodifikation aufweist. Zudem ist das Ergebnis des kombinierten Endpunktes maßgeblich durch die Ereignisse der beiden Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz geprägt. Die Komponenten des kombinierten Endpunkts werden daher für die Ableitung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan separat betrachtet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker Quantil der Zeit [Monate] bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b	
Mortalität			
Gesamtmortalität	25 %-Quantil ^d : n. b. vs. 36,9 HR: 0,84 [0,76; 0,93] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich	
kardiovaskuläre Mortalität ^c	25 %-Quantil ^d : n. b. vs. 47,1 Monate HR: 0,80 [0,71; 0,89] p < 0,001		
Morbidität			
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz			
Schweregrad	NYHA I / II	25 %-Quantil ^d : n. b. vs. n. b. HR: 0,70 [0,61; 0,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	NYHA III / IV	25 %-Quantil ^d : n. b. vs. n. b. HR: 1,07 [0,87; 1,32] p = 0,493	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt		25 %-Quantil ^d : k. A. vs. k. A. HR: 0,96 [0,74; 1,24]; p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nicht tödlich		25 %-Quantil ^d : n. b. vs. n. b. HR: 1,01 [0,77; 1,32]; p = 0,960	
tödlich		0,48 % vs. 0,59 % RR: 0,80 [0,45; 1,45]; p = 0,550	
Schlaganfall		25 %-Quantil ^d : k. A. vs. k. A. HR: 0,99 [0,76; 1,29]; p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nicht tödlich		25 %-Quantil ^d : n. b. vs. n. b. HR: 0,99 [0,75; 1,29]; p = 0,918	
tödlich		0,45 % vs. 0,69 % RR: 0,66 [0,38; 1,17]; p = 0,192	
terminale Niereninsuffizienz		25 %-Quantil ^d : n. b. vs. n. b. HR: 0,49 [0,21; 1,16] p = 0,157	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker Quantil der Zeit [Monate] bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MD: 0,54 [-0,22; 1,30] p = 0,161	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS Responder		
klinisch relevante Verschlechterung	29,95 % vs. 33,77 % RR: 0,89 [0,82; 0,95] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
klinisch relevante Verbesserung	37,16 % vs. 34,80 % RR: 1,07 [1,00; 1,14] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Keine abschließend interpretierbaren Daten. Keine Anzeichen für einen größeren Schaden unter Sacubitril/Valsartan	
Abbruch wegen UE	Keine abschließend interpretierbaren Daten. Keine Anzeichen für einen größeren Schaden unter Sacubitril/Valsartan	
Hypotonie (NMQ)	24,43 % vs. 18,59 % RR: 1,31 [1,21; 1,43] RR: 0,76 [0,70; 0,83] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Angioödem	höherer / geringer Schaden nicht belegt	
Angioödem (adjudiziert)	0,45 % vs. 0,24 % RR: 1,88 [0,90; 3,89]; p = 0,097	
Angioödem (SMQ)	7,14 % vs. 7,38 % RR: 0,97 [0,83; 1,13]; p = 0,675	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: (Gesamt-)Mortalität ist zum großen Teil kardiovaskulär bedingt</p> <p>d: Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenszeitfunktion erstmalig 75 % unterschreitet</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f: Aufgrund der geringen Messsicherheit der gewählten Operationalisierung dieses Endpunkts ist das Ausmaß nicht abschätzbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; NYHA: New York Heart Association; OSS: overall summary score; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker im Vergleich zu Enalapril + Betablocker

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben / kardiovaskuläre Mortalität; Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich 	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotonie; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>Morbidität - schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> ▫ NYHA-Klasse I und II: Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich 	
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KCCQ-OSS (körperliche Einschränkung, Symptome, soziale Einschränkung und Lebensqualität; klinisch relevante Verschlechterung); Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering 	
<p>Zu den Gesamtraten der SUE und der Abbrüche wegen UE lagen keine abschließend interpretierbaren Daten vor. Es zeigten sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden unter Sacubitril/Valsartan.</p>	
<p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; OSS: overall summary score</p>	

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 stellt 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 erwachsene 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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu ACE-Hemmer (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) dar.

Tabelle 18: 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 festgelegte 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.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutische Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu ACE-Hemmer (Enalapril) (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

PARADIGM-HF

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993-1004.

Novartis Pharma. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: study CLCZ696B2314; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Novartis Pharma Services. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction [online]. In: EU-Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.01.2016].

URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015834-31.

Novartis Pharmaceuticals. This study will evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2015 [Zugriff: 21.01.2016].

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01035255>.

Novartis Pharmaceuticals. This study will evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2015 [Zugriff: 07.03.2016].

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01035255>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Er wählt Enalapril als Option für die Komponente des ACE-Hemmers.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA setzt eine leitlinienkonforme Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus als auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme voraus. Der pU sieht die leitlinienkonforme Behandlung der genannten Erkrankungen und Symptome in der von ihm vorgelegten Studie PARADIGM-HF als gegeben an.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem Vorgehen des pU bei der Wahl der zVT gefolgt. Im Hinblick auf die Voraussetzung einer Behandlung begleitender Erkrankungen und Symptome ist für die vom pU vorgelegte Evidenz zu prüfen, ob diese erfüllt ist (siehe 2.7.2.4.1).

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion im Vergleich zu ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablockern unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus zu bewerten. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis der RCT mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Wochen erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgender Einschränkung gefolgt.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien genannten Endpunkte wurden

daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Für die vorliegende Dossierbewertung wurden für einige Endpunkte eigene Effektschätzungen durchgeführt. Das Peto Odds Ratio (Peto-OR) bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Es wurde gegebenenfalls bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) verwendet (Brockhaus 2014 [7]; 1,1-fache tolerierte Abweichung). In der vorliegenden Bewertung wurde das Peto-OR zur Schätzung des Effekts der Endpunkte tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall, Orthostasesyndrom, Schwindel (orthostatisch), Präsynkope und Angioödem (PT) verwendet, für die vom pU keine Effektschätzungen angegeben waren.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU verweist auf die in der Vorlage zum Dossier aufgeführten zu beachtenden Aspekte und die verwendeten Bewertungsbögen im Anhang 4-F des Moduls 4 A. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung des Studiendesigns gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements vorzunehmen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika wurden um einige Angaben ergänzt (z. B. BMI, diastolischer Blutdruck, BNP).

Endpunkte

Der pU nennt die von ihm für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte und beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte

erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da der pU nur eine relevante Studie identifiziert hat, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU legt zu SUE und Abbruch wegen UE Berechnungen vor ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungs- und Todesfallereignissen. Solche Analysen sind nicht sinnvoll, da hierdurch möglicherweise relevante schwerwiegende Nebenwirkungen ausgeblendet werden. Sinnvoller wäre es gewesen, Analysen ohne Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung durchzuführen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Die vom pU in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebene Methodik zu Subgruppenanalysen enthält keine größeren Mängel. Die Beschreibung der heranzuziehenden Modelle deckt sich für die Überlebenszeitauswertungen und für die Auswertungen der EQ-5D VAS mit den in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 verwendeten Modellen. Allerdings wird beispielsweise das in den Modellen verwendete Merkmal Region weder im Protokoll noch im statistischen Analyseplan in der Beschreibung der Modelle für die Subgruppenanalyse aufgeführt. Es stellt sich die Frage, ob diese ursprünglicheren Beschreibungen als nicht erschöpfende Aufzählungen gedacht waren oder eine unbegründete, oder mindestens unkommentierte Modelländerung stattfand. Diese Diskrepanz wirkt sich in diesem Fall jedoch nicht auf die Bewertung aus.

Indirekte Vergleiche

Der pU beschreibt keine Methodik und gibt an, aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz keinen indirekten Vergleich durchgeführt zu haben. Diesem Vorgehen wird zugestimmt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung

- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führt die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE Referenzen können dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führt die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU hat eine RCT in seine Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich dabei um die Studie PARADIGM-HF. Diese Studie wird, dem pU folgend, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign

Studiendesign

In die Studie PARADIGM-HF wurden erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion eingeschlossen, die vor Einschluss mindestens 4 Wochen eine stabile, leitlinienkonforme Behandlung ihrer Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmer oder ARB (zusammen mit Betablocker und ggf. MRA) erhalten haben.

Wie in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung bereits beschrieben, sah die Studie für alle nach dem Screening eingeschlossen Patienten eine 5- bis 10-wöchige sequenzielle, einfach verblindete Run-in-Phase mit einer Enalapril- und daran anschließender Sacubitril/Valsartan-Gabe vor. Das Ziel der Run-in-Phase war, sicherzustellen, dass Patienten die in der Studie vorgesehene Zieldosis von 20 mg Enalapril bzw. 400 mg Sacubitril/Valsartan jeweils tolerierten.

Die Verwendung dieses Studiendesigns hat zur Folge, dass in die randomisierte doppelblinde Phase der PARADIGM-HF eine selektierte Patientenpopulation eingeht und somit Studienergebnisse lediglich für diese selektierte Patientenpopulation vorliegen.

Der Verlauf der Run-in-Phase gestaltete sich dabei wie folgt: Von den 10513 nach dem Screening eingeschlossen Patienten schieden 1102 Patienten (10,5 %) während der Enalapril Run-in-Phase aus. Die verbleibenden 9419 Patienten erhielten dann Sacubitril/Valsartan als Run-in Medikation. Von diesen schieden wiederum 977 Patienten aus. Der Hauptgrund für das Ausscheiden war dabei – sowohl unter Enalapril als auch unter Sacubitril/Valsartan – das Auftreten von Nebenwirkungen. Diese traten bei 591 der 10513 (5,6 %) Patienten unter Enalapril und bei 551 von 9419 (5,9 %) Patienten unter Sacubitril/Valsartan auf. Die weiteren Abbruchgründe sind Anhang C zu entnehmen.

Die in der randomisierten Phase der Studie PARADIGM-HF betrachtete Patientenpopulation besteht somit aus Patienten, für die die Initiierung /Auftitrierung von Sacubitril/Valsartan und von Enalapril bereits abgeschlossen ist. Für diese Patientenpopulation ist zudem sichergestellt, dass sie die zugelassenen Erhaltungsdosen beider Arzneimittel vertragen. Dementsprechend werden die Nebenwirkungen oder andere Abbruchgründe, die in der Initialphase bzw. Titrationsphase von Sacubitril/Valsartan und Enalapril auftreten, in der Studie nicht erfasst. Dies führt gegebenenfalls zu einer Unterschätzung der UE-Ereignisse für Sacubitril/Valsartan und Enalapril in der randomisierten Studienphase.

Die potenzielle Unterschätzung der UE-Ereignisse ist zudem für Sacubitril/Valsartan aufgrund der sequenziellen Run-in-Phase gegebenenfalls größer. So scheidet zwar ein vergleichbarer Anteil der Patienten unter der Enalapril-Gabe und der sich daran anschließenden Sacubitril/Valsartan-Gabe in der Run-in-Phase aus (10,5 % der exponierten Patienten unter Enalapril und 10,4 % der exponierten Patienten unter Sacubitril/Valsartan). Daraus ist jedoch nicht auf ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil der Arzneimittel zu schließen. Vielmehr ist unklar, ob die unter der Enalapril-Gabe bereits ausgeschiedenen Patienten zusätzlich auch Sacubitril/Valsartan nicht vertragen hätten und somit zu einer höheren UE-Rate geführt hätten.

Der Einfluss der Run-in-Phase auf die Ergebnisse der Studie wird im vorliegenden Fall nicht als so groß angesehen, dass dadurch Relevanz der Studie infrage gestellt wird. Allerdings ist hier durch die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt.

Population

In der Studie PARADIGM-HF nicht betrachtete Patientenpopulationen

Neben den zuvor in Abschnitt „Studiendesign“ genannten Punkten ergeben sich weitere Punkte bzgl. der eingeschlossenen Patientenpopulation, die dazu führen, dass die Studie PARADIGM-HF die Zielpopulation von Sacubitril/Valsartan nicht vollständig abbildet.

In der Studie PARADIGM-HF waren ausschließlich Patienten mit definierten Vorbehandlungen eingeschlossen (ACE-Hemmer oder ARB, zusammen mit Betablocker und ggf. MRA). Therapienaive Patienten oder Patienten mit anderen Vortherapien (die ebenfalls zur Zielpopulation gehören) wurden in der Studie nicht betrachtet.

Sacubitril/Valsartan ist (unter Anpassung der Anfangsdosis) auch für Patienten mit reduzierter Nierenfunktion mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zugelassen [8]. Diese Patientengruppe war in der Studie nicht eingeschlossen.

Patienten der NYHA-Klasse IV sind nur zu jeweils ungefähr 1 % in den beiden Behandlungsgruppen vertreten. Für das Einschlusskriterium LVEF ergab sich mit Amendment 1 eine Reduktion der erlaubten LVEF von ≤ 40 % auf ≤ 35 %. Dies hatte zur Folge, dass Patienten mit einer LVEF zwischen 35 % und 40 % zu 11 % in der gesamten Patientenpopulation vertreten waren.

Anfangsdosierung in der Run-In-Phase für spezielle Patientenpopulationen

Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 100 bis 110 mmHg oder Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis 60 ml/min/1,73 m²) soll für Sacubitril/Valsartan gemäß Fachinformation eine reduzierte Anfangsdosis von 2-mal täglich 50 mg in Betracht gezogen werden. Diese Option wurde in der Run-in-Phase der Studie PARADIGM-HF nicht berücksichtigt. Alle Patienten erhielten als Startdosis 100 mg Sacubitril/Valsartan 2-mal täglich.

Die separaten Auswertungen des pU für die Patientenpopulation, die die Anfangsdosierungen gemäß Fachinformation erhalten haben, zeigen keine relevanten Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die abweichende Anfangsdosis beeinflusst daher die Aussagekraft der Studie PARADIGM-HF nicht wesentlich.

Enalapril-Erhaltungsdosis

In der Studie war eine Enalapril-Dosis von maximal 20 mg vorgesehen. Gemäß der Fachinformation von Enalapril [3] ist jedoch eine Maximaldosis von 40 mg zugelassen. Der pU argumentiert in Modul 4 A mit Verweis auf die Zulassungsstudien sowie auf Analysen von Registerdaten oder Daten der Forschungsbank des Health Risk Instituts [9-11], dass die Erhaltungsdosis von 20 mg Enalapril im deutschen Versorgungskontext die übliche Erhaltungsdosis darstellt. Der Schlussfolgerung des pU wird gefolgt. Die beschriebene Abweichung von der Fachinformation stellt die Relevanz der Studie nicht infrage.

Begleitmedikation

Sacubitril/Valsartan sollte gemäß Fachinformation nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB gegeben werden [8]. Aufgrund des möglichen Risikos eines Angioödems bei gleichzeitiger Anwendung mit einem ACE-Hemmer darf die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan frühestens 36 Stunden nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden.

Die Einnahme von ACE-Hemmer oder ARB während der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan war im Studienprotokoll explizit ausgeschlossen. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass ungefähr 12 % der Patienten mit Studienverlauf ACE-Hemmer und 6 % der Patienten ARB als Begleitmedikation erhalten haben. Allerdings ist aus dem Studienbericht nicht ersichtlich, ob Sacubitril/Valsartan in diesen Fällen abgesetzt wurde und ob die Gabe des ACE-Hemmers erst nach der in der Fachinformation vorgeschriebene Zeit von 36 Stunden erfolgt ist.

Der pU legt in Modul 4 A die in der Studie eingesetzte Begleittherapie zur Behandlung der Hypertonie, des Diabetes mellitus und kardialer Ödeme dar, die aus seiner Sicht leitliniengerecht erfolgte. Zur Begleitbehandlung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen präsentiert der pU keine Daten. Aus den vorliegenden Studienunterlagen geht hervor, dass Patienten mit Arrhythmien innerhalb der 3 Monate vor dem Screening nicht in die Studien eingeschlossen wurden. Die randomisierten Patienten sollten neben der Studienmedikation eine optimale Herzinsuffizienztherapie erhalten, die von den Studienärzten als adäquat erachtet wurde und den Standard-Leitlinien entsprach. Es wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass in der Studie PARADIGM-HF alle im Studienverlauf auftretenden und mit der Herzinsuffizienz einhergehenden Erkrankungen und Symptome adäquat behandelt wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU vergleicht in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Patientenpopulation der Studie PARADIGM-HF mit Patienten aus verschiedenen Studien des deutschen Versorgungskontexts sowie mit Registerdaten [12-14]. In seinen Ausführungen betrachtet der pU insbesondere die Faktoren Alter, Geschlecht, leitlinienkonforme Therapie und Schweregrad (NYHA-Klasse). Insgesamt sieht der pU die Ergebnisse der Studie PARADIGM-HF als übertragbar auf Patienten des deutschen Versorgungskontexts an.

Der Einschätzung des pU wird eingeschränkt gefolgt. Wie in den Abschnitten „Studiendesign“ und „Population“ bereits beschrieben, wird in der Studie eine Patientenpopulation betrachtet, die nur einen Teil der Zielpopulation abdeckt.

Einen Nachweis für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf in der PARADIGM-HF Studie nicht untersuchte Patienten legt der pU nicht vor. Auch lässt der pU unerwähnt, inwieweit die Versorgungsstrukturen der in die Studie eingeschlossenen Regionen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU bewertet ebenso das Verzerrungspotenzial aller von ihm in Modul 4 A des Dossiers dargestellten Endpunkte als niedrig. Dieser Einschätzung wird für folgende patientenrelevante Endpunkte, die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden, gefolgt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, terminale Niereninsuffizienz und beide Operationalisierungen des Angioödems.

Über die vom pU in Modul 4 A dargestellten Endpunkte hinaus werden zusätzlich die Endpunkte Myokardinfarkt, tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, tödlicher Schlaganfall und der kombinierte Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Herzstillstand für die Bewertung herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird in allen Fällen als niedrig eingestuft.

Für den über die VAS des EQ-5D erhobenen Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich abweichend vom pU ein hohes Verzerrungspotenzial, da in die Auswertung relevante Anteile von Patienten nicht eingingen (> 10 %; Verletzung des ITT-Prinzips).

Für den KCCQ gingen ebenfalls relevante Anteile von Patienten nicht in die Analysen ein (> 10 %; Verletzung des ITT-Prinzips). Dabei ist jedoch zu beachten, dass ein Teil der fehlenden Daten darauf zurückzuführen ist, dass für einen Teil der Patienten in der PARADIGM-HF-Studie keine validierte Version des Fragebogen in der jeweiligen Landessprache vorlag. In den Unterlagen der amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) finden sich hierzu diskrepante Angaben. Laut den FDA-Unterlagen wurden 595 Patienten der FAS-Population aufgrund einer fehlenden validierten Sprachversion in den 8-Monatsanalysen nicht berücksichtigt [15]. Im EPAR ist hingegen angegeben, dass in der PARADIGM-HF-Studie für insgesamt 316 Patienten validierte Übersetzungen des KCCQ fehlten, allerdings ohne zu benennen, auf welche Grundgesamtheit sich diese Zahl bezieht [16]. Auch wenn man mithilfe der Angaben der FDA die niedrigste zu erwartende Zahl an Fragebogenrückläufen ansetzt, geht ebenfalls ein relevanter Anteil von Patienten (> 10 %; Verletzung des ITT-Prinzips) nicht in die Auswertung ein.

Bei der Erhebung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden auch Ereignisse dokumentiert, die die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen. Der hohe Anteil der UE aufgrund der Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung lässt keine sichere Aussage über einen höheren oder geringeren Schaden zu. Für diese Endpunkte entfällt daher eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den UE-Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial zuschreibt. Für das spezifische UE Hypotonie (erhoben als NMQ) besteht die Schwierigkeit, dass nicht alle enthaltenen PT sicher patientenrelevant sind. Zudem können die in dem NMQ enthaltenen patientenrelevanten Ereignisse auch aus anderen Gründen (als einer Hypotonie) aufgetreten sein. Dem gegenüber fehlen in dem NMQ Ereignisse, die durch Hypotonie bedingt sein können. Weiterhin ist aufgrund der Beschreibung der Erhebung der UE unklar, ob das Auftreten eines Ereignisses gewertet wurde, wenn der Patient das gleiche Ereignis schon einmal in der Run-in-Phase erlitten hatte. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingeschätzt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- kardiovaskuläre Mortalität: ergänzend zur Gesamtmortalität dargestellt (zudem als Komponente des kombinierten Endpunkts unter der Kategorie Morbidität berücksichtigt)

Alle tödlichen Ereignisse wurden in der Studie PARADIGM-HF durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert. Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der

Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. Die Mehrheit aller Todesfälle (etwa 81 %) war jedoch kardiovaskulär bedingt. Daher wird die kardiovaskuläre Mortalität ebenfalls dargestellt.

Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität wird als Teil des kombinierten Endpunktes (bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Herzstillstand) akzeptiert. Dies erfolgt in Ermangelung eines vergleichbar zusammengesetzten Endpunktes mit der Komponente Gesamtmortalität. Aufgrund des hohen Anteils kardiovaskulär bedingter Todesfälle an der Gesamtzahl der Todesfälle ist dieses Vorgehen jedoch gerechtfertigt.

Morbidität

- Kombiniertes Endpunkt bestehend aus den Komponenten kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand: eingeschlossen

Dieser Endpunkt wird herangezogen, da die Zusammenfassung der einzelnen Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt in der vorliegenden Indikation gerechtfertigt ist.

- Kombiniertes Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz: nicht eingeschlossen

Der kombinierte Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es steht mit dem oben aufgeführten kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand ein kombinierter Endpunkt zur Verfügung, der die einzelnen Ereignisse der vorliegenden Indikation umfassender abbildet.

- Gesamthospitalisierung: nicht eingeschlossen
- Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz: eingeschlossen

Der Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt wurde in der Studie PARADIGM-HF durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert und als behandlungsbedürftige Verschlechterung der Herzinsuffizienz anhand vordefinierter Kriterien operationalisiert. Anders als bei dem Endpunkt Gesamthospitalisierung sind für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz somit die Kriterien für die Relevanz der zum Krankenhausaufenthalt führenden Ereignisse beschrieben. Im Endpunkt Gesamthospitalisierung sind zusätzliche weitere – je nach Versorgungskontext auch weniger relevante Ereignisse – enthalten, die zur Hospitalisierung führen. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Hospitalisierung auf den deutschen Versorgungskontext zu belegen, präsentiert der pU einen Vergleich der Ergebnisse der PARADIGM-HF Studie mit anderen Studien zur Herzinsuffizienz sowie Registerdaten aus Deutschland und Westeuropa. Diese Auswertungen lassen jedoch keine Bewertung der Relevanz der Ereignisse zu.

- Myokardinfarkt: eingeschlossen
 - tödlicher Myokardinfarkt: eingeschlossen
 - nicht tödlicher Myokardinfarkt: eingeschlossen
- Schlaganfall: eingeschlossen
 - tödlicher Schlaganfall: eingeschlossen
 - nicht tödlicher Schlaganfall: eingeschlossen

Die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Um die Endpunkte Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall umfassend abzubilden, werden die tödlichen, nicht tödlichen sowie die Gesamtereignisse berücksichtigt. Der pU betrachtet in seiner Bewertung lediglich die nicht tödlichen Ereignisse der Myokardinfarkte bzw. Schlaganfälle als einzelne Endpunkte.

Die Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall werden in der Studie PARADIGM-HF durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert.

- Koronare Revaskularisierung: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt koronare Revaskularisierung wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Basierend auf den vorliegenden Daten ist nicht zu beurteilen, inwieweit die Eingriffe zur koronaren Revaskularisierung jeweils indiziert und somit sinnvoll waren.

- nicht tödlicher Herzstillstand: nicht eingeschlossen, da die Ergebnisse auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht sinnvoll interpretierbar sind (aber als Komponente des kombinierten Endpunkts berücksichtigt)

Der pU begründet den Einschluss des Endpunkts nicht tödlicher Herzstillstand damit, dass die erfolgreiche Wiederbelebung für den Patienten ein gravierendes Ereignis darstellt, das mit Ängsten und möglichen klinischen Folgekomplikationen wie bspw. neuropsychologischen Einschränkungen verbunden ist.

Es ist nachvollziehbar, dass eine erfolgreiche Wiederbelebung mit relevanten Folgekomplikationen für den Patienten verbunden sein kann. Der Endpunkt ist jedoch nur im Zusammenhang mit der Gesamtzahl der Wiederbelebungen (auch der erfolglosen) sinnvoll interpretierbar.

Innerhalb des kombinierten Endpunktes zusammen mit den Komponenten kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall ist dies gewährleistet, da die Komponente „kardiovaskuläre Mortalität“ auch die erfolglosen Wiederbelebungen enthält.

- Neuauftreten von Vorhofflimmern: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Vorhofflimmern wurde in der Studie mittels eines 12-Kanal-EKG und somit auch bei fehlendem Vorliegen von Symptomen erhoben. Der pU beschreibt, dass mit einem Vorhofflimmern teilweise schwerwiegende klinische Auswirkungen verbunden sind (bspw. Verschlechterung der kardiovaskulären Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit).

Die mit dem Vorhofflimmern einher gehenden Symptome können patientenrelevant sein. In die Erhebung dieses Endpunkts gehen jedoch teilweise auch nicht patientenrelevante Ereignisse ein (Erhebung auch bei fehlendem Vorliegen von Symptomen). Es ist unklar, ob die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der vorliegenden Studie PARADIGM-HF hauptsächlich aus symptomatischen Ereignissen bestehen. Auch wurden patientenrelevante Folgeereignisse durch separat erhobene Endpunkte erfasst. Der Endpunkt Vorhofflimmern wird daher für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

- terminale Niereninsuffizienz: eingeschlossen

Das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz ist mit Symptomen verbunden und wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Der Endpunkt war in der Studie PARADIGM-HF operationalisiert als Initiierung einer Dialyse über mindestens 30 Tage, Tod innerhalb von 30 Tagen nach Initiierung einer Dialyse, Nierentransplantation oder Ablehnung einer Nierenersatztherapie durch den Patienten und wurde durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert.

- Veränderung der NYHA-Klasse: nicht eingeschlossen

Der pU weist darauf hin, dass die Veränderung der NYHA-Klasse für den Patienten relevant ist, da sie die Veränderung der Herzinsuffizienz-bedingten Symptome wie Atemnot, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen repräsentiert. Zudem sei belegt, dass der Schweregrad der Herzinsuffizienz, der durch die NYHA-Klasse widergespiegelt wird, eindeutig mit Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Progression der Erkrankung und Lebensqualität assoziiert ist.

Es wird nicht infrage gestellt, dass der Schweregrad der Herzinsuffizienz für den Patienten relevant ist. Allerdings bildet die NYHA-Klasse etwaige Folgekomplikationen und Symptome der Erkrankung nicht ausreichend sensitiv ab und ist daher nicht per se patientenrelevant. Darüber hinaus sind die vom pU genannten Ereignisse wie Mortalität, Herzinsuffizienz-

bedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst direkt messbar und werden über andere relevante Endpunkte erfasst.

Der Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse wird daher nicht herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [17]. Der pU zieht die Ergebnisse der absoluten Veränderung nach 8 Monaten sowie zum Studienende jeweils im Vergleich zu Studienbeginn heran. Die Ergebnisse zu Studienende basieren auf den für die Patienten zuletzt erhobenen Werten. Bei verstorbenen Patienten wurde der schlechteste mögliche Wert imputiert. Für verstorbene Patienten wurde der Wert 0 (schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand) eingesetzt. Dieses Vorgehen ist nicht sinnvoll. Es ist sinnvoller, den Gesundheitszustand der verstorbenen Patienten während ihres Lebens zu bewerten.

Der pU weist diesbezüglich darauf hin, dass die Berücksichtigung der verstorbenen Patienten in der Analyse der VAS zu Studienende mitverantwortlich für den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan zu sein scheint: Bei Durchführen der VAS-Analysen zum Zeitpunkt Studienende ohne Imputation der schlechtesten Werte für die verstorbenen Patienten verkleinert sich der Gruppenunterschied und die Signifikanz bleibt nicht erhalten.

Die Rücklaufquote zum EQ-5D VAS Fragebogen lag bezogen auf die randomisierte Population bei ungefähr 80 % im Sacubitril/Valsartan-Arm und bei 77 % im Enalapril-Arm. Zusätzlich wurden in der Auswertung des pU ohne Imputation der schlechtesten Werte für die verstorbenen Patienten relevante Anteile von Patienten nicht berücksichtigt. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten zu Studienende berücksichtigt, da diese den längsten Beobachtungszeitraum umfassen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index): nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen zum Zeitpunkt der Messung mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese 5 Fragen schreibt der pU ebenfalls der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Der pU gibt mit Verweis auf verschiedene Publikationen zum EQ-5D [18-20] an, den Utility-Index basierend auf dem Time-Trade-Off (TTO)-basierten, deutschen Normwerteset darzustellen, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland zu gewährleisten. Nach Angaben des pU wird die Bezugnahme auf einen Normwertesatz und nicht auf eine krankheitsspezifische Patientenpopulation von der EuroQol [21] empfohlen. Insgesamt zieht der pU den Schluss, dass der EQ-5D ein verlässliches und ein für Patienten mit Herzinsuffizienz validiertes Messinstrument darstellt. Für den Indexwert und die Werte der einzelnen Domänen legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zur Änderung der Mittelwerte nach 8 Monaten sowie am Studienende im jeweils im Vergleich zu Studienbeginn vor.

Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass der Indexwert nicht anhand von Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D Indexwert wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Patient Global Assessment [PGA]): nicht eingeschlossen

Der PGA-Fragebogen erfasst mit einer Frage die Veränderung des klinischen Allgemeinzustands im Vergleich zum Behandlungsbeginn auf einer 7-stufigen Skala (von „deutlich besser“ bis „deutlich schlechter“). Mit Verweis auf die Publikation Tate 2007 [22] sieht der pU die Validität dieses Instruments als gegeben an.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt nicht herangezogen. Grund hierfür ist die fehlende Validität des Instruments. Die vom pU angeführte Studie Tate 2007 zeigt eine unzureichende Korrelation zwischen PGA und dem etablierten Instrument Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) (Korrelation: 0,37) [22].

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS): eingeschlossen

Beim KCCQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz. Erfasst werden die 6 Domänen körperliche Einschränkung (6 Items), Symptomstabilität (1 Item), Symptome (bestehend aus Symptomfrequenz und Symptomlast; 7 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items), soziale Einschränkung (4 Items) und Lebensqualität (3 Items).

Diese Domänen lassen sich nach Angaben in der Originalpublikation zu zwei Summenscores zusammenfassen, dem KCCQ Functional Status Score und dem KCCQ Clinical Summary Score [23]. Kontraintuitiv werden für diese beiden Scores nach der derzeit aktuellen Terminologie die folgenden Abkürzungen verwendet: KCCQ-CSS für den Functional Status Score und KCCQ-OSS für den Clinical Summary Score [24]. Diese Bezeichnungen werden von pU in Modul 4 A sowie für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls verwendet.

Der KCCQ-CSS fasst die beiden Domänen körperliche Einschränkung und Symptome (bestehend aus Symptomfrequenz und Symptomlast) zusammen. Auf die Darstellung dieses Summenscores wird abweichend vom Vorgehen des pU verzichtet, da die beiden Domänen des KCCQ-CSS im KCCQ-OSS enthalten sind, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

Der KCCQ-OSS fasst die vier Domänen körperliche Einschränkung, Symptome (bestehend aus Symptomlast und Symptomfrequenz), soziale Einschränkung und Lebensqualität zusammen. Die vier Domänen sowie der KCCQ-OSS werden als validiert angesehen und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen [23,25].

Die 2 weiteren im KCCQ-OSS nicht enthaltenen Domänen Selbstwirksamkeit und Symptomstabilität des KCCQ werden als nicht validiert angesehen. Der pU zieht die Ergebnisse der absoluten Veränderung der KCCQ-Skalen für die einzelnen Domänen sowie für die aggregierten Skalen CSS und OSS zu Monat 8 und zum Studienende im Vergleich zur Baseline heran. Zusätzlich präsentiert der pU die Häufigkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Verbesserung der aggregierten Skalen CSS und OSS bei Studienende. Hierzu stellt er die Anzahl der Patienten mit einer im Vergleich zur Baseline beobachteten Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens fünf Punkte bei Studienende (Responderanalyse) dar. Der pU verwendet in Modul 4 A als Responsekriterium eine Veränderung des KCCQ-OSS von mindestens 5 Punkten [26]. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Daten zu Studienende berücksichtigt, da dies eine Bewertung des längsten Beobachtungszeitraums erlaubt. Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt die Bewertung des KCCQ-OSS auf Grundlage von Responderanalysen. Als Effektmaß wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das RR herangezogen. Durch die Verwendung der in der Literatur beschriebenen MID von 5 Punkten als Responsekriterium können statistisch signifikante Behandlungseffekte gleichzeitig als klinisch relevant angesehen werden.

Der pU präsentiert diese Responderanalysen des KCCQ-OSS mit und ohne Einschluss verstorbener Patienten. Für verstorbene Patienten wurde zu Studienende der schlechteste Wert (0) imputiert. Dieses Vorgehen ist nicht sinnvoll. Es ist sinnvoller, die Lebensqualität der verstorbenen Patienten während ihres Lebens zu bewerten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden daher die Responderanalysen des KCCQ-OSS ohne Einschluss verstorbener Patienten berücksichtigt. Die Rücklaufquote zum KCCQ Fragebogen liegen bezogen auf die randomisierte Population bei ungefähr 74 % für den Sacubitril/Valsartan-Arm und bei 71 % im Enalapril-Arm. In der Auswertung des pU wurden relevante Anteile von Patienten nicht berücksichtigt, weshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

- kombinierter Endpunkt Clinical Composite Assessment (CCA) bestehend aus PGA und Veränderung der NYHA-Klasse: nicht eingeschlossen

Die beiden Einzelkomponenten dieses kombinierten Endpunkts sind wie beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird auch der kombinierte Endpunkt nicht in Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

Der pU präsentiert für alle UE Endpunkte zwei Auswertungsarten, jeweils mit oder ohne Einschluss von Patienten, die während der Behandlungsphase hospitalisiert worden waren oder verstorben sind. Da alle UE Endpunkte einen hohen Anteil an Ereignissen zeigen, die auf die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung zurück zu führen sind, wäre eine um Symptome der Herzinsuffizienz bereinigt Darstellung der Ergebnisse hilfreich gewesen.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt (siehe Anhang B).

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen

Der Endpunkt SUE wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf die Symptome und Folgekomplikationen der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Ausführungen in Abschnitt 2.4.3 sowie Anhang B). Die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE ist die SOC Herzerkrankungen. Für die Bewertung wäre es erforderlich, Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne die Erfassung der Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Sacubitril/Valsartan zu ermöglichen.

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf die Symptome und Folgekomplikationen der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Ausführungen in Abschnitt 2.4.3 sowie Anhang B). Therapieabbrüche wegen UE sind zu bis zu einem Drittel auf Herzerkrankungen zurückzuführen. Für die Bewertung wäre es erforderlich, Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne die Erfassung der Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Sacubitril/Valsartan zu ermöglichen.

- Spezifische UE: eingeschlossen

Der pU stellt spezifische UE dar, die gemäß dem Risk Management Plan (RMP) von Sacubitril/Valsartan als potentielle Risiken identifiziert wurden (Hyperkaliämie, Hypotonie, Angioödeme, eingeschränkte Nierenfunktion, Lebertoxizität, Veränderungen der kognitiven Funktion, embryo-fetale Toxizität / Letalität, Neutropenie und Thrombozytopenie).

Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt die Auswahl spezifischer UE zum einen anhand der in der Studie PARADIGM-HF aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE, SUE und Abbrüche wegen UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 3\%$ in mindestens einem der beiden Behandlungsgruppen auftraten (Tabelle 22 bis Tabelle 24).

Auf Basis dieser Methodik wurden folgende nach MedDRA kodierte UE identifiziert:

- Herzerkrankung (SOC in der Kategorie UE und SUE)
- Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
 - Husten (PT)
- Gefäßerkrankung (SOC)
 - Hypotonie (PT)
- Angioödem

Die Endpunkte Herzerkrankung und Husten können wesentlich durch Symptome oder Folgekomplikationen der Grunderkrankung bedingt sein. Daher sind diese Endpunkte nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE).

Bezüglich des Endpunktes Hypotonie ist die alleinige Erhebung mittels Blutdruckmessung zu festgelegten Studienzeitpunkten nicht per se patientenrelevant. Die Relevanz der Ereignisse spiegelt sich in dem Auftreten verschiedener Ereignisse wie z. B. Stürze, Orthostasesyndrom oder Schwindel wider. Dabei ist wiederum zu beachten, dass die genannten primären Ereignisse wie Schwindel oder Stürze, welche eine Blutdruckmessung nach sich ziehen, auch Ursachen haben können, welche nicht in der Hypotonie begründet sind.

In der Studie lagen unterschiedliche Operationalisierungen dieses Endpunktes vor. Neben der Erfassung als PT lag zudem eine Operationalisierung als Novartis MedDRA Query (NMQ) vor. Im NMQ sind neben diverser Erhebungen des Blutdrucks auch patientenrelevante Ereignisse wie Orthostasesyndrom, Schwindel (orthostatisch) und Präsynkope enthalten.

Der PT Hypotonie wird nicht zur Bewertung herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der a priori definierte NMQ Hypotonie die bestverfügbare Operationalisierung der Hypotonie. Dabei werden die Ergebnisse zu den darin enthaltenen patientenrelevanten Ereignissen Orthostasesyndrom, Schwindel (orthostatisch) und Präsynkope separat dargestellt. Unterstützend werden auf Grundlage der in den Studien häufig auftretenden UE (Anhang B; Tabelle 22 bis Tabelle 24) zusätzlich weitere patientenrelevante Ereignisse herangezogen, die durch Hypotonie bedingt sein können. Dies sind die PT Stürze und Synkope. Der Gesamtkomplex Hypotonie fällt in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung, da die relevanten Ereignisse mehrheitlich durch nicht schwerwiegende UE verursacht worden sind.

Der Gesamtkomplex Angioödem wird zusätzlich als spezifisches UE herangezogen, da frühere Studien eine Zunahme von Angioödem nach Einnahme von einem Kombinationswirkstoff bestehend aus ACE-Hemmer und Neprilysin-Inhibitor beobachtet haben [27]. Als mögliche ursächliche Komponente der Angioödeme wurde eine Zunahme an Bradykinin festgestellt. Da Neprilysin u. a. auch im Abbau von Bradykinin involviert ist, kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine Sacubitril verursachte Neprilysin-Inhibition auch vermehrt Angioödeme auftreten können.

In der Studie lagen unterschiedliche Operationalisierungen dieses Endpunktes vor. Neben der Erfassung als adjudizierte oder nicht-adjudizierte PT lag zudem eine Operationalisierung als SMQ vor. Der SMQ besteht mehrheitlich aus patientenrelevanten Ereignissen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die adjudizierten Ereignisse des PT Angioödem sowie das SMQ Angioödem herangezogen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Vielzahl a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Region (Nordamerika / Lateinamerika / Westeuropa / Zentraleuropa / Asien / Pazifik)
- Schweregrad (NYHA I, II / III, IV)
- Vortherapie mit ACE-Hemmer (ja / nein)
- Vortherapie mit ARB (ja / nein)

Für den Faktor Alter legt der pU Subgruppenanalysen zusätzlich Analysen zum Trennwert < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Trennwert 65 Jahre herangezogen. Dieser ist gemäß EMA primär als Trennwert zur Abgrenzung der

geriatrischen Population vorgesehen [28] und teilt die Population der Studie PARADIGM-HF in zwei ausgeglichene Teilpopulationen.

Gemäß Dossievorlage sollen Länder- und Zentrumseffekte berücksichtigt werden. Da in der Studie PARADIGM-HF diese Subgruppen nicht a priori definiert waren, stellt der pU diese im Dossier nicht dar. Zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Versorgungskontexte hinweg werden für die Nutzenbewertung Subgruppenauswertungen zur Region eingeschlossen.

Der pU untersuchte Effektmodifikationen durch den Schweregrad durch Verwendung der NYHA-Klassen zu Studienbeginn. Dabei dichotomisiert der pU die NYHA-Skala durch eine Zusammenfassung der NYHA-Klassen I und II sowie der Klassen III und IV. Diesem Vorgehen wird gefolgt und der Effektmodifikator NYHA-Klasse für die Betrachtung von Subgruppenanalysen eingeschlossen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die NYHA-Klassen I und IV einen geringen Einfluss ausüben, da mehrheitlich Patienten der NYHA-Klassen II und III in der Studie PARADIGM-HF eingeschlossen waren.

Für die folgenden Endpunkte liegen keine Subgruppenergebnisse vor: tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall, kombinierter Endpunkt (bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Herzstillstand), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels des KCCQ-OSS; Responder mit LOCF ohne Imputation verstorbener Patienten mit schlechtesten Wert). Für den Endpunkt Hypotonie wird aufgrund der geringen Messsicherheit der gewählten Operationalisierung dieses Endpunkts auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen verzichtet.

Alle weiteren vom pU in Modul 4 A betrachteten Effektmodifikatoren werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dabei ist anzumerken, dass der pU selbst keine Subgruppen zur Ableitung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan heranzieht, da aus seiner Sicht keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen bestehen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU werden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU werden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU klassifiziert die Studie PARARDIGM-HF als Studie der Evidenzstufe 1b. Der pU sieht weiterhin eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die Zielpopulation, die für eine Behandlung durch Sacubitril/Valsartan infrage kommt. Die Studienqualität stuft der pU aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene als hoch ein. Weiter führt der pU an, dass die Auswertung der Endpunkte gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt worden seien und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden würden.

Dem pU wird bzgl. der Einschätzung der Evidenzstufe gefolgt. Was das Verzerrungspotenzial anbelangt, wird dem pU teilweise gefolgt. Für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2. Entgegen der Einschätzung des pU wird die Aussagekraft der Studie in Bezug auf die Zielpopulation als reduziert betrachtet. Für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet einen erheblichen Zusatznutzen ab, insbesondere basierend auf der statistisch signifikanten Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan bezüglich der Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität. Aufgrund der aus seiner Sicht hohen Aussagekraft der Nachweise stuft der pU die Wahrscheinlichkeit als Beleg ein.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Abweichend vom pU wird ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt, da die Studie die Voraussetzungen für die Ableitung eines Belegs nicht erfüllt [6]. Der beträchtliche Zusatznutzen begründet sich besonders auf die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Der pU zieht die Subgruppenergebnisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Dies begründet er dadurch, dass keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf endpunktübergreifende Effektmodifikatoren vorlägen. Dies gelte besonders für die Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und geografische Region, da hier keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Hinweise oder Belege für mögliche Effektmodifikationen zu beobachten seien. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Es zeigt sich für den Effektmodifikator NYHA-Klasse ein Beleg für eine Interaktion. Diese Interaktion ging in die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan ein, beeinflusst allerdings nicht die Gesamtaussage der Bewertung.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU werden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan (in Kombination mit einem Betablocker) herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wird nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Herzinsuffizienz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sacubitril/Valsartan als erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [8].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten mit Herzinsuffizienz ein Bedarf an Therapien bestehe, mit denen die Therapieziele der Nationalen Versorgungsleitlinie [29] sowie der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK, [30]) und der European Society of Cardiology (ESC, [31]) besser erreicht werden als mit bisherigen Behandlungsmöglichkeiten. Mit Sacubitril/Valsartan stehe eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung, die helfe, Mortalität, Hospitalisierung und Krankheitsprogression zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass die öffentlich zur Verfügung stehenden Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz nicht ausreichend detailliert sind, um auf deren Basis die Größe der Zielpopulation von Sacubitril/Valsartan abzuschätzen. Daher stützt er sich bei seinen Berechnungen auf eine beauftragte GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes (HRI, [10]). Die Datenbank des HRI enthält Stammdaten und Abrechnungsdaten zu Arzneimittelverordnungen sowie ambulanten und stationären Diagnosen von rund 7 Millionen Versicherten aus 75 gesetzlichen Krankenversicherungen. Es wurde eine nach Alters- und Geschlechtsangaben des Statistischen Bundesamts stratifizierte Stichprobe von rund 4 Millionen Versicherten gebildet, die ohne Unterbrechung in den jeweils 2 Jahren vor dem Analysejahr 2013 beobachtbar gewesen ist. Kinder und Jugendliche wurden von der Analysepopulation ausgeschlossen.

Die Zielpopulation wird in mehreren Schritten hergeleitet:

- 1) Zunächst bestimmt der pU die Prävalenz der symptomatischen linksventrikulären Herzinsuffizienz. Hierfür zieht er die Anzahl der Versicherten heran, die im Jahr 2013 eine der Herzinsuffizienz zuzuordnenden ICD-10-Diagnose im stationären Bereich (mindestens eine Haupt- oder Nebentlassdiagnose) oder ambulanten Bereich (mindestens 2 bestätigte Diagnosen) hatte.

Die Untergrenze der Schätzung beruht dabei auf Patienten mit einer spezifischen Diagnose der Linksherzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA-) Stadien II bis IV (ICD-10 I50.12, I50.13 und I50.14). Für die obere Grenze werden zusätzlich die Patienten mit einer unspezifischen Diagnose der Linksherzinsuffizienz (ICD-10 I50.1- und I50.19), mit einer unspezifischen Diagnose der Rechtsherzinsuffizienz (ICD-10 I50.0), mit einer sekundären Rechtsherzinsuffizienz (ICD-10 I50.01) ohne spezifische Codierung einer Linksherzinsuffizienz sowie mit einer weiteren unspezifischen Diagnose der Herzinsuffizienz (ICD-10 I50.9, I11.0-, I13.0- und I13.2) ohne Codierung einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz berücksichtigt. Auf Basis der Patienten mit spezifischen Codierungen wurde das Verhältnis der 4 NYHA-Stadien, der primären und sekundären Rechtsherzinsuffizienz bzw. der Links- und Rechtsherzinsuffizienz bestimmt und auf die Population mit unspezifischen Codierungen übertragen.

- 2) Für die Hochrechnung der ermittelten Prävalenz auf die GKV-Versichertengemeinschaft werden alle Patienten in der Stichprobe mit vorhandenen Angaben zu Alter, Geschlecht und aktuellem Wohnort berücksichtigt und entsprechend dieser Charakteristika stratifiziert. Die KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit mit Stichtag zum 01.07.2013 [32] wird genutzt, um die Gewichtung der einzelnen Strata zu ermitteln. Laut pU ergibt sich für die symptomatische linksventrikuläre Herzinsuffizienz eine Prävalenzrate von 1818,4 bis 4200,2 pro 100 000 GKV-Versicherte in Deutschland.
- 3) Des Weiteren setzt der pU basierend auf den Angaben mehrerer Übersichtsarbeiten [33-37] für die Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anteil von 50 % an. Somit reduziert sich die Prävalenzrate auf 909,2 bis 2100,1 pro 100 000 GKV-Versicherte.
- 4) Da die Angaben der HRI-Datenbank aus dem Jahr 2013 stammen, nimmt der pU anschließend eine Extrapolation der Patientenzahlen für das Jahr 2015 vor. Dabei setzt er eine jährliche Wachstumsrate von 0,62361 % für die untere Grenze der Spanne sowie 1,7 % für die obere Grenze der Spanne an.

Die geringere Rate ergibt sich aus der in der HRI-Datenbank ermittelten Veränderung der Prävalenz der symptomatischen linksventrikulären Herzinsuffizienz zwischen den Jahren 2011 und 2013, wobei für den Vergleich jeweils die obere Prävalenzspanne angesetzt wird (siehe Schritt 1).

Die höhere Rate ergibt sich wie folgt: Auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes prognostizieren Lux et al. (2013) eine maximale Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz zwischen den Jahren 2008 und 2030 von 44,9 % [38]. Der pU leitet davon eine jährliche Wachstumsrate von 1,7 % ab und gibt für das Jahr 2015 eine Prävalenzrate von 920,6 bis 2172,1 pro 100 000 GKV-Versicherte an.

- 5) Der pU erhöht im nächsten Schritt die obere Grenze der Prävalenzspanne um 5 % auf 2280,7 pro 100 000 GKV-Versicherte. Als Begründung hierfür führt er eine externe Validierung der Stichprobe der HRI-Datenbank gegenüber den Angaben des Bundesversicherungsamtes [39] und dem Arzneimittelverordnungsreport 2014 an. Beim Vergleich der für das Jahr 2013 gemeldeten stationären Hauptdiagnosen und gesicherten

ambulanten Diagnosen der Krankheitsgruppe „Herzinsuffizienz“ sowie der zur Behandlung der Herzinsuffizienz üblicherweise eingesetzten Arzneimittel weichen die Angaben der HRI-Datenbank um maximal 5 % nach unten ab.

Insgesamt weist der pU eine Anzahl von 552 895 bis 1 369 813 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU liefert weder Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz in der untersuchten Stichprobe noch zu den Anteilen der verschiedenen Strata, auf deren Basis die Hochrechnung auf die GKV-Versichertengemeinschaft erfolgt. Auch wenn die mithilfe der HRI-Datenbank ermittelte Gesamtzahl von Patienten mit einer Diagnose der Herzinsuffizienz aufgrund des Abgleichs mit den Angaben des Bundesversicherungsamtes in der Größenordnung als plausibel anzusehen ist, kann die Aufteilung der Patienten auf die einzelnen Diagnose-Schlüssel nicht nachvollzogen werden. Somit sind die Angaben zur Anzahl der Patienten mit symptomatischer linksventrikulärer Herzinsuffizienz mit großer Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar.

Zudem sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aufgrund der in die Berechnung der Zielpopulation einfließenden ICD-Codes. Die vom pU herangezogenen Diagnoseschlüssel weichen teilweise von den Festlegungen des Bundesversicherungsamtes bezüglich der Krankheitsgruppe „Herzinsuffizienz“ ab [39]. So berücksichtigt der pU nicht Patienten der Diagnosegruppen ICD-10 I42.- (Kardiomyopathie) und I43.- (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten) sowie Patienten mit einer Diagnose der Myokarddegeneration (ICD-10 I51.5) und Kardiomegalie (ICD-10 I51.7). Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil dieser Patienten im Krankheitsverlauf für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan infrage kommt und somit eine Unterschätzung möglich ist.
- Der pU nimmt für die Patienten mit einer unspezifischen Diagnose der Herzinsuffizienz eine Stadienverteilung entsprechend der spezifisch codierten Fälle vor. Wie der pU selbst diskutiert, ist davon auszugehen, dass eine unspezifische Codierung bei Patienten in einem frühen Krankheitsstadium deutlich wahrscheinlicher ist als bei solchen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung. Das Indikationsgebiet von Sacubitril/Valsartan schließt jedoch nur Patienten ab einem NYHA-Stadium II ein. Somit führt das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Obergrenze zu einer Überschätzung.
- Der im dritten Schritt angesetzte Anteil von 50 % der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion ist mit Unsicherheit behaftet. So liegt der Anteil der Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion den in der Übersichtsarbeit von Owan et al. (2005) eingeschlossenen epidemiologischen Studien zufolge zwischen 40 % und 71 % [34]. Die weiteren Quellen [33,35-37], auf die der pU seine Annahme stützt, enthalten

unspezifische und nur zum Teil mit Quellen belegte Angaben zu diesem Anteil. Daher kann die Zielpopulation sowohl deutlich größer als auch deutlich kleiner sein.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation mit großer Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren zunehmen werden. Als Gründe hierfür nennt er die demographische Entwicklung, neue Behandlungsoptionen, die zu einer Reduktion der Mortalität beitragen könnten, sowie das aktuell vom G-BA konzipierte Disease Management Programm zur chronischen Herzinsuffizienz [40], das zu einer Sensibilisierung von Patienten und Ärzten und einer besseren bzw. früheren Diagnostik führen könnte. Er prognostiziert die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der linksventrikulären Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion bis zum Jahr 2020 anhand der für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogenen jährlichen Wachstumsraten von 0,62361 % für die Untergrenze und 1,7 % für die Obergrenze.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie von Sacubitril/Valsartan festgelegt. Der pU stellt die Kosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ACE-Hemmer: Cilazapril [41], Enalapril [3], Fosinopril [42], Lisinopril [43], Perindopril [44] und Ramipril [45]
- Betablocker: Bisoprolol [46], Carvedilol [47], Metoprololsuccinat [48] und Nebivolol [49].

Als weitere ACE-Hemmer im Indikationsgebiet der Herzinsuffizienz sind Benazepril, Captopril, Quinapril und Trandolapril zugelassen [50-53]. Der pU berücksichtigt diese Wirkstoffe bei der Kostendarstellung nicht, da sie entweder zur Behandlung der Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt [50] oder nur in Kombination mit Diuretika [51-53] indiziert sind. Letztere Argumentation ist für Captopril nicht nachvollziehbar, da dieses in Kombination mit Diuretika und Betablockern zugelassen ist und die als optionalen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigten Betablocker Bisoprolol,

Carvedilol und Metoprololsuccinat gemäß der jeweiligen Fachinformation ebenfalls in Kombination mit (ACE-Hemmern und) Diuretika zugelassen sind [46-48]. Daher ist Captopril bei der Kostendarstellung zu berücksichtigen. Aufgrund der Festbetragsregelung für ACE-Hemmer ergeben sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede zu den vom pU ausgewiesenen Therapiekosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Sacubitril/Valsartan [8] und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3,41-46,48,49]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU weist für den Verbrauch von Sacubitril/Valsartan und der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils eine Spanne aus. Die untere Grenze der Spanne entspricht dabei der für die Titrationsphase vorgesehenen Initialdosis und die obere Grenze der Spanne der vorgegebenen (maximalen) Erhaltungsdosis der jeweiligen Fachinformation [3,8,41-49]. Auch wenn die Angaben zum Verbrauch bei einer kontinuierlichen Behandlung nicht auf die Titrationsphase sondern auf die Erhaltungsphase zu beziehen sind, ist das Vorgehen des pU plausibel, da die Dosissteigerungen gemäß der jeweiligen Fachinformationen von der patientenindividuellen Verträglichkeit der Therapie abhängen.

Für Sacubitril/Valsartan setzt der pU eine minimale Dosierung von 24 mg / 26 mg 2-mal täglich an. Diese ist jedoch nur für bestimmte Patientengruppen vorgesehen (Patienten, die derzeit keine ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 100 bis 110 mmHg) und daher nicht bei der Ermittlung der Therapiekosten zu berücksichtigen. Stattdessen ist für Sacubitril/Valsartan eine Dosierung von 49 mg / 51 mg bis 97 mg / 103 mg 2-mal täglich anzusetzen.

3.2.3 Kosten

Sacubitril/Valsartan ist mit Stand vom 01.01.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Der pU gibt nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Kosten in Höhe von 101,18 € (für eine Packung mit 28 Tabletten in der Wirkstärke 24 mg / 26 mg) bzw. 560,99 € (für eine Packung mit 168 Tabletten in den Wirkstärken 49 mg / 51 mg oder 97 mg / 103 mg) an. Die Packungsgrößen mit 168 Tabletten sind jedoch aktuell noch nicht auf dem Markt verfügbar. Zur Zeit der Dossierbewertung stehen in den Wirkstärken 49 mg / 51 mg und 97 mg / 103 mg lediglich Packungen mit 56 Tabletten zur Verfügung. Hierfür ergeben sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Kosten in Höhe von 193,14 €.

Für die ACE-Hemmer und Betablocker weist der pU jeweils die Kosten der teuersten und günstigsten Therapieoption bezogen auf eine Therapiedauer von einem Jahr aus. Er berücksichtigt hierbei Enalapril und Lisinopril bzw. Bisoprolol und Carvedilol. Die Angaben

des pU zu den Kosten dieser Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2015 wieder.

Für die ACE-Hemmer ergeben sich allerdings niedrigere Arzneimittelkosten für die untere Spanne wenn Ramipril in der vom pU ausgewiesenen Minimaldosierung von 1,25 mg pro Tag angesetzt wird und höhere Arzneimittelkosten für die obere Spanne wenn Fosinopril in der Maximaldosierung von 40 mg pro Tag angesetzt wird.

Mit Nebivolol in der Minimaldosierung von 1,25 mg pro Tag ergeben sich zudem niedrigere Arzneimittelkosten für die Betablocker als vom pU ausgewiesen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung nachvollziehbar und plausibel. Der pU gibt an, dass bei der Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika der Kaliumspiegel sowie die Kreatininwerte engmaschig zu überwachen seien. Da die Mehrheit der Patienten in der Studie PARADIGM-HF mit kaliumsparenden Diuretika behandelt wurde, berücksichtigt er diese Kontrollen im Rahmen der Kostenermittlung der ACE-Hemmer. Er weist separate Kosten für das erste Behandlungsjahr und die Folgejahre aus, da die Untersuchungen zu Therapiebeginn häufiger anfallen. Für Ramipril setzt er zudem die Kosten der regelmäßigen Kontrolle des Serumnatriumspiegels an.

Es ist jedoch unklar, warum der pU für Fosinopril und Lisinopril die Kontrollen der Kreatininwerte nicht berücksichtigt, während er diese für die anderen ACE-Hemmer (Cilazapril, Enalapril, Perindopril, und Ramipril) ansetzt. Zudem wird während der Behandlung mit Ramipril laut Fachinformation zusätzlich eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen [45].

Es ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass die Bewertung der Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. (EBM-Ziffer 12220) zum 01.01.2016 auf 1,46 € angehoben wurde.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 2449,38 € bis 2651,67 € für Sacubitril/Valsartan, mit 2486,09 € bis 2797,68 € für Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker, mit 52,03 € bis 109,20 € für ACE-Hemmer und mit 88,74 € bis 256,21 € für ACE-Hemmer in Kombination mit einem Betablocker.

Die Berechnungen der Untergrenze der Arzneimittelkosten von Sacubitril/Valsartan beruhen auf den aktuell nicht verfügbaren Packungen mit 168 Tabletten in den Wirkstärken 49 mg / 51 mg bzw. 97 mg / 103 mg. Die Obergrenze ergibt sich unter Berücksichtigung von einer reduzierten Anfangsdosierung von 24 mg / 26 mg 2-mal täglich und der in dieser Wirkstärke verfügbaren Packungsgröße von 28 Tabletten. Die Dosisreduktion ist jedoch nur

für bestimmte Patientengruppen in Betracht zu ziehen. Unter Berücksichtigung der derzeit verfügbaren Packungen mit 56 Tabletten und der üblichen Dosierung sind die Angaben dennoch in der Größenordnung plausibel.

Eigene Berechnungen ergeben andere Grenzen für die Arzneimittelkosten der ACE-Hemmer (laut pU: 40,27 € bis 99,44 €). So fallen bei Behandlung mit Ramipril in der vom pU ausgewiesenen Minimaldosierung von 1,25 mg pro Tag Arzneimittelkosten von 20,86 € und für Fosinopril in der Maximaldosierung von 40 mg 102,35 € pro Jahr und Patient an.

Zudem ergibt sich mit Nebivolol in der Minimaldosierung von 1,25 mg pro Tag eine niedrigere Untergrenze der Arzneimittelkosten der Betablocker von 10,92 € pro Patienten und Jahr (laut pU: 36,71 €).

Zusätzlich weist der pU die Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Betablockern aus. Da dies nicht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Sacubitril/Valsartan entspricht, werden diese Angaben in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht basierend auf internen Schätzungen davon aus, dass nach einer Markteinführungsphase von 3 Jahren 210 000 Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden. Dies entspreche einem Versorgungsanteil von 15 % bis 37 % bezogen auf die für das Jahr 2018 prognostizierte Größe der GKV-Zielpopulation. Als Gründe hierfür nennt er die Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel [54], wonach Enalapril, Lisinopril und Ramipril als Leitsubstanzen vorgesehen sind, sowie die Vorgaben zur Erreichung von Mindest- und Höchstquoten für Wirkstoffe des Renin-Angiotensin-Systems auf regionaler Ebene [55,56].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aufgrund der wenig detaillierten öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Der pU liefert jedoch lediglich einzelne Ergebnisse der Datenbankanalyse, sodass die einzelnen Schritte und die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation nicht nachvollzogen und daher nicht abschließend bewertet werden können. Es fehlen relevante Informationen, beispielsweise zu den Patientenzahlen in der Stichprobe, die eine Überprüfung der epidemiologischen Informationen erlauben. Zudem führen der angesetzte Anteil der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und das methodische Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation an mehreren Stellen zu einer erheblichen Unsicherheit bezüglich der Größe der GKV-Zielpopulation.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Sacubitril/Valsartan sind in der Größenordnung plausibel. Es ergibt sich eine breitere Spanne für die Arzneimittelkosten der ACE-Hemmer sowie eine niedrigere Untergrenze für die Arzneimittelkosten der Betablocker bei Berücksichtigung anderer Wirkstoffe.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sacubitril/Valsartan wird bei erwachsenen Patienten zu Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Sacubitril/Valsartan + Betablocker – 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.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Sacubitril/Valsartan	erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	552 895– 1 369 813	Die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit großer Unsicherheit behaftet und können nicht abschließend bewertet werden.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Für die ACE-Hemmer und Betablocker weist der pU jeweils die Kosten der teuersten und günstigsten Therapieoption bezogen auf eine Therapiedauer von einem Jahr aus. Er zieht hierzu Enalapril und Lisinopril bzw. Bisoprolol und Carvedilol heran.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist der pU separat für das erste Behandlungsjahr und die Folgejahre aus. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt er jeweils den niedrigeren Wert für die Untergrenze und den höheren Wert für die Obergrenze.

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Sacubitril/Valsartan	erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	2449,38–2651,67	Für Sacubitril/Valsartan sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Betablocker ergeben eigene Berechnungen eine niedrigere Untergrenze der Arzneimittelkosten von 10,92 € pro Patient und Jahr (laut pU: 36,71 €) bei Berücksichtigung von Nebivolol. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Sacubitril/Valsartan + Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol)		2486,09–2797,68	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
ACE-Hemmer (Enalapril, Lisinopril)	erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	52,03–109,20	Für die ACE-Hemmer ergeben eigene Berechnungen Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 20,86 € bis 102,35 € (laut pU: 40,27 € bis 99,44 €) bei Berücksichtigung von Ramipril und Fosinopril. Der pU vernachlässigt einzelne Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Fosinopril, Lisinopril und Ramipril.
ACE-Hemmer (Enalapril, Lisinopril) + Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol)	erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	88,74–256,21	Für die Betablocker ergeben eigene Berechnungen eine niedrigere Untergrenze der Arzneimittelkosten von 10,92 € pro Patient und Jahr (laut pU: 36,71 €) bei Berücksichtigung von Nebivolol. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der Betablocker sind nachvollziehbar.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>ACE: angiotensin converting enzyme (Angiotensin-Konversionsenzym); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation gibt es keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik und an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur für die Behandlung mit LCZ696. LCZ696 ist verschreibungspflichtig.“

LCZ696 sollte nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile besteht. Weiterhin ist die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und ACE-Hemmern sowie die gleichzeitige Anwendung von LCZ696 und Aliskiren-haltigen Mitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. LCZ696 ist weiterhin kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie oder einem hereditären oder idiopathischen Angioödem, bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase oder bei Patientinnen im zweiten bzw. dritten Schwangerschafts-Trimester.

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange der SBP nicht $\geq 100 \text{ mmHg}$ ist oder bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $> 5,4 \text{ mmol/l}$ im Serum. Bei Beginn der Behandlung oder während der Dosistitration mit LCZ696 sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Eine Anfangsdosis von $24 \text{ mg} / 26 \text{ mg}$ zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von ≥ 100 bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten eines Angioödems muss LCZ696 sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen.

Die Kombination von LCZ696 mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen. LCZ696 enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel angewendet werden.

Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP] $\leq 95 \text{ mmHg}$, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von LCZ696 empfohlen. Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, wird eine Anfangsdosis von $24 \text{ mg} / 26 \text{ mg}$ zweimal täglich und eine langsame Dosistitration (Verdopplung alle 3-4 Wochen) empfohlen. Eine Anfangsdosis von $24 \text{ mg} / 26 \text{ mg}$ zweimal täglich kann für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR 30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in Betracht gezogen werden und wird bei schwerer Niereninsuffizienz ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) empfohlen. Eine Anwendung von LCZ696 bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist

Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes sollte LCZ696 mit Vorsicht angewendet werden, und die empfohlene Anfangsdosis beträgt 24 mg / 26 mg zweimal täglich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LCZ696 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen / Kindern wird LCZ696 während der Stillzeit nicht empfohlen. Zu Beginn der Anwendung von LCZ696 ist bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung IV Vorsicht geboten.

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass unter LCZ696 gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. MSD. XANEF: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. The SI. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
5. The SI. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-691.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015.
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
8. Novartis Pharma. Entresto Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015.
URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Bernhardt A, Hochadel M, Zeymer U. Treatment of systolic heart failure in Germany: current medical care situation with respect to the PARADIGM-HF study, project report; database analysis [unveröffentlicht]. 2015.
10. Elsevier Health Analytics. Chronic heart failure (CHF) in Germany: a retrospective claims database study; report (final) [unveröffentlicht]. 14.12.2015.
11. Novartis Pharma. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: study CLCZ696B2314; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
12. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013; 15(10): 1173-1184.

13. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail* 2012; 5(1): 25-35.
14. Von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIDence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(12): 1006-1014.
15. Center for Drug Evaluation and Research. LCZ696 (Entresto): application number 207620Orig1s000; medical review [online]. 07.07.2015 [Zugriff: 17.02.2016].
URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf.
16. European Medicines Agency. Entresto: European public assessment report [online]. 24.09.2015 [Zugriff: 17.02.2016].
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
17. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
18. Devlin N, Parkin D. Guidance to users of EQ-5D value sets. In: Szende A, Oppe M, Devlin N (Ed). *EQ-5D value sets: inventory, comparative review and user guide*. Dordrecht: Springer; 2007. S. 39-52.
19. Morimoto T, Fukui T. Utilities measured by rating scale, time trade-off, and standard gamble: review and reference for health care professionals. *J Epidemiol* 2002; 12(2): 160-178.
20. Greiner W, Claes C, Busschbach VJJ, Schulenburg J-M. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ* 6(2): 124-130.
21. EuroQol Research Foundation. FAQs: EQ-5D-3L [online]. [Zugriff: 16.10.2015].
URL: <http://www.euroqol.org/faqs/eq-5d-3l.html>.
22. Tate CW, Robertson AD, Zolty R, Shakar SF, Lindenfeld J, Wolfel EE et al. Quality of life and prognosis in heart failure: results of the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Card Fail* 2007; 13(9): 732-737.
23. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5): 1245-1255.
24. Arnold SV, Spertus JA, Lei Y, Allen KB, Chhatrwalla AK, Leon MB et al. Use of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire for monitoring health status in patients with aortic stenosis. *Circ Heart Fail* 2013; 6(1): 61-67.

25. Faller H, Steinbuchel T, Schowalter M, Spertus JA, Stork S, Angermann CE. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ): ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz; psychometrische Prüfung der deutschen Version. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2005; 55(3-4): 200-208.
26. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J* 2005; 150(4): 707-715.
27. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17: 103-111.
28. European Medicines Agency. Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics [online]. 03.1994 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf.
29. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung; Version 7 [online]. 08.2013 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf>.
30. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Herzinsuffizienz: Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 11.03.2015]. URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet.pdf.
31. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787-1847.
32. Bundesgesundheitsministerium. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres) [online]. [Zugriff: 10.06.2015]. URL: www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2013-Versicherte.xls.
33. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9(2): 123-127.
34. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47(5): 320-332.

35. Vaduganathan M, Fonarow GC. Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2013; 9(3): 271-276.
36. Wachter R. Diastolische Herzinsuffizienz und Multimorbidität. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(6): 402-405.
37. Wood P, Piran S, Liu PP. Diastolic heart failure: progress, treatment challenges, and prevention. *Can J Cardiol* 2011; 27(3): 302-310.
38. Lux G, Steinbach P, Wasem J, Weegen L, Walendzik A. Demografie und Morbiditätsentwicklung. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J (Ed). *Krankenhaus-Report 2013: Mengendynamik: mehr Menge, mehr Nutzen?* Stuttgart: Schattauer; 2013. S. 69-82.
39. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016: Festlegung der zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV; Anlage 3: Berechnungsergebnisse; Krankheitsliste [online]. [Zugriff: 30.04.2015]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2016/20150415_Festlegung_Krankheiten.zip.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beauftragung des IQWiG zu „Leitlinienrecherchen zu den Diagnosen chronische Herzinsuffizienz, Rheumatoide Arthritis, Osteoporose und chronischer Rückenschmerz“ [online]. 21.08.2014 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2057/2014-08-21_IQWiG-Beauftragung_Leitlinienrecherchen-DMP.pdf.
41. Roche. Dynorm 0,5/Dynorm 1,0, Dynorm 2,5/Dynorm 5,0: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Teva. Fosino-Teva 10 mg/20 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 12.2011. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Ratiopharm. Lisinopril-ratiopharm 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Servier Deutschland. Coversum Arginin 2,5 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Sanofi. Delix 2,5 mg/5 mg Tabletten, Delix protect 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Merck. Concor COR 1,25 mg/2,5 mg/3,75 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Roche. Dilatrend 3,125 mg/6,25 mg/12,5 mg/25 mg: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. AstraZeneca. Beloc-Zok: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

49. Heumann. Nebivolol Heumann 5mg Tabletten: Fachinformation [online]. 10.2011 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Abbott Arzneimittel. Udrik 0,5 mg / 1 mg / 2 mg: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Meda Pharma. Cibacen Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2009 [Zugriff: 07.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Pfizer. Accupro: Fachinformation [online]. 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Wörwag Pharma. Captogamma: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V: Arzneimittel; für das Jahr 2015; vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztliche Bundesvereinigung [online]. 26.09.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf.
55. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Anlage zur Arzneimittelvereinbarung 2015 vom 16.12.2014 [online]. [Zugriff: 11.06.2015]. URL: <http://www.kvbw-admin.de/api/download.php?id=2042>.
56. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2015 [online]. 01.2015 [Zugriff: 11.06.2015]. URL: https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/extra_arznei-heilmittelvereinbarung2015.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier Kurven zu Ergebnissen der Studie PARADIGM-HF (sofern verfügbar)

Endpunkt: Gesamtmortalität

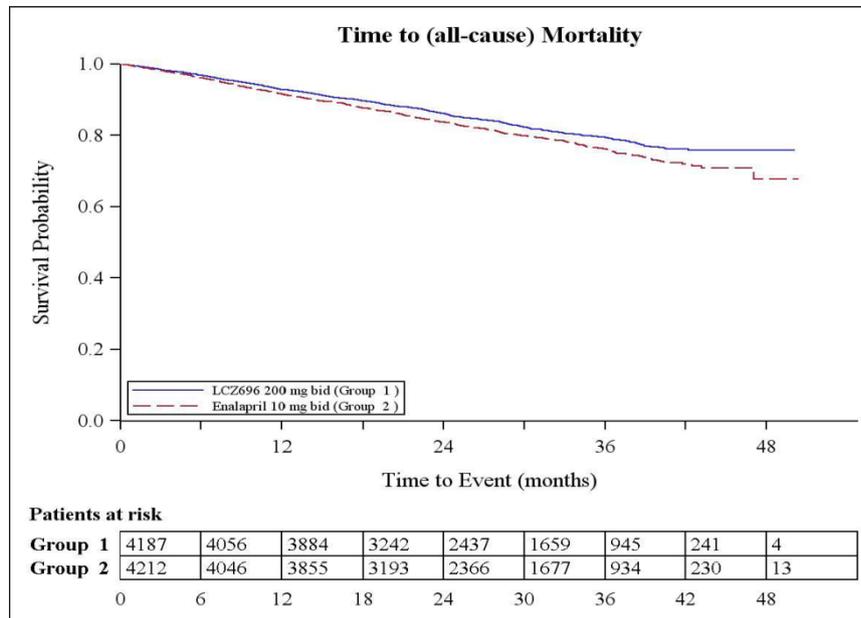


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität– RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität

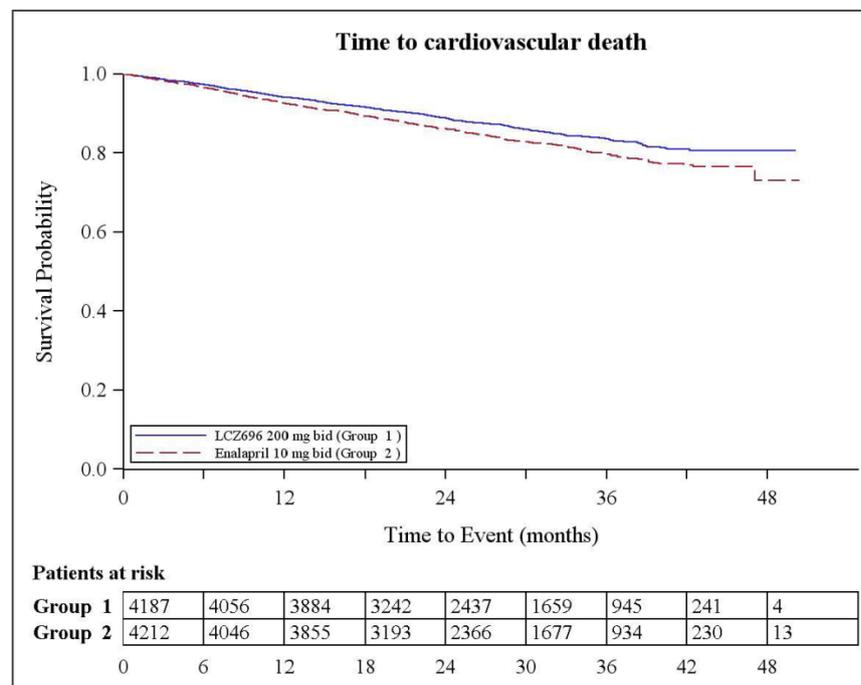


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

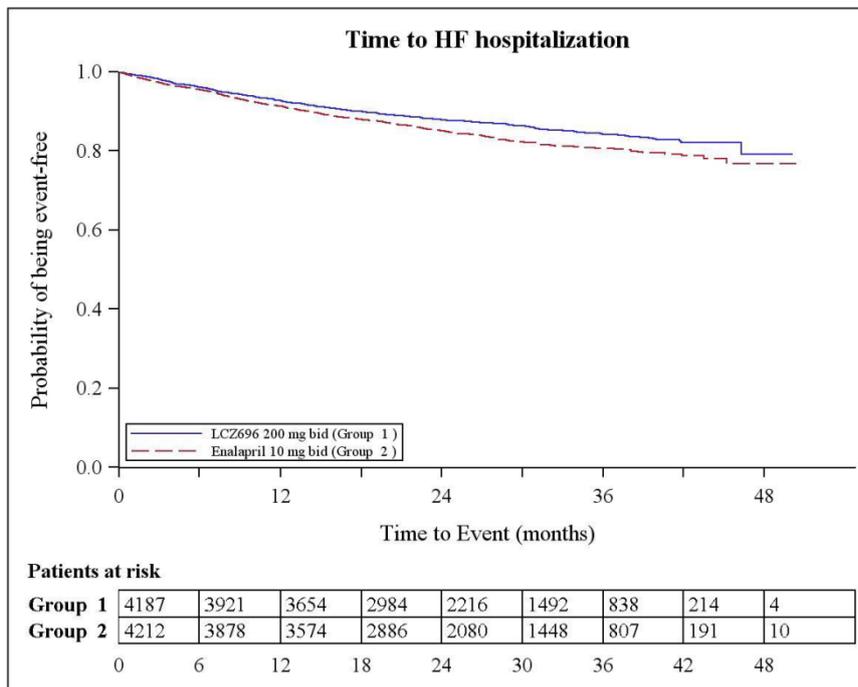
Endpunkt: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Herzinsuffizienz Hospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

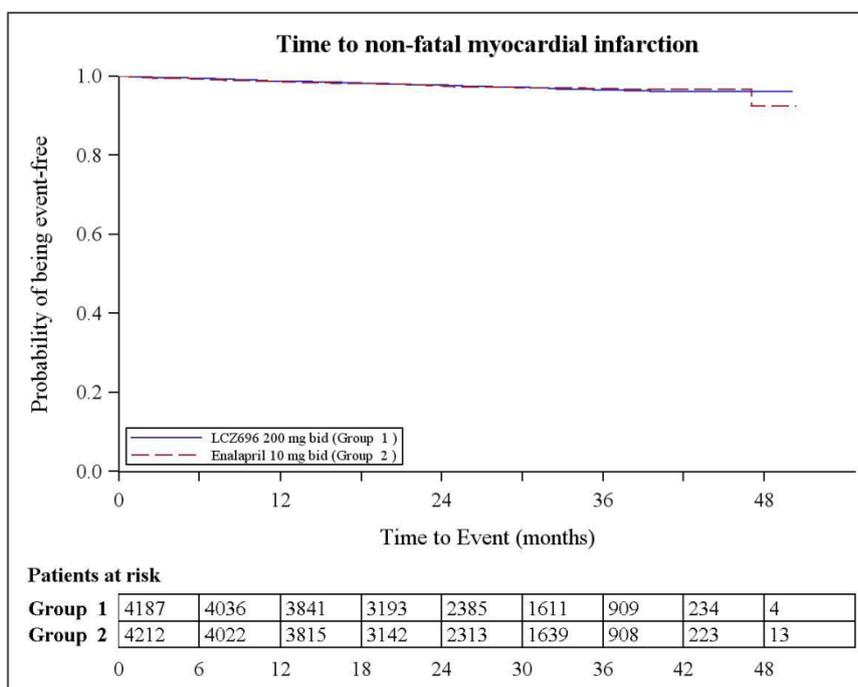
Endpunkt: Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

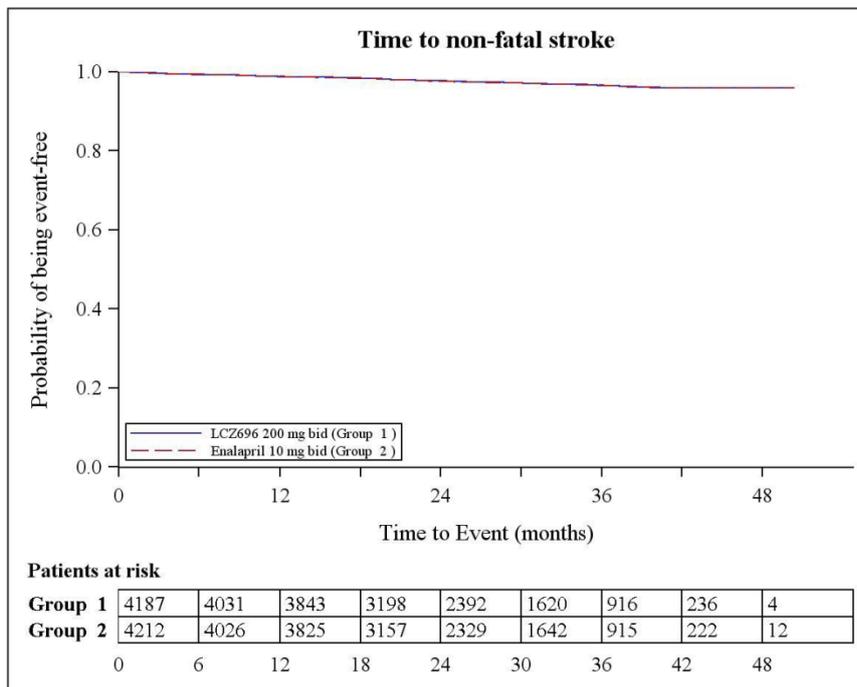
Endpunkt: Nicht tödlicher Schlaganfall

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

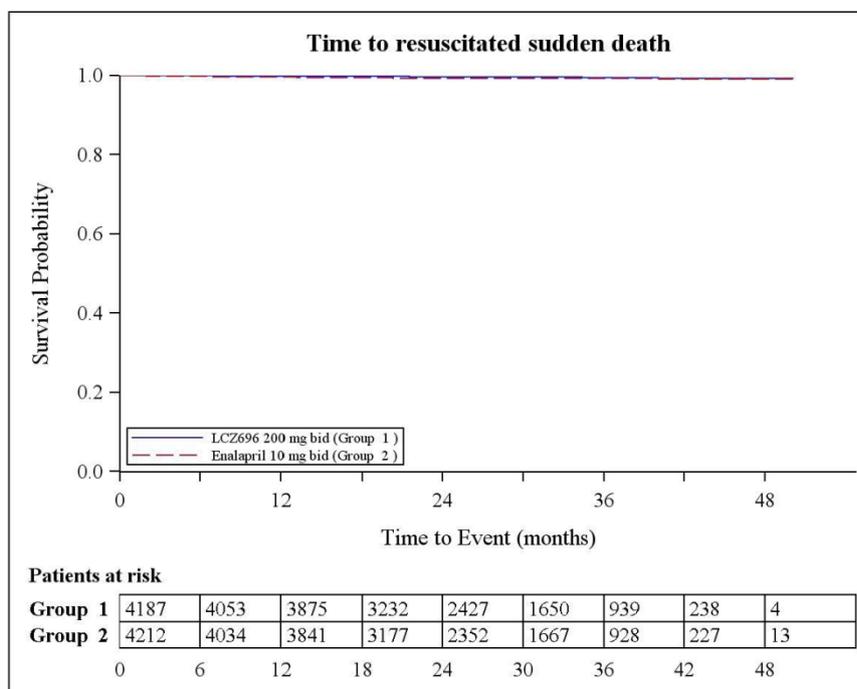
Endpunkt: Nicht tödlicher Herzstillstand

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Nicht tödlicher Herzstillstand – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

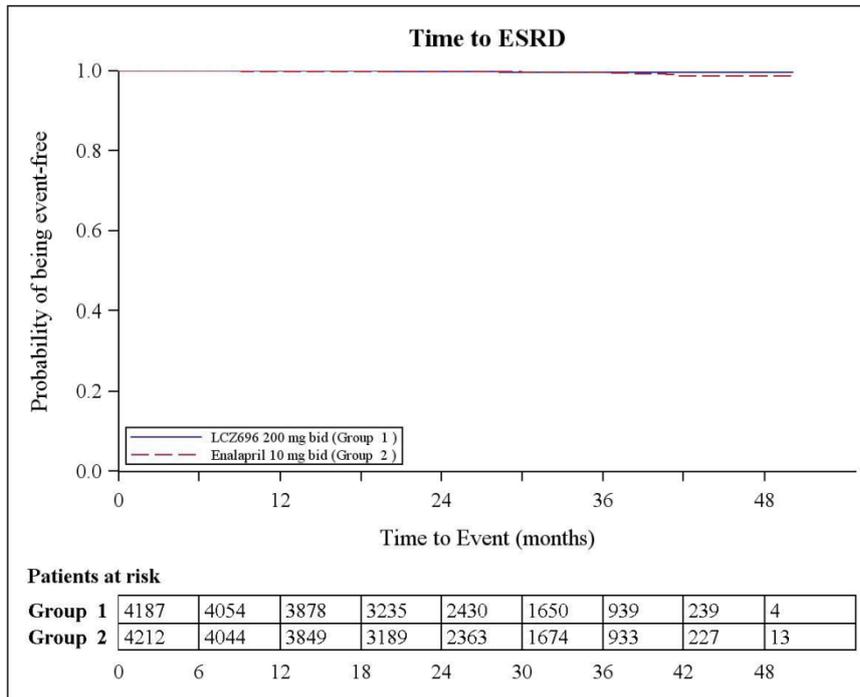
Endpunkt: terminale Niereninsuffizienz

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt terminale Niereninsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan + Betablocker N = 4203	Enalapril + Betablocker N = 4229
PARADIGM-HF		
Gesamtrate UE	3419 (81,35)	3503 (82,83)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	272 (6,47)	288 (6,81)
Anaemie	168 (4,00)	201 (4,75)
Herzerkrankungen	1609 (38,28)	1777 (42,02)
Herzinsuffizienz	730 (17,37)	832 (19,67)
Vorhofflimmern	251 (5,97)	236 (5,58)
Angina pectoris	172 (4,09)	170 (4,02)
Herzinsuffizienz chronisch	135 (3,21)	155 (3,67)
Herzinsuffizienz dekompensiert	133 (3,16)	167 (3,95)
Tachykardie ventrikulär	108 (2,57)	137 (3,24)
Augenerkrankungen	178 (4,24)	161 (3,81)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	809 (19,25)	843 (19,93)
Diarrhoe	194 (4,62)	189 (4,47)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	900 (21,41)	984 (23,27)
Ödem peripher	215 (5,12)	213 (5,04)
Ermüdung	125 (2,97)	129 (3,05)
Leber- und Gallenerkrankungen	132 (3,14)	162 (3,83)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1366 (32,50)	1400 (33,10)
Pneumonie	227 (5,40)	237 (5,60)
Nasopharyngitis	204 (4,85)	175 (4,14)
Infektionen der oberen Luftwege	203 (4,83)	201 (4,75)
Harnwegsinfektionen	199 (4,73)	195 (4,61)
Bronchitis	183 (4,35)	224 (5,30)
Grippe	159 (3,78)	132 (3,12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	386 (9,18)	374 (8,84)
Untersuchungen	385 (9,16)	396 (9,36)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1137 (27,05)	1203 (28,45)
Hyperkaliämie	488 (11,61)	592 (14,00)
Hypokaliämie	139 (3,31)	107 (2,53)
Diabetes mellitus	123 (2,93)	134 (3,17)
Hyperurikämie	108 (2,57)	151 (3,57)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan + Betablocker N = 4203	Enalapril + Betablocker N = 4229
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	678 (16,13)	672 (15,89)
Rückenschmerzen	164 (3,90)	138 (3,26)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	183 (4,35)	210 (4,97)
Erkrankungen des Nervensystems	770 (18,32)	758 (17,92)
Schwindel	266 (6,33)	206 (4,87)
Psychiatrische Erkrankungen	251 (5,97)	256 (6,05)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	757 (18,01)	822 (19,44)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	426 (10,14)	487 (11,52)
Nierenversagen	112 (2,66)	144 (3,41)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	180 (4,28)	153 (3,62)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	885 (21,06)	1142 (27,00)
Husten	369 (8,78)	533 (12,60)
Dyspnoe	213 (5,07)	306 (7,24)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	290 (6,90)	303 (7,16)
Gefässerkrankungen	1039 (24,72)	865 (20,45)
Hypotonie	740 (17,61)	506 (11,97)
Hypertonie	126 (3,00)	193 (4,56)
a: MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan + Betablocker N = 4203	Enalapril + Betablocker N = 4229
PARADIGM-HF		
Gesamtrate SUE	1937 (46,09)	2142 (50,65)
Herzerkrankungen	1173 (27,91)	1330 (31,45)
Herzinsuffizienz	588 (13,99)	649 (15,35)
Herzinsuffizienz chronisch	112 (2,66)	135 (3,19)
Herzinsuffizienz dekompensiert	112 (2,66)	140 (3,31)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	185 (4,40)	226 (5,34)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	401 (9,54)	473 (11,18)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	403 (9,59)	477 (11,28)
Pneumonie	155 (3,69)	181 (4,28)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	116 (2,76)	129 (3,05)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	123 (2,93)	162 (3,83)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	126 (3,00)	150 (3,55)
Erkrankungen des Nervensystems	246 (5,85)	280 (6,62)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	190 (4,52)	221 (5,23)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237 (5,64)	271 (6,41)
Gefässerkrankungen	187 (4,45)	170 (4,02)
a: MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sacubitril/Valsartan + Betablocker N = 4203	Enalapril + Betablocker N = 4229
PARADIGM-HF		
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE	450 (10,71)	516 (12,20)
Herzerkrankungen	153 (3,64)	179 (4,23)
a: MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Gründe für Behandlungsabbruch während der Run-in-Phase**Table 10-2** Reasons for treatment discontinuation during run-in period (Enrolled set)

	Enalapril run-in N=10513 n (%)	LCZ696 run-in N=9419 n (%)
Primary reason for premature discontinuation		
AE(s)	591 (5.62)	551 (5.85)
Cough	49 (0.47)	15 (0.16)
Hyperkalemia	174 (1.66)	125 (1.33)
Hypotension	146 (1.39)	164 (1.74)
Renal dysfunction	181 (1.72)	174 (1.85)
Other	102 (0.97)	132 (1.40)
Abnormal laboratory value(s)	55 (0.52)	50 (0.53)
Abnormal test procedure result(s)	11 (0.10)	9 (0.10)
Unsatisfactory therapeutic effect	4 (0.04)	10 (0.11)
Patients condition no longer requires study drug	1 (0.01)	2 (0.02)
Patient withdrew consent	171 (1.63)	100 (1.06)
Lost to follow-up	39 (0.37)	26 (0.28)
Administrative problems	20 (0.19)	29 (0.31)
Death	49 (0.47)	47 (0.50)
Protocol deviation	79 (0.75)	92 (0.98)
Other	81 (0.77)	65 (0.69)
Missing treatment discontinuation information	1 (0.01)	1 (0.01)

Abbildung 8: Gründe für Behandlungsabbruch während Run-in-Phase – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker [11]

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Keuchen, Roland; Bundesvereinigung Jugendliche und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?