

IQWiG-Berichte – Nr. 394

**Sacubitril/Valsartan –
Addendum zum Auftrag A15-60**

Addendum

Auftrag: A16-29
Version: 1.0
Stand: 25.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sacubitril/Valsartan – Addendum zum Auftrag A15-60

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.05.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-29

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes

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	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-In-Phase	2
2.2 Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	4
2.3 Subgruppenanalysen zum Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus	7
2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
3 Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	5
Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	6
Tabelle 3: Subgruppenanalysen zum Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril	8
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker.....	10
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker im Vergleich zu Enalapril + Betablocker – Patienten ohne Diabetes mellitus	12
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker im Vergleich zu Enalapril + Betablocker – Patienten mit Diabetes mellitus	13
Tabelle 7: Sacubitril/Valsartan – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ-OSS	Overall Summary Score des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NMQ	Novartis MedDRA Query
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.05.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-60 (Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2,3] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Sacubitril/Valsartan [4] hinausgehen. Zudem wurde im Stellungnahmeverfahren zu Sacubitril/Valsartan auf die mögliche Bedeutung des Subgruppenmerkmals „Diagnose eines Diabetes mellitus“ hingewiesen [5]. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA daher weitere Auswertungen. Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung der vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-In-Phase auf die Ergebnisse der Studie PARADIGM-HF, die Bewertung der nachgereichten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand sowie die Auswertung der Subgruppenanalysen zum Merkmal „Diagnose eines Diabetes mellitus“.

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

2 Bewertung

Das vorliegende Addendum umfasst 3 Bewertungsgegenstände zur Studie PARADIGM-HF, die die einzige relevante Studie für die Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan darstellt [1,6,7]. Diese teilen sich auf die nachfolgenden Abschnitte wie folgt auf:

- Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-In-Phase (Abschnitt 2.1)
- Nachgereichte Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (Abschnitt 2.2)
- Subgruppenanalysen zum Merkmal „Diagnose eines Diabetes mellitus“ (Abschnitt 2.3)

Abschnitt 2.4 enthält abschließend die Ableitung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A15-60.

2.1 Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-In-Phase

In der Studie PARADIGM-HF wurde vor Beginn der randomisierten Studienphase eine sequenzielle Run-In-Phase durchgeführt [7]. Im 1. Abschnitt der Run-In-Phase wurde Enalapril verabreicht, im 2. Abschnitt Sacubitril/Valsartan. Ziel der Run-In-Phase war es, dass die in die randomisierte Studienphase eingeschlossenen Patienten die Zieldosis von 20 mg/Tag Enalapril bzw. 400 mg/Tag Sacubitril/Valsartan vertragen. In beiden Abschnitten der Run-In-Phase schieden ca. 10 % der jeweils exponierten Patienten aus. Ca. 20 % (2079) der nach dem Screening eingeschlossenen Patienten (10 513) nahmen daher nicht an der randomisierten Studienphase teil.

In der Dossierbewertung A15-60 wurde beschrieben, dass durch die vorgeschaltete Run-In-Phase die Rate unerwünschter Ereignisse (UE) in der randomisierten Studienphase der PARADIGM-HF-Studie potenziell unterschätzt wurde, und dass aufgrund des sequenziellen Designs der Run-In-Phase die Unterschätzung für Sacubitril/Valsartan potenziell größer ist [1]. Die Aussagekraft der Studie PARADIGM-HF ist daher eingeschränkt. Der pU hat deshalb mit seiner Stellungnahme 2 verschiedene Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-In-Phase auf die Studienergebnisse der Studie PARADIGM-HF vorgelegt. Der pU argumentiert, dass aufgrund der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen die Aussagekraft der PARADIGM-HF-Studie nicht eingeschränkt ist.

Beide vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen adressieren die potenzielle Unterschätzung UE-bezogener Ereignisse jedoch nicht. Dies gilt schon allein deshalb, weil der pU die Analysen nur selektiv für einzelne (teilweise irrelevante) Endpunkte durchgeführt hat. Insbesondere fehlen detaillierte Analysen zu (spezifischen) UE. Davon unabhängig ist auch die methodische Durchführung der Sensitivitätsanalysen in beiden Fällen ungeeignet.

In der **1. Sensitivitätsanalyse** wurden die in der Run-In-Phase ausgeschiedenen Patienten (ca. 2100) mittels Propensity Score jeweils einzelnen Patienten des Enalapril-Arms aus der

randomisierten Studienphase zugeordnet. Es wurde dann angenommen, dass bei den aus der Run-In-Phase ausgeschiedenen Patienten jeweils dieselben Ereignisse auftreten, die auch bei den einzeln zugeordneten Enalapril-Patienten in der randomisierten Studienphase beobachtet wurden. Im Anschluss wurden diese Patienten bzw. deren Ergebnisse jeweils zur Hälfte (also jeweils ca. 1050 Patienten) den beiden Studienarmen Sacubitril/Valsartan bzw. Enalapril (jeweils ca. 4200 Patienten) zugeordnet. In Folge setzen sich die beiden in der Sensitivitätsanalyse 1 verglichenen Gruppen daher wie folgt zusammen:

- Sacubitril/Valsartan: ca. 5250 Patienten; davon wurden in der randomisierten Studienphase ca. 80 % mit Sacubitril/Valsartan und ca. 20 % mit Enalapril behandelt
- Enalapril: ca. 5250; alle Patienten wurden in der randomisierten Studienphase mit Enalapril behandelt, wobei ca. 3150 der ursprünglich in den Enalapril-Arm randomisierten Patienten einfach und ca. 1050 dieser Patienten doppelt gezählt wurden

Unabhängig von der Frage, ob die vom pU durchgeführte Zuordnung mittels Propensity Score überhaupt sachgerecht ist, führt diese Sensitivitätsanalyse nicht dazu, dass unter Sacubitril/Valsartan spezifisch auftretende UEs herausgearbeitet werden. Im Gegenteil ist die Rate dieser Ereignisse in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe durch die Erweiterung um Patienten, die gar nicht Sacubitril/Valsartan erhalten haben (Ergänzung um ca. 1050 mit Enalapril behandelte Patienten) sogar geringer.

In der **2. Sensitivitätsanalyse** wurden alle Beobachtungen der Run-In-Phase dem Sacubitril/Valsartan-Arm zugeordnet. Dies gilt sowohl für Patienten, die in der Run-In-Phase ausschieden (ca. 2100) als auch für Patienten der randomisierten Studienphase (ca. 8400), unabhängig von ihrer späteren Zuordnung in den Sacubitril/Valsartan- oder Enalapril-Arm. In Folge setzen sich die beiden in der Sensitivitätsanalyse 2 verglichenen Gruppen daher wie folgt zusammen:

- Sacubitril/Valsartan: ca. 10 500 Patienten (alle nach dem Screening in die Run-In-Phase aufgenommenen Patienten); diese setzen sich wiederum wie folgt zusammen:
 - Ca. 40 %: alle Patienten, die in der randomisierten Studienphase dem Sacubitril/Valsartan-Arm zugeordnet wurden; für diese wurde zusätzlich zur randomisierten Studienphase die Run-In-Phase ergänzt
 - Ca. 40 %: alle Patienten, die in der randomisierten Studienphase dem Enalapril-Arm zugeordnet wurden; für diese wurde nur die Run-In-Phase herangezogen
 - Ca. 20 %: alle Patienten, die in der Run-In-Phase ausgeschieden sind; für diese wurde nur der Zeitraum Start der Run-In-Phase bis Zeitpunkt des jeweiligen Ausscheidens aus der Run-In-Phase herangezogen
- Enalapril: keine Änderung im Vergleich zur randomisierten Studienphase

Der pU bezeichnet diese Analyse als „konservativ“, da nur dem Sacubitril/Valsartan-Arm Ereignisse zugeordnet werden. Neben der Zuordnung der Ereignisse aus der Run-In-Phase

wurde im Sacubitril/Valsartan-Arm jedoch auch die Run-In-Phase derjenigen Patienten ergänzt, bei denen in der Run-In-Phase gar kein Ereignis aufgetreten ist. Dies wurde im Enalapril-Arm hingegen nicht berücksichtigt. Je nach individuellem Ereignis ist dieses Vorgehen daher antikonservativ. Davon unabhängig kann auch die Sensitivitätsanalyse 2 das mögliche Auftreten spezifischer UE unter Sacubitril/Valsartan bei Patienten, die im ersten Abschnitt der Run-In-Phase unter Enalapril ausgeschieden sind, nicht adressieren, da solche Ereignisse durch die sequenzielle Run-In-Phase nicht beobachtet werden konnten.

Zusammenfassend ändern die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Run-In-Phase auf die Ergebnisse der Studie PARADIGM-HF die Einschätzungen der Dossierbewertung A15-60 nicht.

2.2 Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU hatte in seinem ursprünglichen Dossier zu den Instrumenten KCCQ-OSS und EQ-5D VAS Analysen vorgelegt, in denen für verstorbene Patienten jeweils der schlechteste mögliche Wert angenommen wurde [4]. In der Dossierbewertung A15-60 wurde beschrieben, dass es sinnvoller gewesen wäre, stattdessen für verstorbene Patienten den zuletzt erhobenen Wert heranzuziehen, da hierdurch die Lebensqualität bzw. der Gesundheitszustand während des Lebens berücksichtigt wird [1]. In der Dossierbewertung A15-60 wurden daher nur die Ergebnisse ohne Wertersetzung für verstorbene Patienten herangezogen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen nachgereicht, bei denen sowohl für Lebende als auch für Verstorbene der zuletzt erhobene Wert berücksichtigt wurde (last observation carried forward, LOCF) [2,3]. Allerdings ergab sich dabei bezüglich der Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten eine Diskrepanz zur im Dossier vorgelegten Analyse, da in der nachgereichten Analyse je Gruppe ca. 100 Patienten weniger berücksichtigt wurden. Im Nachgang zur schriftlichen Stellungnahme hat der pU daher weitere Informationen zur nachgereichten Auswertung des KCCQ-OSS vorgelegt, die diese Diskrepanz aufklären. Denn aus diesen geht zum einen die Datenquelle für die neuen Analysen hervor (Tabelle 14.2-3.21.1 im Studienbericht zur Studie PARADIGM-HF [7]). Für die Auswertung im Dossier mit Imputation des schlechtesten Wertes benennt der pU die Tabelle 14.2-3.20 des Studienberichts als Datenquelle. Zu dieser findet sich zwar kein Hinweis, dass für verstorbene Patienten der schlechteste Wert imputiert wurde [7]. Aus den in dieser Tabelle dargestellten Patientenzahlen je Studienvisite geht jedoch hervor, dass eine entsprechende Imputation stattgefunden haben muss. Zum anderen gibt der pU an, dass für 105 der im Sacubitril/Valsartan-Arm und 130 der im Enalapril-Arm verstorbenen Patienten kein Wert nach Studienbeginn erhoben wurde, was die oben genannte Diskrepanz erklärt.

Die vom pU nachgereichten Analysen zum KCCQ-OSS und EQ-5D VAS sind daher für die Nutzenbewertung geeignet.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten wurden die Endpunkte KCCQ-OSS und EQ-5D VAS in der Dossierbewertung A15-60 mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei den vom pU nachgereichten Analysen ist der Anteil fehlender Daten gering, sodass bei diesen Analysen ein niedriges Verzerrungspotenzial besteht.

Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum KCCQ-OSS, Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zum EQ-5D VAS. Dabei werden jeweils sowohl die vom pU nachgereichten als auch die in der Dossierbewertung A15-60 herangezogenen Auswertungen dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie Endpunktkategorie Endpunkt <i>Operationalisierung</i>	Sacubitril/Valsartan+ Betablocker		Enalapril+ Betablocker		Sacubitril/Valsartan+ Betablocker vs. Enalapril+Betablocker
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PARADIGM-HF					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KCCQ-OSS ^a , klinisch relevante Verschlechterung ^b					
<i>mit Wertersetzung für Verstorbene^c</i>	3641	1139 (31,28)	3639	1299 (35,70)	0,88 [0,82; 0,94]; < 0,001
<i>ohne Wertersetzung für Verstorbene^d</i>	3095	927 (29,95)	3009	1016 (33,77)	0,89 [0,82; 0,95]; 0,001
KCCQ-OSS ^a , klinisch relevante Verbesserung ^b					
<i>mit Wertersetzung für Verstorbene^c</i>	3641	1319 (36,23)	3639	1231 (33,83)	1,07 [1,01; 1,14]; 0,032
<i>ohne Wertersetzung für Verstorbene^d</i>	3095	1150 (37,16)	3009	1047 (34,80)	1,07 [1,00; 1,14]; 0,055
a: KCCQ-OSS setzt sich zusammen aus den Subdomänen körperliche Einschränkung, Symptome (Frequenz und Last), soziale Einschränkung und Lebensqualität, hohe Werte bedeuten besseren Zustand					
b: klinische relevante Verschlechterung bzw. Verbesserung: Abnahme bzw. Zunahme um ≥ 5 Punkte (Responsekriterium)					
c: Mit der Stellungnahme vom pU nachgereichte Analysen: Für den Zeitpunkt Studienende wurde für alle Patienten eine Wertfortschreibung (LOCF) des letzten erhobenen Wertes nach Studienbeginn durchgeführt.					
d: In der Dossierbewertung A15-60 dargestellte Analysen: Für den Zeitpunkt Studienende wurde für die Lebenden eine Wertfortschreibung (LOCF) des letzten erhobenen Wertes nach Studienbeginn durchgeführt; verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.					
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OSS: overall summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich:
Sacubitril/Valsartan + Betablocker vs. Enalapril + Betablocker

Studie Endpunktkategorie Endpunkt <i>Operationalisierung</i>	Sacubitril/Valsartan+ Betablocker			Enalapril+ Betablocker			Sacubitril/ Valsartan+ Betablocker vs. Enalapril+ Betablocker MD [95 %-KI]; p-Wert SMD ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	
PARADIGM-HF							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c							
<i>mit Wertersetzung für Verstorbene^d</i>	3951	68,35 (0,31)	3,24 (0,28)	3937	67,17 (0,32)	2,41 (0,28)	0,83 [0,11; 1,54]; 0,023 Hedges' g ^e : 0,05 [0,01; 0,10]
<i>ohne Wertersetzung für Verstorbene^e</i>	3352	68,82 (0,34)	3,81 (0,29)	3240	67,71 (0,35)	3,27 (0,30)	0,54 [-0,22; 1,30]; 0,161
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Angabe nur für statistisch signifikante Ergebnisse</p> <p>c: EQ-5D VAS bildet den Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtester Zustand) und 100 (optimaler Zustand) ab</p> <p>d: Mit der Stellungnahme vom pU nachgereichte Analysen: Für den Zeitpunkt Studienende wurde für alle Patienten eine Wertfortschreibung (LOCF) des letzten erhobenen Wertes nach Studienbeginn durchgeführt.</p> <p>e: Eigene Berechnung</p> <p>f: In der Dossierbewertung A15-60 dargestellte Analysen: Für den Zeitpunkt Studienende wurde für die Lebenden eine Wertfortschreibung (LOCF) des letzten erhobenen Wertes nach Studienbeginn durchgeführt; verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>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; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den vom pU nachgereichten Analysen zeigt sich sowohl für die klinisch relevante Verschlechterung als auch für die klinisch relevante Verbesserung (jeweils als Responderanalyse, gemessen mit dem KCCQ-OSS) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Die geschätzten Effekte stimmen mit denen der in der Dossierbewertung A15-60 dargestellten Auswertungen nahezu überein, wobei in der Dossierbewertung A15-60 das Ergebnis für die klinisch relevante Verbesserung statistisch nicht signifikant war.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vom pU nachgereichten Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl für die klinisch relevante Verschlechterung als

auch für die klinisch relevante Verbesserung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril.

Gesundheitszustand

In den vom pU nachgereichten Analysen zeigt sich im Endpunkt EQ-5D VAS ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Mangels Responderanalysen wurde zur Einschätzung der Relevanz des Effekts die standardisierte Mittelwertdifferenz herangezogen. Das 95 %-Konfidenzintervall von Hedges' g lag dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich ableiten, dass der Effekt nicht relevant ist.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, der Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Diese Aussage stimmt mit der in der Dossierbewertung A15-60 überein, bei der das Ergebnis zum EQ-5D VAS statistisch nicht signifikant war und sich daher ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan ergab.

2.3 Subgruppenanalysen zum Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus

Im Stellungnahmeverfahren zur Dossierbewertung A15-60 wurde auf die mögliche Bedeutung des Subgruppenmerkmals „Diagnose eines Diabetes mellitus“ hingewiesen [5]. Dieses Merkmal wurde in der Dossierbewertung A15-60 nicht analysiert. Nachfolgend werden daher die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal bewertet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. 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. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 3 fasst die Subgruppenergebnisse zum Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus zusammen.

Tabelle 3: Subgruppenanalysen zum Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus – RCT, direkter Vergleich: Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Gruppe	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						
Mortalität						
Gesamt mortalität						
Diabetes: nein	2736	n. b. 408 (14,91)	2756	39,2 [36,3; 43,2] 525 (19,05)	0,77 [0,68; 0,88]	< 0,001
Diabetes: ja	1451	36,0 [31,9; 38,7] 303 (20,88)	1456	34,0 [32,0; 38,5] 310 (21,29)	0,97 [0,83; 1,14]	0,727
					Interaktion:	0,025
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
NMQ Hypotonie ^b						
Diabetes bei Baseline						
Diabetes: nein	2745	681 (24,81)	2766	500 (18,08)	1,37 [1,24; 1,52]	< 0,001
Diabetes: ja	1458	346 (23,73)	1463	286 (19,55)	1,21 [1,06; 1,39]	0,006
					Interaktion:	0,164 ^c
a: Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte in mindestens einem Behandlungsarm aufgrund des hohen Anteils zensierter Daten nicht geschätzt werden. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Survivalfunktion erstmalig 75 % unterschreitet.						
b: zur detaillierten Beschreibung des Endpunkts NMQ Hypotonie siehe Dossierbewertung A15-60 [1]						
c: eigene Berechnung, Cochran's Q-Test						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Patienten mit (mindestens) einem Ereignis; n. b.: nicht berechenbar bzw. nicht erreicht; NMQ: Novartis MedDRA Query; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus vor.

Für Patienten ohne Diabetes mellitus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für Patienten

ohne Diabetes mellitus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril.

Für Patienten mit Diabetes mellitus ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für Patienten mit Diabetes mellitus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, ein Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität für diese Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen

Hypotonie

Für den Endpunkt Hypotonie, operationalisiert als Novartis MedDRA Query (NMQ), liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus vor. Dabei ist das Ergebnis für beide Gruppen (Diabetes mellitus nein bzw. ja) jeweils zuungunsten von Sacubitril/Valsartan statistisch signifikant.

In der Dossierbewertung A15-60 wurde beschrieben, dass aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts NMQ Hypotonie das Ausmaß des höheren Schadens von Sacubitril/Valsartan nicht quantifizierbar ist. Der vorliegende Hinweis auf Effektmodifikation führt daher nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Ausmaßes des höheren Schadens von Sacubitril/Valsartan für die beiden Gruppen Diabetes mellitus ja bzw. nein. Für den Endpunkt NMQ Hypotonie wird der Hinweis auf Effektmodifikation daher nicht weiter betrachtet.

2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A15-60, der vom pU nachgereichten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand sowie der Subgruppenanalysen zum Merkmal Diagnose eines Diabetes mellitus dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Tabelle 4 zeigt die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie PARADIGM-HF.

Tabelle 4: 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			
Gesamt mortalität ^c			
Diabetes mellitus	nein	25 %-Quantil: n. b. vs. 39,2 HR: 0,77 [0,68; 0,88]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	ja	25 %-Quantil: 36,0 vs. 34,0 HR: 0,97 [0,83; 1,14]; p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz			
Schweregrad	NYHA I / II	25 %-Quantil: 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 ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	NYHA III / IV	25 %-Quantil: n. b. vs. n. b. HR: 1,07 [0,87; 1,32]; p = 0,493	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt		25 %-Quantil: k. A. vs. k. A. HR: 0,96 [0,74; 1,24]; p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	nicht tödlich	25 %-Quantil: 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: k. A. vs. k. A. HR: 0,99 [0,76; 1,29]; p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	nicht tödlich	25 %-Quantil: 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: n. b. vs. n. b. HR: 0,49 [0,21; 1,16]; p = 0,157	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		MD: 0,83 [0,11; 1,54]; p = 0,023 SMD: 0,05 [0,01; 0,10]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 4: 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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS Responder		
klinisch relevante Verschlechterung	31,28 % vs. 35,70 % RR: 0,88 [0,82; 0,94]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
klinisch relevante Verbesserung	36,23 % vs. 33,83 % RR: 1,07 [1,01; 1,14]; p = 0,032 RR: 0,93 [0,88; 0,99] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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]; p < 0,001 RR: 0,76 [0,70; 0,83] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Angioödem Angioödem (adjudiziert)	0,45 % vs. 0,24 % RR: 1,88 [0,90; 3,89]; p = 0,097	höherer / geringer Schaden nicht belegt
Angioödem (SMQ)	7,14 % vs. 7,38 % RR: 0,97 [0,83; 1,13]; p = 0,675	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und relevante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: (Gesamt-)Mortalität ist zum großen Teil (ca. 81 %) kardiovaskulär bedingt d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Aufgrund der geringen Messsicherheit der gewählten Operationalisierung dieses Endpunkts ist das Ausmaß nicht abschätzbar (siehe Dossierbewertung A15-60 [1]).</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; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Nachfolgend werden zusammenfassend die Resultate dargestellt, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen einfließen, und zwar getrennt für Patienten ohne Diabetes mellitus bzw. mit Diabetes mellitus.

Patienten ohne Diabetes mellitus

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten ohne Diabetes mellitus einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker im Vergleich zu Enalapril + Betablocker – Patienten ohne Diabetes mellitus

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben / kardiovaskuläre Mortalität; Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich <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 (klinisch relevante Verschlechterung und klinisch relevante Verbesserung); Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering 	<p>Nebenwirkungen - nicht schwerwiegende / nicht schwere</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotonie; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: nicht quantifizierbar
<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 Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor, und zwar sowohl bei der Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung als auch bei der Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung.

Zusätzlich ergibt sich für die Patientenpopulation mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse I oder 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 Patienten ohne Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ACE-Hemmer (Enalapril) (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Patienten mit Diabetes mellitus

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit Diabetes mellitus einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sacubitril/Valsartan + Betablocker im Vergleich zu Enalapril + Betablocker – Patienten mit Diabetes mellitus

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität - schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ KCCQ-OSS (klinisch relevante Verschlechterung und klinisch relevante Verbesserung); Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering 	Nebenwirkungen - nicht schwerwiegende / nicht schwere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotonie; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: nicht quantifizierbar
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.	
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; OSS: overall summary score	

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

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es für die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, und zwar sowohl bei der Betrachtung der klinisch relevanten Verschlechterung als auch bei der Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung. Zusätzlich ergibt sich für die Patientenpopulation mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse I oder II ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

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.

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 Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund der konsistenten Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, des auf Patienten mit geringerem Schweregrad beschränkten Zusatznutzens beim Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie unter Berücksichtigung des höheren Schadens im Endpunkt Hypotonie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ACE-Hemmer (Enalapril) (jeweils in Kombination mit einem Betablocker).

Zusammenfassung

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu ACE-Hemmer (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) dar.

Tabelle 7: 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.	Patienten ohne Diabetes mellitus: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Patienten mit Diabetes mellitus: Hinweis auf einen geringen 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: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für Patienten ohne Diabetes mellitus ändert sich das Ergebnis der Dossierbewertung A15-60 damit nicht.

Für Patienten mit Diabetes mellitus ändert sich das Ergebnis der Dossierbewertung A15-60 dahin gehend, dass sich für diese aufgrund der im vorliegenden Addendum dargestellten Bewertung ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen anstatt eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacubitril/Valsartan: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-60 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 379). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Novartis Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 379: Sacubitril/Valsartan; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-60. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/213/#tab/beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma GmbH. Sacubitril/Valsartan (Entresto): Zusatzanalysen zur PARADIGM-HF-Studie [unveröffentlicht]. 2016.
4. Novartis Pharma GmbH. Sacubitril/Valsartan (Entresto): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [online]. 21.12.2015 [Zugriff: 26.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Stenografisches Wortprotokoll der mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan vom 09.05.2016 [online]. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-213/2016-05-09_Wortprotokoll_Sacubitril-Valsartan.pdf.
6. 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.
7. 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.
8. 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.