

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacubitril/Valsartan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Hinweisen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>c. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Aktenzeichen: B 3 KR 14/21 R) Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation

aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, grundsätzlich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V in Betracht kommen.

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und zieht eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz von Enalapril als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für den direkten Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert. Der pU schließt auf Basis der von ihm herangezogenen Vergleichstherapie die Studie PANORAMA-HF zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril in seinen Studienpool ein. Für diese Studie legt der pU in Modul 4 B des Dossiers eine Teilpopulation vor, die er für seine Bewertung heranzieht.

Die RCT PANORAMA-HF wird nicht für die Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan herangezogen, da sie nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Dies wird nachfolgend erläutert.

Unabhängig von der oben beschriebenen Fragestellung hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der in Modul 4 B vorgelegten Daten der Studie PANORAMA-HF beauftragt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Auswertung findet sich weiter unten.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PANORAMA-HF

Die Studie PANORAMA-HF ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Monat mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion.

Studie PANORAMA-HF untersucht nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für die vorliegende Fragestellung unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 2). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen von BSC kommen krankheitsspezifische Therapien nicht bzw. nicht mehr regelhaft in Betracht. Die in der Studie PANORAMA-HF eingesetzte Therapie mit Enalapril stellt keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie PANORAMA-HF nicht umgesetzt und die Studie wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sacubitril/Valsartan.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion	BSC ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Hinweisen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Sofern bei den Patientinnen und Patienten Begleitsymptome der Grunderkrankung(en) oder Risikofaktoren wie z. B. Tachykardie, Tachypnoe, Ödeme, Aszites, Schmerzen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen vorliegen, ist eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sicherzustellen. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>c. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie PANORAMA-HF

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie PANORAMA-HF ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Vorteil für Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)
- Für die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für alle weiteren herangezogenen Endpunkte ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril.