



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DDG

Deutsche Diabetes Gesellschaft



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

Sacubitril/Valsartan

**Projektnummer IQWiG A15-60
IQWiG Bericht Nr. 379 vom 30. März 2016
Vorgangsnummer 2016-01-01-D-207**

Inhaltsangabe

- 1. Einleitung**
- 2. Stand des Wissens**
- 3. Dossier und Bewertung von Sacubitril/Valsartan bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion**
 - 3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - 3.2 Studien**
 - 3.3 Endpunkte**
 - 3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**
 - 3.5 Bericht des IQWiG**
 - 3.6 Ausmaß des Zusatznutzens**
- 4. Literatur**
- 5. Autoren**

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist die häufigste Hauptdiagnose stationär behandelter PatientInnen in Deutschland. Allein von 2000 bis 2013 stieg die Zahl der stationär aufgenommenen PatientInnen mit dieser Diagnose um 65 % [1,2]. Herzinsuffizienz reduziert die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen, gefürchtete Komplikationen umfassen Hospitalisierungen wegen Dekompensation sowie kardiovaskuläre Todesfälle durch plötzlichen Herztod oder infolge von Pumpversagen. Sacubitril/Valsartan ist eine neue Substanzkombination, die über eine kombinierte AT1- und Neprilysin - Inhibition die Symptomatik und die Prognose von PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion verbessern kann.

2. Stand des Wissens

Sacubitril/Valsartan ist zugelassen bei erwachsenen PatientInnen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

3. Dossier und Bewertung von Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion

3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA zur Behandlung der Herzinsuffizienz ACE-Hemmer (Enalapril) und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus festgelegt.

Eine leitliniengerechte Behandlung von Grund- bzw. Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie auch der Begleitsymptome, beispielsweise kardialer Ödeme, wird vorausgesetzt.

Wir teilen die Einschätzung der Wahl eines ACE-Hemmers als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Auffassung deckt sich auch mit den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [3]. Während nach Daten aus dem Euro Heart Survey über 90 % aller PatientInnen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion einen ACE-Hemmer erhalten, bekommt nur etwa ein Viertel der PatientInnen den ACE-Hemmer auch in der höchsten, gemäß aktuellen Leitlinien empfohlenen Dosierungen [4], obwohl eine möglichst hohe Titration angestrebt werden sollte [3]. Zur Dosis der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden vom G-BA keine Anforderungen gestellt. In den von dem pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Studiendaten wurde als Vergleichstherapie der ACE-Hemmer Enalapril in einer Tageszieldosis von 20 mg (erreichte Tageszieldosis 18,8 mg) gewählt, was nach den Leitlinien einer eher hohen Tagesdosis entspricht. Bei der Bewertung der Daten ist anzumerken, dass die nach Leitlinien empfohlenen wie auch die in der Studie erreichten Dosierungen höher sind als die aktuell durchschnittlich in Deutschland und Mitteleuropa verordneten ACE-Hemmer-Dosis. Dies könnte bei einem breiteren Einsatz und einer Umstellung von einem ACE-Hemmer auf Sacubitril/Valsartan zu einer vergleichsweise stärkeren Effektivität, aber möglicherweise auch vergleichsweise mehr Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu den Studiendaten führen.

3.2 Studien

Die frühe Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan beruht auf einer großen randomisierten, doppelblinden multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie (PARADIGM-HF) [5]. Mit 8442 randomisierten

PatientInnen handelte es sich um die größte jemals für die Indikation Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion durchgeführte Studie. Einschlusskriterium war eine symptomatische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV und eine Ejektionsfraktion von 40 % oder weniger (im Verlauf der Studie wurde dieses Einschlusskriterium auf einen Grenzwert von 35 % oder weniger herabgesetzt). Zusätzlich musste die Herzinsuffizienzpharmakotherapie der PatientInnen zum Studieneinschluss für mindestens 4 Wochen (inklusive einer hohen ACE-Hemmer-Dosis) stabil sein, außerdem mussten erhöhte Plasmaspiegel der Biomarker brain natriuretic peptide (BNP) oder N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) vorhanden sein.

Die PARADIGM-HF-Studie begann mit einer einseitig (PatientIn) verblindeten 5-10 wöchigen Run-in-Phase, in der zunächst überprüft wurde, ob die PatientInnen 20 mg Enalapril/Tag vertragen und in der Folge, ob sie auch 200 bzw. 400 mg Sacubitril/Valsartan vertragen. 400 mg Sacubitril/Valsartan enthält 320 mg Valsartan, was der Zieldosis nach den aktuellen Empfehlungen der Leitlinie [3] entspricht. Erst nach einem positiven Abschluss dieser Run-in-Phase erfolgte eine Randomisierung und es wurden auch nur die PatientInnen ausgewertet, die randomisiert wurden.

3.3 Endpunkte

Das IQWiG bewertete in seiner Dossierbewertung vom 30.3.2016 folgende PatientInnen-relevanten Endpunkte:

1. Mortalität (sowohl gesamte Mortalität als auch isoliert kardiovaskuläre Mortalität).
2. Morbidität definiert als:
 - A) Kombiniertes Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem Herzstillstand.
 - B) Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.
 - C) Myokardinfarkt (weiter differenziert in tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt).
 - D) Schlaganfall (weiter differenziert in tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall).
 - E) Terminale Niereninsuffizienz.
 - F) Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D).
3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des Gesamt-Summscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ –OSS).
4. Nebenwirkungen mit den Komponenten: Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und gegebenenfalls weitere spezifische unerwünschte Ereignisse.

Therapieziele bei Herzinsuffizienz sind eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität sowie eine Verhinderung von Komplikationen der Herzinsuffizienz wie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Todesfällen. Eine Betrachtung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität halten wir ebenfalls für sinnvoll, die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall sollten aufgrund des Wirkmechanismus der Substanz nicht wesentlich beeinflusst sein, sind aber wichtige Sicherheitsendpunkte.

In der PARADIGM-HF-Studie wurde als primärer Endpunkt die Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gewählt. Die Studie wurde allerdings auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards nach Rekrutierung aller PatientInnen (aber vor Erreichen der geplanten Nachbeobachtungsdauer der PatientInnen) vorzeitig abgebrochen, weil im Sacubitril/Valsartan-Arm signifikant weniger Todesfälle aufgetreten waren.

3.4 .Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten nicht auf Deutschland zu übertragen.

3.5 .Bericht des IQWiG

Das IQWiG führte in seiner Dossierbewertung vom 30.3.2016 aus, dass die Aussagefähigkeit der PARADIGM-HF-Studie durch die Run-in-Phase beeinträchtigt worden sei und dass das gewählte Vorgehen möglicherweise zu einer Unterschätzung der unerwünschten Nebenwirkungen von Sacubitril/Valsartan geführt haben könnte. Wir teilen diese Einschätzung, geben allerdings zu bedenken, dass auch die Wirksamkeit (symptomatisch wie prognostisch) bei PatientInnen, die von einer niedrigeren ACE-Hemmer-Dosis kommen, überproportional höher sein könnte. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer Titrationsstudie zu Sacubitril/Valsartan, die kürzlich präsentiert und zur Publikation angenommen wurde [6]. In dieser Studie konnten auch PatientInnen auf niedriger ACE-Hemmer-Dosis sowie ACE-Hemmer-naive PatientInnen eingeschlossen werden. In einem randomisierten Design wurde untersucht, wie viele PatientInnen in einer vorsichtigen versus einer zügigen Auftitration auf die Höchstdosis von 2x200 mg Sacubitril/Valsartan auftitriert werden konnten. Insgesamt 378 PatientInnen (76 % der StudienteilnehmerInnen) erreichten die Zieldosis von 2x200 mg Sacubitril/Valsartan und behielten sie ohne Dosisunterbrechung/Downtitration für die Studiendauer bei [6]. Das Erreichen der Zieldosis war unabhängig vom gewählten Titrationsschema, allerdings wurde die Zieldosis etwas häufiger mit einem vorsichtigen Titrationsschema erreicht, wenn PatientInnen mit einer niedrigen ACE-Hemmer-Dosis in die Studie eingetreten waren. Wir empfehlen vor diesem Hintergrund, bei PatientInnen, die nicht mit der Höchstdosis eines ACE-Hemmers oder AT1-Antagonisten vorbehandelt sind oder die bereits initial systolische Blutdruckwerte unter 110 mmHg aufweisen, ein vorsichtigeres, strikt an der Symptomatik orientiertes Titrationsschema. Hypotensive Episoden stellen zudem ein im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie häufiges Problem dar, welches aber einfach erkannt und durch eine Dosisreduktion behandelt werden kann.

In der Dossierbewertung des IQWiG wird für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ein „Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klasse“ beschrieben. Diese Bewertung beruht auf der Interaktionsanalyse für den primären Endpunkt, bei der für die NYHA-Klasse ein p-Wert von 0,03 errechnet wurde. Unter der Annahme, dass es keine Interaktion gibt, entspricht es der erwarteten Häufigkeit, dass jede 20. Analyse einen p-Wert von unter 0,05 erreicht. Von 18 prädefinierten Subgruppen wurde exakt bei einer (NYHA-Klasse) ein p-Wert unter 0,05 erreicht, was ziemlich genau dieser statistischen Wahrscheinlichkeit entspricht. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität wurde in der Interaktionsanalyse für die NYHA-Klasse ein p-Wert von 0,76 errechnet, also keinerlei Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Die Modifikation des Therapieerfolges aufgrund der NYHA-Klasse mit großer Effektivität bei NYHA II und wenig Effektivität bei NYHA III ist biologisch schwer verständlich. Denn wenn in einem weniger symptomatischen und entsprechend früheren Stadium der Erkrankung (NYHA II) eine Reduktion der Hospitalisierungen erreicht werden kann, im Stadium NYHA III aber nicht, könnte das höchstens

bedeuten, dass die Therapie zu spät eingesetzt wurde und die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten war, um durch das Medikament noch günstig beeinflusst werden zu können. Dann wäre es aber nicht erklärlich, warum die Therapie gleichzeitig noch in gleicher Weise wie im Stadium NYHA II in der Lage sein sollte, die kardiovaskuläre Mortalität zu reduzieren.

Zusammenfassend zeigen diese Daten daher unseres Erachtens, dass dies kein „Beleg für eine Effektmodifikation“ ist, sondern eher im Rahmen der statistischen Varianz zu deuten ist („play of chance“), und folglich keinesfalls überbewertet werden sollte.

In der Dossierbewertung des IQWiG erfolgt eine Analyse der NYHA-Gruppen I/II versus III/IV. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studien erfolgte eine Selektion von PatientInnen der NYHA-Gruppen II-IV (symptomatische Herzinsuffizienz), die NYHA-Gruppe IV war in der Studienpopulation allerdings nur mit < 1% vertreten. Etwa fünf Prozent der PatientInnen verbesserten sich in der Run-in-Phase auf das NYHA-Stadium I. Aus diesen Gründen, weil nämlich die NYHA Klassen I und IV kaum im Studienkollektiv vertreten waren, sind unseres Erachtens nur PatientInnen in den NYHA-Stadien II und III ausreichend in der PARADIGM-Studie repräsentiert, für PatientInnen im NYHA-Stadium I und PatientInnen im Stadium NYHA IV liegen keine ausreichenden Daten vor und sollten dementsprechend auch keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

In der Dossierbewertung des IQWiG wird beklagt, dass viele Ereignisse erfasst wurden, die Folgekomplikationen und Symptome der Grunderkrankung darstellen, was eine abschließende Interpretation und Bewertung der Daten und Ergebnisse erschwerte. Dazu möchten wir anmerken, dass es im klinischen Alltag und auch im Rahmen einer randomisierten Studie unmöglich ist zu differenzieren, welche unerwünschten Ereignisse oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf dem Progress der Grundkrankheit und welche auf einem Medikamenteneffekt beruhen. Deswegen halten wir auch eine Erfassung aller unerwünschten Ereignisse, unabhängig von der Zuordnung der Studienärzte zu Medikation/Progress der Grundkrankheit, für sinnvoll. In einem randomisierten kontrollierten und doppel-blinden Design weisen Unterschiede in der Häufigkeit einzelner solcher Ereignisse in den Studienarmen valide auf differente pharmakologische Effekte hin, so dass wir das in der Studie gewählte Verfahren zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für angemessen erachten.

3.6. Ausmaß des Zusatznutzen

Das IQWiG stellt aufgrund der vorgelegten Daten in seiner Dossierbewertung einen „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ fest. Für die Gesamtmortalität wurde eine relative Risikoreduktion um 16 % erreicht, das obere 95%-Konfidenzintervall des Gesamteffektes liegt bei 0,93. Für Werte unterhalb von 0,95 legt die Methodik des IQWiG [7] einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ fest.

Für die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurde eine Reduktion um den Faktor 0,79 festgestellt, das Konfidenzintervall reicht von 0,71 bis 0,89. Sofern das Konfidenzintervall für eine schwerwiegende Folge einer Erkrankung den Wert von 0,90 nicht einschließt, entspricht dies ebenfalls einem „beträchtlichen Zusatznutzen“.

Für die Gesundheits-bezogene Lebensqualität wird ein „geringer Zusatznutzen“ festgestellt.

Die vom IQWiG angeführte Differenzierung in die Subgruppen der NYHA-Klasse halten wir, wie oben angeführt, für statistisch nicht ausreichend belegt.

Das IQWiG sieht nur einen „Hinweis“ auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, aber keinen „Beleg“. Als wesentlicher Mangel ist anzumerken, dass leider nur eine Morbiditäts-/Mortalitätsstudie vorliegt. Im Methodenpapier des IQWiG [7] ist allerdings dargelegt, dass auch bei nur einer vorgelegten Studie ein „Beleg“ vorliegen kann unter 4 Bedingungen:

- a) *Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens 10 Zentren.* Diese Voraussetzung ist für die PARADIGM-HF-Studie erfüllt.
- b) *Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$).* Diese Voraussetzung ist für die PARADIGM-HF-Studie ebenfalls erfüllt.
- c) *Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.* Diese Voraussetzung ist ebenfalls erfüllt. Für unterschiedliche geographische Regionen als Teilmenge von Studienzentren liegen homogene Ergebnisse vor, der gemessene Effekt für alle fünf Regionen und sowohl den primären Endpunkt als auch die kardiovaskuläre Mortalität liegt in zehn von zehn Fällen unter 1,0, ist also zugunsten von Sacubitril/Valsartan, in mehreren Subgruppen schließt sogar das Konfidenzintervall den Wert 1,0 aus.
- d) *Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.* Es wurden der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder erste Hospitalisierung für Herzinsuffizienz) und alle vordefinierten sekundären Endpunkte (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Veränderung im Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire von baseline zu Monat 8, Zeit bis zu neu auftretendem Vorhofflimmern, Zeit bis zur Verschlechterung einer Niereninsuffizienz) berichtet. Auch diesen Punkt sehen wir nach den vorliegenden Daten als erfüllt an.

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend sehen wir daher durch die PARADIGM-HF Studie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril für PatientInnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion als gegeben an.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

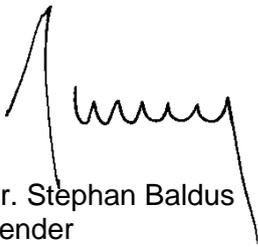
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck
Präsident der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Rolf Wachter
Federführender Autor
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für
Kardiologie



Prof. Dr. Stephan Baldus
Vorsitzender
Kommission für Klinische Kardiologie



Prof. Dr. Bernd Nowak
Vorsitzender des Ausschuss AMNOG
PG 03 - Leistungsbewertung in der
Kardiologie

4. Literatur

- [1] Christ M, Störk S, Dörr M, et al. Heart Failure Epidemiology 2000 to 2013: Insights from the Trend HF Germany Project. *Eur J Heart Fail* 2016, in press.
- [2] Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2013 (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Fachserie 12 (Reihe 6.2.1) ed. Wiesbaden, Germany: Statistisches Bundesamt; 2015. **URL:** <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus.html>
- [3] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847; **DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104**
- [4] Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure long-term registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-1184. **DOI: 10.1093/eurjhf/hft134.**
- [5] McMurray JJV, Packer M, Desai AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. **DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.**
- [6] Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomised comparison of two up-titration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016; published Epub ahead of print April 22nd, **DOI: 10.1002/ejhf.548.**
- [7] 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.**

5. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e.V. **(AWMF)**

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. **(DGK)**

Prof. Dr. Rolf Wachter (Göttingen)

Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

Deutsche Diabetes Gesellschaft **(DDG)**

Prof. Baptist Gallwitz (Tübingen)

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Hamburg)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. **(DGIM)**

Prof. Dr. Christiane Angermann (Würzburg)

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn)

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V. **(DGPR)**

PD Dr. Kurt Bestehorn (Dresden)

Prof. Dr. Axel Schlitt (Quedlinburg)