



## (20415) ENTRESTO, Novartis Pharma Schweiz AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. November 2020

#### 1 Zulassung Swissmedic

(20415) ENTRESTO wurde von Swissmedic per 17. September 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Entresto ist indiziert zur Reduktion des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV, LVEF  $\leq$ 40%). Entresto wird in geeigneter Kombination mit anderen Therapien für Herzinsuffizienz (z.B. Betablocker, Diuretika und Mineralkortikoidantagonisten) anstelle eines ACE-Hemmers oder eines ARBs verabreicht (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

*„Entresto enthält einen Salzkomplex, bestehend aus Sacubitril und Valsartan. LBQ657 ist der aktive Metabolit von Sacubitril und hemmt Nephilysin (neutrale Endopeptidase, NEP). Valsartan blockiert den Angiotensin-II-Typ-1 (AT1) Rezeptor. Die Kombination dieser beiden Hemmer wird als Angiotensin-Rezeptor-Nephilysin-Hemmer (ARNI) bezeichnet.“* (Quelle: Fachinformation)

Somit wird bei einer Behandlung mit ENTRESTO das RAAS-System (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) gehemmt und das NP-System (Natriuretische-Peptid-System) stimuliert.

##### Studienlage

**PARADIGM-HF** In dieser Studie wurde ENTRESTO (Sacubitril Valsartan) bei 8442 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) und einer systolischen Dysfunktion (linksventrikuläre Auswurfraction  $\leq$ 40%) mit Enalapril verglichen. Die Patienten waren während mindestens 4 Wochen vor dem Screening mit einer stabilen Dosis eines Betablockers und einem ACE-Inhibitor (ACEI) oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) behandelt (mit einer Dosis von mindestens 10 mg Enalapril oder äquivalent). Co-Medikationen während der Studie waren Betablocker (>90%), Diuretika (ca. 80%) und/oder Mineralokortikoidantagonisten (ca. 50%).

**TITRATION** Dosis titration von ENTRESTO bei ARB (Valsartan) oder ACEI (Enalapril) vorbehandelten Patienten mit den Dosisstufen 50 mg, 100 mg und 200 mg.

**PIONEER-HF** Vergleich der Wirkung von ENTRESTO und von Enalapril bei hospitalisierten Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Auswurfraction von  $\leq$ 40% und einem Serumspiegel an N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) von  $\geq$ 1600pg/mL oder einem Serumspiegel an brain natriuretic peptide (BNP) von  $\geq$ 400 pg/mL. Die Patienten wurden vor der Therapie hämodynamisch stabilisiert.

459 Patienten (52.1%) waren vorgängig nicht in Therapie mit einem ACEI oder einem ARB. Die exploratorische Analyse der Hospitalisierungsrate und der kardiovaskulären Todesfälle in den beiden Studienarmen ergab einen Vorteil für ENTRESTO.

**TRANSITION** In dieser Studie (NCT02661217) wurde bei ACEI- oder ARB-vorbehandelten oder ACEI/ARB-naiven Patienten (NYHA Klasse II-IV und linksventrikuläre Auswurfraction  $\leq 40\%$  bei Screening-Visite) untersucht, ob es einen Unterschied gab im Anteil an Patienten, der 10 Wochen nach Randomisierung die Zieldosis von zweimal täglich 200 mg ENTRESTO erreichte, wenn die Therapieeinleitung vor oder nach der Entlassung aus der Klinik erfolgte. Der Anteil der Patienten, welcher die primären und sekundären Endpunkte erreichte, war in den beiden Gruppen vergleichbar.

**PARAGON-HF** In dieser Studie (NCT01920711) wurde ENTRESTO (n=2419) in einer Dosis von 2mal täglich 97/103 mg mit Valsartan (n = 2403) 2mal täglich 160 mg verglichen bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction von  $\geq 45\%$  über eine Behandlungsdauer von bis zu 57 Monaten. Im kombinierten primären Endpunkt (Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Todesfälle) ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil für ENTRESTO (rate ratio 0.87; 95% KI 0.75,1.01; p=0.058). Der Schlussbericht der Studie war bis spätestens zum 1. Quartal 2020 an Swissmedic einzureichen. Publikation der Daten: Solomon SD et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New Engl J Med 2019 Oct 24;381(17):1609-1620.

**PERSPECTIVE** In dieser Studie (NCT02884206, B2320) wird die Sicherheit von Entresto im Vergleich zu Valsartan bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener Auswurfraction während einer Behandlungsdauer von 3 Jahren untersucht. Sicherheitsdaten werden zur potentiellen Förderung von  $\beta$ -Amyloid Ablagerung im Gehirn durch Sacubitril und ein möglicherweise damit verbundener Einfluss auf kognitive Fähigkeiten (Denkvermögen, Gedächtnis) der Patienten erfasst. Die präspezifizierten primären und sekundären Endpunkte betreffen ausschliesslich Endpunkte zu kognitiven Fähigkeiten. Die Studie ist am Laufen. Erste Daten werden im Verlauf des Jahres 2022 erwartet. Die Einreichung der Daten aus dieser Studie stellt eine Auflage von Swissmedic dar.

Die Zulassungsinhaberin hat die Studien PARADIGM-HF, TITRATION, TRANSITION und PIONEER-HF eingereicht. Die Studien PARADIGM-HF und TITRATION lagen bereits bei der letzten Aufnahme in die SL vor. Auf die Studie TRANSITION wird vorliegend nicht eingegangen, da diese Studie zum Ziel hatte, Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt des Behandlungsbeginns festzustellen (während oder im Anschluss an eine Hospitalisierung) und da das BAG in Bezug auf dieses Kriterium keinen Bezug zur vorliegenden Indikation sieht. Auch die Studien PIONEER-HF und PARAGON-HF enthalten für die Beurteilung der Wirksamkeit von ENTRESTO in der vorliegenden Indikation keine Daten von Interesse. Aus der Studie PERSPECTIVE, aus der noch keine Daten vorliegen, werden Sicherheitsdaten hervorgehen.

### **Studie 1 – McMurray et al. Angiotensin–Nepirylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure N Engl J Med 2014;371:993-1004 (PARADIGM-HF / NCT01035255)**

Design: Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie mit 8442 Patienten

Die Studie bestand aus vier Teilen:

- 1) Screening
- 2) Einfach verblindete Enalapril-Run-in-Periode
- 3) Einfach verblindete Entresto-Run-in-Periode
- 4) Randomisierte doppelblinde Behandlungsperiode

Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Funktionsklasse II-IV und mit einem LVEF $\leq 40\%$  wurden in die Studie eingeschlossen. Dabei wiesen 70% der Patienten eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II, gefolgt von 23.1% der NYHA-Klasse III resp. 24.9% der NYHA Klasse IV auf. Die mediane Dosis von Entresto und Enalapril betrug 375mg resp. 18.9mg.

Intervention: Entresto: 2x 200 mg/d oder Enalapril: 2x 10 mg/d

Primärer Endpunkt: Kombiniertes Endpunkt, zusammengesetzt aus kardiovaskulär (KV) bedingtem Tod oder erster Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz (HF) im Zeitraum von 51 Monaten. Der primäre Endpunkt wurde von 914 (21.8%) Patienten in der Entresto-Gruppe erreicht, verglichen mit 1'117 (26.5%) Patienten in der Enalapril-Gruppe ( $p < 0.001$ ).

Sekundäre Endpunkte:

- Senkung der Gesamtmortalität: In der Entresto-Gruppe kam es zu 711 Todesfällen (17%) und in der Enalapril-Gruppe zu 835 Todesfällen (19.8%) ( $p < 0.001$ ).
- Verbesserung des zusammengefassten klinischen Werts (KCCQ) in Bezug auf Herzinsuffizienz-Symptome und körperliche Einschränkungen nach acht Monaten: Der Unterschied des zusammengefassten klinischen Wertes zwischen den Gruppen lag bei 1.64 (Entresto: Reduktion um 2.99 Punkte, Enalapril; Reduktion um 4.63 Punkte) ( $p < 0.001$ ).
- Verzögerung der Zeit bis zu neuem Eintreten von Vorhofflimmern: 84 Patienten in der Entresto-Gruppe und 83 Patienten in der Enalapril-Gruppe entwickelten Vorhofflimmern ( $p = 0.84$ ).
- Verzögerung der Zeit bis zum erstmaligen Eintreten einer Nierenfunktionsstörung, entweder einem 50%igen Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Verhältnis zur Baseline; oder einem Abfall der eGFR  $> 30$  ml/Min/1.73 m<sup>2</sup> im Verhältnis zur Baseline auf einen Wert unter 60 ml/Min/1.73 m<sup>2</sup> oder einer Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz: In der Entresto-Gruppe kam es bei 94 Patienten und in der Enalapril-Gruppe bei 108 Patienten zu einem gemäss Prüfplan definierten Rückgang der Nierenfunktion ( $p = 0.28$ ). Bei acht Patienten in der Entresto-Gruppe und 16 Patienten in der Enalapril-Gruppe schritt diese bis zu einer Nierenerkrankung im Endstadium fort ( $p = 0.11$ ).

Zusammenfassung: Die PARADIGM-HF-Studie wurde vorzeitig beendet, da die primären Endpunkte frühzeitig erreicht wurden. Entresto war superior zu Enalapril in der Reduktion des Risikos eines kardiovaskulären Todes und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Statistisch nicht signifikant war der Unterschied zwischen der ENTRESTO- und Enalapril-Gruppe bei den sekundären Endpunkten „Zeit bis zum erneuten Eintreten von Vorhofflimmern“ und „Zeit bis zu den ersten Anzeichen einer sich verschlechternden Nierenfunktion“.

**Studie 2 – Senni et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. Eur J Heart Fail. 2016 Sep;18(9):1193-202 (TITRATION, NCT01922089)**

Design: Bei der TITRATION-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Entresto. Es wurden drei- bzw. sechswöchige Auftitrationsschemata bis zur Zieldosis von zweimal täglich 200 mg beurteilt.

Die Studie bestand aus den zwei Hauptabschnitten:

- Offene run-in Periode mit Entresto von 5 Tagen
- Doppelblinder, randomisierter Teil von etwa elf Wochen

Personen, die die run-in Periode erfolgreich absolvierten, wurden in einem der folgenden Behandlungsarme zugewiesen:

- Konservative Auftitration: Entresto wurde über sechs Wochen (einschliesslich der einwöchigen run-in Periode) von 2x täglich 50 mg auf 2x täglich 200 mg auftitriert;
- Komprimierte Auftitration: Entresto wurde über drei Wochen (einschliesslich der einwöchigen run-in Periode) von 2x täglich 50 mg auf 2x täglich 200 mg auftitriert.

Intervention: 2x 50 mg bis 2x 200 mg Entresto

Primärer Endpunkt: Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Einleitung und Auftitration von Entresto bei Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Pumpfunktion:

In der Gesamtpopulation zeigten die komprimierten (dreiwöchige Auftitration) und die konservativen (sechswöchige Auftitration) Entresto-Behandlungsregime eine vergleichbare Inzidenz für Hypotonie (9.7% gegenüber 8.4%) und Nierenfunktionsstörung (7.3% gegenüber 7.6%), wobei es bei Patienten, die im komprimierten Schema auftitriert wurden, im Vergleich zum konservativen Schema häufiger zu einer Hyperkaliämie kam (7.7% gegenüber 4.4%).

Sekundärer Endpunkt: Beurteilung des Patientenanteils mit Behandlungserfolg (beider Behandlungsgruppen):

- Insgesamt erreichten 70.3% der Patienten die Entresto-Zieldosis von 2x täglich 200 mg und behielten diese ohne weitere Dosisanpassung oder -unterbrechung über die zwölfwöchige Studiendauer aufrecht, unabhängig von der RAAS-Exposition bei Baseline.

- Während des randomisierten Zeitraums konnten mehr Patienten im niedrigen RAAS-Stratum die Entresto-Dosis von 2x täglich 200 mg erreichen, wenn sie über sechs Wochen auftitriert wurden (84.9%). Dies im Vergleich zu Patienten, die über drei Wochen auftitriert wurden (73.6%). Dieser Unterschied basierte hauptsächlich auf dem selteneren Auftreten von Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenfunktionsstörung. Wenn Patienten, die eine tägliche Gesamtdosis Enalapril von 10 mg oder ein Äquivalent einnahmen, aus dem niedrigen RAAS-Stratum ausgeschlossen wurden, war die Rate des Behandlungserfolgs ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass die Unterschiede hauptsächlich auf die Patienten zurückzuführen sind, die weniger als 10 mg Enalapril täglich einnahmen.
- Ein ähnlicher Anteil der Patienten im hohen RAAS-Stratum konnte die Entresto-Dosis von 2x täglich 200 mg erreichen und beibehalten, unabhängig vom Auftitrationsschemata (82.6% bei drei Wochen gegenüber 83.8% bei sechs Wochen).

**Zusammenfassung:** Bei der TITRATION-Studie handelt sich um eine Phase II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Einleitung der Therapie mit Entresto bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Entresto verträglich ist und dass die Mehrheit aller Patienten die Zieldosis von 2x täglich 200 mg über 12 Wochen erreicht haben.

### Sicherheit / Verträglichkeit

*„Die Sicherheit von Entresto bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde in der pivotalen Phase-3-Studie PARADIGM-HF beurteilt, bei der zweimal täglich mit Entresto 200 mg (n=4'203) oder Enalapril 10 mg (n=4'229) behandelte Patienten verglichen wurden. Die Patienten, die Entresto erhielten, wurden über bis zu 4,3 Jahre mit einer medianen Expositionsdauer von 24 Monaten behandelt; 3271 Patienten wurden länger als ein Jahr behandelt.*

*Zu einem Absetzen der Therapie aufgrund einer unerwünschten Wirkung während der Doppelblindphase der Studie PARADIGM-HF kam es bei 450 Patienten unter Entresto (10,71%) und bei 516 Patienten unter Enalapril (12,20%). Die am häufigsten mit einer Dosisanpassung oder einer Behandlungsunterbrechung im Zusammenhang stehenden Ereignisse waren Hypotonie, Hyperkaliämie und eingeschränkte Nierenfunktion.*

*Die Gesamtinzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) von Entresto bei Patienten mit Herzinsuffizienz war mit derjenigen von Enalapril vergleichbar. Das Muster der UAW steht im Einklang mit den pharmakologischen Eigenschaften von Entresto und den Grunderkrankungen der Patienten.“*

(Quelle: Fachinformation)

Aufgrund des Wirkstoffes Sacubitril bestehen bei einer Therapie mit ENTRESTO die Bedenken, dass Ablagerungen von Amyloid-β im Gehirn gefördert werden könnten und dass dies mit einer unerwünschten Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten einhergeht. Sacubitril ist ein Prodrug, welches zum Nephilysin-Inhibitor metabolisiert wird. Nephilysin ist ein wichtiges Enzym für die Degradation der β-Amyloide. In Tierstudien wurden bei einer Hemmung von Nephilysin erhöhte Amyloid-Konzentrationen im Gehirn nachgewiesen. In Menschen konnte bis jetzt keine Erhöhung von Amyloid-β Ablagerungen im Gehirn festgestellt werden. In der Studie PARADIGM-HF erwies sich die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit Demenz als niedrig und vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (0.3% in der Gruppe mit ENTRESTO und 0.4% in jener mit Enalapril). In der Studie PERSPECTIVE werden Sicherheitsdaten zu potentiellen Amyloid-β Ablagerungen über eine Behandlungsdauer von 3 Jahren erfasst. Die Daten aus dieser Studie werden im Jahr 2022 erwartet.

### Medizinische Leitlinien

Die Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) aus dem Jahr 2016 empfiehlt den Einsatz bei Patienten, die trotz der Standardtherapie mit einem ACE-Inhibitor, einem Betablocker und einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist symptomatisch sind wie folgt:

Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction	Class of Recommendation	Level of Evidence
An ACE-Ic is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE-Ic, for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-Ic and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction	Class of Recommendation	Level of Evidence
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA.	I	B

(Quelle: Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200)

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Vergleiche von ENTRESTO mit Enalapril liegen mit den Studien PARADIGM-HF, TITRATION und PIONEER-HF vor, Vergleiche von ENTRESTO mit Valsartan mit den Studien PARAGON-HF und PERSPECTIVE.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

ENTRESTO hat in der Studie PARADIGM-HF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) und einer systolischen Dysfunktion mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von  $\leq 40\%$  einen Vorteil gegenüber Enalapril gezeigt. Im kombinierten primären Endpunkt, der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz und dem Anteil an kardiovaskulären Todesfällen, erreichten die Ereignisse im Enalapril-Studienarm einen Anteil von 26.5% (1'117/4'212) während sie im ENTRESTO-Studienarm mit 21.8% (914/4'187) statistisch signifikant tiefer ausfielen ( $p < 0.001$ ). Die Gesamtinzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von ENTRESTO bei Patienten mit Herzinsuffizienz war mit derjenigen von Enalapril vergleichbar. Sicherheitsbedenken bestehen bei ENTRESTO nach wie vor in Bezug auf einen möglichen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten der Patienten. Diese Sicherheitsbedenken werden mit der laufenden Studie PERSPECTIVE adressiert.

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie beurteilte in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2016 den Einsatz von ENTRESTO in der Therapielinie nach einem ACE-Hemmer mit der gleichen Empfehlungsklasse wie das Hinzufügen eines Diuretikums zum Therapieschema. Sie haben den beiden Behandlungsstrategien dieselbe Evidenz zugeschrieben.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Dosierungsanweisungen in der Fachinformation lauten wie folgt:

*„Die empfohlene Initialdosis von Entresto beträgt 100 mg zweimal täglich. Eine Initialdosis von 50 mg zweimal täglich wird bei Patienten empfohlen, die derzeit nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker behandelt werden und sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bislang mit einer niedrigen Dosis dieser Wirkstoffe behandelt wurden.*

*Die Dosis von Entresto sollte alle 2-4 Wochen je nach Verträglichkeit durch den Patienten auf eine Zieldosis von täglich 2x 200 mg verdoppelt werden.*

*Die angestrebte Erhaltungsdosis von Entresto ist 200mg 2x täglich.“*

Folgende Dosierungsstärken und Packungsgrössen mit Filmtabletten ohne Bruchrille werden angeboten:

50 mg Packungen zu 28 und 56 Filmtabletten (Packungen zur Auftitrierung zur Zieldosis)

100 mg Packungen zu 56 und 168 Filmtabletten (Monats- und Dreimonatspackung)

200 mg Packungen zu 56 und 168 Tabletten (Monats- und Dreimonatspackung)

Da die Frage besteht, ob die Packungen zu 50 mg tatsächlich zum Auftitrieren der Zieldosis eingesetzt werden oder ob diese dauerhaft eingesetzt werden, hat das BAG bei der Wiederaufnahme von ENTRESTO in die SL per 1. November 2017 die Auflage verfügt, dass beim vorliegenden Gesuch um Neuaufnahme die Umsatzzahlen aller Packungen seit der Aufnahme per 1. November 2017 einzureichen sind:

		Gross Value Sales (CHF)		
Product	Packung	Y 2017 (Nov, Dec)	Y 2018	Y 2019
Entresto	ENTRESTO 100mg, 168Stk	339'914	2'382'778	3'465'762
Entresto	ENTRESTO 100mg, 56Stk	224'788	1'620'660	2'085'595
Entresto	ENTRESTO 200mg, 168Stk	294'869	2'236'766	3'429'480
Entresto	ENTRESTO 200mg, 56Stk	99'388	704'906	947'928
Entresto	ENTRESTO 50mg, 28Stk	313'095	1'795'920	992'660
Entresto	ENTRESTO 50mg, 56Stk	0	550'781	2'822'482
<b>Grand Total</b>	<b>Grand Total</b>	<b>1'272'054</b>	<b>9'291'811</b>	<b>13'743'907</b>

Die Einführung und die Aufnahme der Packung 50 mg 56 Stück (Monatspackung) in die SL bezweckte, die Dauerverschreibung der Packung 50 mg 28 Stück zu reduzieren. Die Packung 50 mg 56 Stück wurde per 1. Juli 2018 in die SL aufgenommen. Der Anteil des Umsatzes der Packung 50 mg 28 Stück hat wie erwartet abgenommen.

### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

#### EMA

Die EMA hat ENTRESTO mit folgender Indikation zugelassen:

*„Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.“*

#### FDA

Bei der Zulassung von ENTRESTO durch die FDA im Juli 2015 lautete das Label wie folgt:

*„ENTRESTO is a combination of sacubitril, a neprilysin inhibitor, and valsartan, an angiotensin II receptor blocker, indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with chronic heart failure (NYHA Class II-IV) and reduced ejection fraction. (1.1) ENTRESTO is usually administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other ARB. (1.1)“*

Im Oktober 2019 wurde das Label durch eine Kinderindikation ergänzt:

*„ENTRESTO is a combination of sacubitril, a neprilysin inhibitor, and valsartan, an angiotensin II receptor blocker indicated:*

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with chronic heart failure (NYHA Class II-IV) and reduced ejection fraction. (1.1)  
ENTRESTO is usually administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other ARB. (1.1)*
- for the treatment of symptomatic heart failure with systemic left ventricular systolic dysfunction in pediatric patients aged one year and older. ENTRESTO reduces NT-proBNP and is expected to improve cardiovascular outcomes. (1.2)“*

### Beurteilung ausländischer Institute

#### IQWiG/G-BA (16. Juni 2016)

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) gemäß Fachinformation:

Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

- bei erwachsenen Patienten ohne Diabetes mellitus liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril von Sacubitril/Valsartan (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) vor.*
- bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril von Sacubitril/Valsartan (jeweils in Kombination mit einem Betablocker) vor.*

HAS (21. Dezember 2017)

*„Le service médical rendu par ENTRESTO (valsartan/sacubitril) est important chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG = 35%, préalablement traités par IEC ou sartans et nécessitant une modification de traitement.”*

*„Compte tenu des résultats de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus, ENTRESTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG = 35%, préalablement traités par IEC ou sartans et nécessitant une modification de traitement.”*

NICE (27. April 2016)

1.1 Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people:

- with New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and
- with a left ventricular ejection fraction of 35% or less and
- who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor-blockers (ARBs).

1.2 Treatment with sacubitril valsartan should be started by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be performed by the most appropriate team member as defined in NICE's guideline on chronic heart failure in adults: diagnosis and management.

1.3 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with sacubitril valsartan was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

### **Medizinischer Bedarf**

Herzinsuffizienz ist eine progressiv verlaufende Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität. 50% aller Patienten sterben innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose. Für mit ACE-Inhibitor respektive einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker austherapierten Patienten mit NYHA II-IV und einer LVEF  $\leq 35\%$  besteht hoher Bedarf für weitere Therapien.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG stellt fest, dass mit der Aufnahme der Packung 50 mg zu 56 Stück der Umsatz der Packung 50 mg zu 28 Stück anteilmässig zurückgegangen ist. Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Packungsgrössen als erfüllt.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„In geeigneter Kombination mit anderen Therapien für Herzinsuffizienz (z.B. Betablocker, Diuretika und Mineralkortikoidantagonisten) für die Behandlung erwachsener Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II, III oder IV, deren linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) vor Behandlung mit Entresto  $\leq 40\%$  beträgt und welche mit einer stabilen Dosis eines Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmers oder Angiotensin Rezeptor-Blockers (ARBs) vorbehandelt worden sind.”*
- mit folgenden Auflagen:  
Vor Ablauf der Frist ist ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch einzureichen, so dass das BAG vor dem Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels neu beurteilen kann. Mit dem Neuaufnahmegesuch sind zwingend die Sicherheitsdaten aus der PERSPECTIVE-Studie und ein aktueller APV vorzulegen. Ohne Einreichung dieses Gesuchs wird (20415) ENTRESTO per 1. November 2023 nicht mehr in der SL aufgeführt sein.  
(20415) ENTRESTO muss per 1. November 2020 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

- ohne Berücksichtigung eines TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 6. Oktober 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro; Fr. 1.23/GBP; Fr. 0.1447/DKK; Fr. 0.1014/SEK liegt vor. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten, 50 mg, 28 Stk	Fr. 61.95
Filmtabletten, 50 mg, 56 Stk	Fr. 124.00
Filmtabletten, 100 mg, 56 Stk	Fr. 123.98
Filmtabletten, 100 mg, 168 Stk	Fr. 373.20
Filmtabletten, 200 mg, 56 Stk	Fr. 123.98
Filmtabletten, 200 mg, 168 Stk	Fr. 373.20

- unter Berücksichtigung einer linearen Preisbildung bezüglich der FAP der verschiedenen Packungen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 50 mg, 28 Stk	Fr. 61.95	Fr. 87.50
Filmtabletten, 50 mg, 56 Stk	Fr. 123.90	Fr. 158.65
Filmtabletten, 100 mg, 56 Stk	Fr. 123.90	Fr. 158.65
Filmtabletten, 100 mg, 168 Stk	Fr. 371.70	Fr. 443.10
Filmtabletten, 200 mg, 56 Stk	Fr. 123.90	Fr. 158.65
Filmtabletten, 200 mg, 168 Stk	Fr. 371.70	Fr. 443.10

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2023**