



(20415) ENTRESTO, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. November 2017

1 Zulassung Swissmedic

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“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

(PARADIGM-HF) – McMurray et al. N ENGL J MED 2014 371; 11: 993-1004

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: Hinauszögerung bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes, zusammengesetzt aus:

- Kardiovaskuläre Todesfälle oder
- der ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz:

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 m² im Verhältnis zur Baseline auf einen Wert unter 60 ml/Min/1.73 m² 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 Todesrisikos 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

(TITRATION) – Senni et al. Eur J Heart Fail. 2016 Sep;18(9):1193-202

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. sechs-wöchige Auftitrationsschemata bis zur Entresto-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 zwölf-wöchige 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 Auftrationschemata (82.6% bei drei Wochen gegenüber 83.8% bei sechs Wochen).

Zusammenfassung: Bei der TITRATION-Studie handelt es sich um eine Phase II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Einleitung der Therapie mit Entresto bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Dabei konnte gezeigt werden, dass Entresto verträglich ist und dass die Mehrheit aller Patienten die Zieldosis von 2x täglich 200 mg über 12 Wochen erreichen konnten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse gemäss den Studien: Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren Hypotonie, Herzversagen, Hyperkalämie und Nierenversagen. Entresto war häufiger assoziiert mit Hypotonie als Enalapril. Andere Hypotonie verbundene unerwünschte Ereignisse wie Synkope, Schwindel sowie Ohnmachtsanfälle traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf wie unter Enalapril. Angioödeme war mit einer leicht höheren Häufigkeit unter Entresto assoziiert als unter Enalapril. Husten und Hyperkalämie waren mit einer tieferen Häufigkeit unter Entresto assoziiert als unter Enalapril. Sacubitril ist ein Prodrug, welches zum Neprilysin-Inhibitor metabolisiert wird. Neprilysin ist ein wichtiges Enzym für die Degradation der β -Amyloide. Tierstudien zeigten, dass die Hemmung von Neprilysin Amyloid-Levels im Gehirn erhöhen.

Die Zulassungsinhaberin hatte im Rahmen der Erstaufnahme dazu Stellung genommen und mitgeteilt, dass keine klare Korrelation zwischen A β -Akkumulation und der

Entwicklung einer Demenz hergestellt werden kann. Aufgrund der damals noch nicht vorliegenden Daten zu Entresto konnten die Sicherheitsbedenken bezüglich Demenz nicht ausgeschlossen werden.

Um theoretische Bedenken über die Auswirkungen von Entresto auf die kognitiven Funktionen zu untersuchen, wurden inzwischen die Demenz-assoziierten unerwünschten Ereignisse in der PARADIGM-HF Zulassungsstudie ausgewertet (Cannon et al. 2016). Die Studie von Cannon et al. ist eine systematische Analyse der Zulassungsstudie PARADIGM-HF, welche zum Schluss kam, dass die Inzidenz von UAWs in Bezug auf Demenz in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war: SMQ_{narrow} 0.29% Sacubitril/ Valsartan vs. 0.36% Enalapril (HR 0.73; 95% KI 0.33-1.59) resp. SMQ_{broad} 2.48% vs. 2.30% (HR 1.01; 95% KI 0.75-1.37). Das BAG hat in der damaligen Verfügung dazu Stellung genommen und festgehalten, dass die Alzheimer Krankheit eine komplexe und multifaktorielle Erkrankung sei, die langsam fortschreitet, und dass durch das relative kurze mediane follow-up von 27 Monaten in der PARADIGM-HF die Aussagen der Cannon et al. Studie zu relativieren seien.

Im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs reicht die Zulassungsinhaberin zwei weitere Studien ein, welche die unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit Demenz untersuchten. Die Studie von Schoenfeld et al. 2017 ist eine in Cynomolgus-Affen durchgeführte 2-wöchige resp. 39-wöchige non-clinical Studie, in welcher die Amyloid-beta (A β) Clearance aus der zerebrospinalen Flüssigkeit (ZSF), die A β Konzentration in der zerebrospinalen Flüssigkeit, im Hirn und im Plasma wie auch A β Ablagerungen im Hirn gemessen wurden. Dabei kam es zwar zu einem Anstieg der A β -Formen in der ZSF, jedoch konnte kein Anstieg der Amyloid-beta im Gehirn beobachtet werden.

Die in gesunden Probanden durchgeführte placebo-kontrollierte während 2 Wochen dauernde Studie von Langenickel et al. 2016 zeigte, dass die Verabreichung von 400 mg ENTRESTO einmal täglich über zwei Wochen zu keinen Veränderungen der Konzentration von A β 1-40 und 1-42 in der ZSF führte, jedoch mit einem Anstieg von A β 1-38 im Vergleich zu Placebo einher ging. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

Die in der Verfügung vom 16. Oktober 2015 umschriebene Auflage wurde mit dem Einreichen der Studien von Schoenfeld et al. und Langenickel et al. teilweise erfüllt, zumal es sich um Studien zur Sicherheit von Entresto in Bezug zu A β handelt. Es fehlen jedoch weiterhin Langzeitstudien in mit Entresto behandelten Patienten, welche die potenzielle Wirkung auf die kognitive Funktion und die A β -Ablagerungen im Gehirn untersuchen. Eine solche Studie (PERSPECTIVE) wird zurzeit durchgeführt und Resultate sind ab 2021 zu erwarten. Um die Sicherheit von Entresto abschliessend beurteilen zu können, erwartet das BAG Daten aus der PERSPECTIVE Studie.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Initialdosis von Entresto beträgt 100mg 2x täglich. Eine Initialdosis von 50mg 2x 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 200mg verdoppelt werden.

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

Für Entresto sind folgende Dosierungsstärken und Packungsgrössen vorhanden:

- 50mg (à 28 Tabletten, Zwei-Wochen-Packungen zur Auftitrierung zur Zieldosis)
- 100mg (à 56 + 168 Tabletten, Monats- und Dreimonatspackung)
- 200mg (à 56 + 168 Tabletten, Monats- und Dreimonatspackung)

Der Anteil der Kleinpackung am Gesamtumsatz beträgt in etwa 27%. Dieser Umsatzanteil für eine Packung, die nur zu Beginn einer Dauertherapie eingesetzt wird, ist sehr hoch und die Ausführungen der Zulassungsinhaberin erklären nur teilweise, weshalb diese Packung beinahe ein Drittel des Gesamtumsatzes ausmacht. Die dem BAG vorliegenden Daten zeigen, dass die Packung à 50mg für zwei Drittel der Patienten dauerhaft verschrieben bzw. abgegeben wird. Obwohl die Tagestherapiekosten für alle Entresto Packungen gleich hoch sind, ist unter dem Aspekt der Dauerverschreibung der Starterpackung von 50mg, 28 Stk der Preis dieser Packung im Setting eines Flat Pricings nicht wirtschaftlich und die dauerhafte Verschreibung unzweckmässig (Vertriebsanteil).

Die Zulassungsinhaberin hat sich mit der Einführung einer neuen Packungsgrösse für die 50mg Dosierung einverstanden erklärt und erachtet eine 1-Monatspackung (56 Filtabletten) am sinnvollsten, da dies dem Marktbedürfnis entspricht. In diesem Zusammenhang sieht sich das BAG veranlasst die Befristung von Entresto mit einer entsprechenden Auflage (vgl. unten) aufrechtzuerhalten, um den Einsatz der verschiedenen Packungsgrössen und Dosierungsstärken erneut zu überprüfen.

Medizinischer Bedarf

Bei Entresto handelt sich um ein Kombinationspräparat der Wirkstoffe Valsartan (BWS) und Sacubitril (NAS). Entresto ist ein Arzneimittel mit neuem pharmakologischem Ansatz (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, ARNI). Dies bewirkt nicht nur eine Hemmung des RAAS-System (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), sondern stimuliert gleichzeitig das NP-System (Natriuretische-Peptid-System).

Die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft ESC (European Society of Cardiology) empfiehlt den Einsatz bei Patienten, die trotz der Standardtherapie mit einem ACE-Inhibitor, einem Betablocker und einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten symptomatisch sind. Die Patienten müssen allerdings die Einschlusskriterien der PARADIGM-HF-Studie erfüllen.

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 resp. einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker austherapierten Patienten mit NYHA II-IV und einer LVEF ≤ 35% besteht hoher Bedarf für weitere Therapien.

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 Mineralokortikoidantagonisten) für die Behandlung erwachsener Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II, III oder IV, deren Ejektionsfraktion der linken Herzkammer (LVEF) vor Behandlung mit Entresto ≤ 40% beträgt und welche mit einer stabilen Dosis eines ACE-Hemmers oder ARBs vorbehandelt worden sind“.

- ohne TQV, da das Kombinationsarzneimittel Entresto nach ACE-Inhibitoren resp. Angiotensin-Rezeptorantagonisten eingesetzt wird.
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 01. Juli 2017, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1452/DKK und Fr. 0.1124/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

Entresto	APV (FAP)
Filmtabletten 50 mg, 28 Stk	Fr. 69.54
Filmtabletten 100 mg, 56 Stk	Fr. 139.08
Filmtabletten 100 mg, 168 Stk	Fr. 418.50
Filmtabletten 200 mg, 56 Stk	Fr. 139.08
Filmtabletten 200 mg, 168 Stk	Fr. 418.50

- zu Preisen von

	FAP	PP
Entresto Filmtabletten 50 mg, 28 Stk	Fr. 69.54	Fr. 96.25
Entresto Filmtabletten 100 mg, 56 Stk	Fr. 139.08	Fr. 176.05
Entresto Filmtabletten 100 mg, 168 Stk	Fr. 417.24	Fr. 495.40
Entresto Filmtabletten 200 mg, 56 Stk	Fr. 139.08	Fr. 176.05
Entresto Filmtabletten 200 mg, 168 Stk	Fr. 417.24	Fr. 495.40

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2020