



## **(20415) Entresto, Novartis Pharma Schweiz AG**

**Bis zum 31.10.2017 befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1.11.2015**

### **1 Zulassung Swissmedic**

Entresto wurde von Swissmedic per 17.09.2015 mit folgender Indikation zugelassen:

*„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 (McMurray J et al.: Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, N ENGL J MED 2014 371; 11: 993-1004)**

Bei PARADIGM-HF handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie mit 8'442 Patienten, dabei wurde 2x 200 mg/d Entresto oder 2x 10 mg/d Enalapril gegeben. Die 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 sowie in der Reduktion der Gesamtmortalität. 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 (Clinical Overview)**

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.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **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.

Husten und Hyperkalämie waren mit einer niedrigeren Häufigkeit unter Entresto assoziiert als unter Enalapril.

Unerwünschte Ereignisse (häufig bis sehr häufig) gemäss der Arzneimittelfachinformation von Entresto: Hyperkalämie, Hypotonie und eingeschränkte Nierenfunktion (sehr häufig), Hypokalämie, Schwindel, Kopfschmerz, Vertigo, Husten, Durchfall, Übelkeit, Angioödeme, Nierenversagen (Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen), Ermüdung und Asthenie (häufig).

$\beta$ -Amyloid: Sacubitril ist ein Prodrug, welches zum Neprilysin-Inhibitor metabolisiert wird. Neprilysin ist ein Enzym für die Degradation des  $\beta$ -Amyloids.

Eine Korrelation zwischen der Amyloid  $\beta$ -Akkumulation und der Entwicklung einer Demenz scheint derzeit nicht gegeben. Aufgrund der vorliegenden Daten zu Entresto können keine Sicherheitsbedenken bezüglich Demenz gemacht werden. Es ist eine globale Langzeitstudie geplant, um herauszufinden, ob die Hemmung von Neprilysin im Rahmen der Entresto-Therapie zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion führt.

### **Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung**

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

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

Für Entresto sind die folgenden Dosierungsstärken und Packungsgrössen vorgesehen:

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

### **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). Es besteht ein Bedarf an neuen Therapien, wegen der hohen Mortalität und den Hospitalisationsraten.

### **Beurteilung von Behörden**

Die FDA und Swissmedic haben das Gesuch von Entresto als fast-track zugelassen. Bei EMA steht die Zulassung noch bevor (CHMP opinion vorhanden).

MHRA verlieh Entresto den PIM-Status (Promising Innovative Medicine) und Frankreich hat für das Arzneimittel eine temporäre Zulassungsbewilligung erteilt (RTU).

Health Technology Assessment (HTA)-Berichte fehlen noch.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

*„Anstelle eines ACE-Hemmers oder eines ARBs zur Reduktion des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse 11-IV, LVEFs; 40%) in geeigneter Kombination mit anderen Therapien für Herzinsuffizienz (Betablocker, Diuretika oder Mineralkortikoidantagonisten).“*

- Für den therapeutischen Quervergleich (TQV) kann Enalapril (Reniten mite) herangezogen werden. Der TQV ist jedoch aufgrund des Patentablaufs von Enalapril wenig aussagekräftig.
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
28 Filmtabletten, 50 mg	Fr. 92.40	Fr. 122.50
56 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 184.80	Fr. 228.55
168 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 554.40	Fr. 652.85
56 Filmtabletten, 200 mg	Fr. 184.80	Fr. 228.55
168 Filmtabletten, 200 mg	Fr. 554.40	Fr. 652.85

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31.10.2017**