



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023010543

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

K.G. Watson

Datum 28 april 2023
Betreft GVS advies sacubitril/valsartan (Entresto®)

Onze referentie
2023010543

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 27 september 2022 (kenmerk CIBG-22-04456) verzocht u Zorginstituut Nederland om te beoordelen of de bijlage 2 voorwaarde van het combinatiepreparaat sacubitril/valsartan (Entresto®) voor patiënten met symptomatisch (NYHA II–IV) chronisch hartfalen kan worden uitgebreid. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijgevoegde rapporten.

Achtergrond

Sacubitril/valsartan (Entresto®) is een combinatie van een neprilysineremmer en een angiotensine-II receptor blokker (ARB) en is sinds 2016 opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B. De vergoeding is geregeld via een bijlage 2 voorwaarde:

'Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met symptomatisch chronisch hartfalen NYHA klasse II t/m IV en ejectiefractie \leq 35%, die reeds stabiel gedoseerd is op een ACE-remmer/angiotensine-II receptor blokker en bètablokker'

Huidige aanvraag

De registratiehouder heeft op grond van nieuwe klinische data en een recente aanpassing van de definitie van symptomatisch (NYHA II – IV) chronisch hartfalen met verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (HFrEF; LVEF) in de vigerende Europese & Nederlandse behandelrichtlijnen de volgende aanvraag ingediend:

- verruiming van de bijlage 2 voorwaarde met nieuw-gediagnosticeerde en ACE-remmer/angiotensine-II receptor blokker (ARB) naïeve patiënten, en
- aanpassing van de definitie van verminderde ejectiefractie van \leq 35% naar \leq 40%.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat de beroepsgroep sinds aanpassing van de Europese richtlijn sacubitril/valsartan in de praktijk al breder inzet(te) dan volgens de nu geldende bijlage 2 voorwaarde. Om te voorkomen dat patiënten met HFrEF, die niet daaraan voldeden, de behandeling met sacubitril/valsartan moesten staken en daarmee aan ernstige gezondheidsrisico's zouden worden blootgesteld,

hebben de zorgverzekeraars in overleg met het Zorginstituut en de beroepsgroep een coulanceregeling in het leven geroepen. De zorgverzekeraars gedogen deze situatie totdat het Zorginstituut de beoordeling van de huidige aanvraag van de registratiehouder heeft afgerond.

Zorginstituut Nederland

Datum

28 april 2023

Onze referentie

2023010543

Therapeutische waarde

Sacubitril/valsartan is in twee gerandomiseerde dubbelblinde studies direct vergeleken met enalapril bij volwassenen met HFrEF. De PIONEER-HF studie includeerde alleen patiënten, die voor hartfalen waren opgenomen in het ziekenhuis en gestabiliseerd waren. De studiepopulatie bestond uit twee subgroepen: patiënten met HFrEF (LVEF \leq 40%), die of nieuw-gediagnosticeerd waren of niet eerder met een ACE-remmer of angiotensine II receptor blokker (ARB) behandeld waren. Er werden geen verschillen gevonden in effectiviteit tussen deze subgroepen. De PARADIGM-HF studie includeerde alleen patiënten met HFrEF (LVEF \leq 35%), die al behandeld waren met een betablokker en een ACE-remmer of ARB. De resultaten voor cardiovasculaire sterfte, sterfte ongeacht oorzaak en ziekenhuisopname voor hartfalen kwamen voor de studiepopulatie van de PIONEER-HF studie overeen met de resultaten die eerder werden gevonden in de PARADIGM-HF studie. Op grond van het ziekteverloop is het verklaarbaar dat patiënten vanuit een acute fase na behandeling relatief snel weer terugkeren in de stabiele fase van hartfalen. De effectiviteit van sacubitril/valsartan zal daarom op de lange termijn voor patiënten in de PIONEER-HF studie ongeveer gelijk zijn aan de effectiviteit die gemeten werd bij patiënten in de PARADIGM-HF studie. Er is echter grote onzekerheid over het effect van sacubitril/valsartan bij ambulante patiënten met HFrEF (LVEF \leq 40%), die of nieuw-gediagnosticeerd waren of niet eerder met een ACE-remmer of angiotensine II receptor blokker (ARB) behandeld waren.

Het Zorginstituut is op bovenstaande gronden tot de eindconclusie gekomen dat sacubitril/valsartan na een ziekenhuisopname voor hartfalen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van enalapril bij de behandeling van volwassenen met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen en een verminderde linkerventrieklejectiefraction (LVEF) \leq 40% (HFrEF), die nieuw-gediagnosticeerd zijn of niet eerder met een ACE-remmer of angiotensine II receptor blokker (ARB) behandeld zijn. Sacubitril/valsartan voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze patiënten met HFrEF.

Vanwege het ontbreken van adequaat wetenschappelijk bewijs is het op dit moment niet mogelijk om de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril vast te stellen voor de bovengenoemde groep patiënten, indien er geen sprake is van opname in het ziekenhuis voor hartfalen..

Budgetimpactanalyse

Rekening houdend met de aannames over patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal verruiming van de bijlage 2 voorwaarde met de patiëntengroep waarvoor meerwaarde is vastgesteld, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,1 miljoen in het derde jaar. Door de steeds veranderende medische inzichten bij huisartsen en cardiologen over passende hartfalenzorg bij deze specifieke, kwetsbare patiëntenpopulatie bestaat in dit scenario veel onzekerheid over het aantal patiënten en de marktpenetratie.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u op bovenstaande gronden de huidige bijlage 2 voorwaarde uit te breiden met de patiëntengroep waarvoor meerwaarde is vastgesteld. Tevens adviseren wij u de patiënten, die nu reeds op basis van de eerdergenoemde coulanceregeling met sacubitril/valsartan behandeld worden, ook voor vergoeding in aanmerking te laten komen. De nieuwe voorwaarde luidt dan als volgt

Zorginstituut Nederland

Datum

28 april 2023

Onze referentie

2023010543

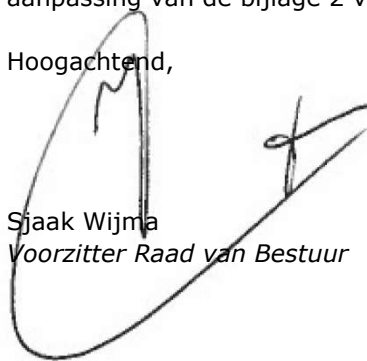
'Uitsluitend voor een volwassen verzekerde met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen en een verminderde ejectiefractie (LVEF ≤ 40%) (HFrEF),

- die niet toereikend wordt behandeld met een ACE-remmer/angiotensine II receptorblokker (ARB) in combinatie met een betablokker en dit middel gebruikt ter vervanging van de ACE-remmer/angiotensine II receptorblokker **of***
- die start met dit middel tijdens opname in het ziekenhuis voor hartfalen **of***
- die dit middel al op 1 augustus 2023 gebruikt.'*

Het Zorginstituut heeft dit advies voorbesproken met de zorgverzekeraars en de beroepsgroep. Volgens de beroepsgroep zal het grootste deel van de ambulante patiënten met HFrEF, die nu ook volgens de uitgebreide bijlage 2 voorwaarde niet direct met sacubitril/valsartan behandeld kunnen worden, op grond van het 'autonoom progressieve' verloop van hartfalen daar eerder vroeger dan later alsnog voor in aanmerking komen. Uitstel van zo vroeg mogelijke behandeling met sacubitril/valsartan zou niet in overeenstemming zijn met de principes van passende hartfalenzorg, en gepaard gaan met meer (vermijdbare) ziekenhuisopnames en hogere zorgkosten. Deze verwachting is echter niet objectiveerbaar. Het Zorginstituut zal daarom in deze context de komende 2 jaar het (gepast) gebruik van sacubitril/valsartan monitoren in samenwerking met de zorgverzekeraars en de beroepsgroep. Als de evaluatie van de uitkomsten daartoe aanleiding geeft, zal het Zorginstituut met hen de wenselijkheid van verdere aanpassing van de bijlage 2 voorwaarden bespreken.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur





Farmacotherapeutisch rapport
sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de
behandeling van volwassen patiënten met
symptomatisch chronisch hartfalen met een
verminderde ejectiefractie die nog niet eerder
behandeld zijn met een ACE-remmer of
angiotensine II antagonist of die nog niet
eerder behandeld zijn voor hartfalen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 30 maart 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022006469
Volgnummer	2022037132
Contactpersoon	mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 30

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 31

3.7 Gebruiksgemak 34

4 Eindbeoordeling 35

4.1 Bespreking relevante aspecten 35

4.2 Eindconclusie 37

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 39

5.1 Oud advies 39

5.2 Nieuw advies 39

Bijlage 1: Zoekstrategie 41

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 43

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 45

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 47

Bijlage 5: Baseline tabel 49

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 51

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 53

Literatuur 57

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACE-remmer	<i>Angiotensine converting enzyme remmer</i>
ARB	Angiotensine II-receptorblokker
ARR	Absolute risicoreductie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HFmrEF	Hartfalen met matige linkerventrieklejectionfracctie
HFpEF	Hartfalen met behouden linkerventrieklejectionfracctie
HFrEF	Hartfalen met verminderde linkerventrieklejectionfracctie
HR	Hazard ratio
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-CSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score</i>
KCCQ-OSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score</i>
LVEF	Linkerventrieklejectionfracctie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SGLT2	Natrium-glucose-cotransporter 2 (<i>sodium-glucose cotransporter-2</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction (HFrEF) die niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antagonist (ARB) of die niet eerder behandeld zijn voor hartfalen. Sacubitril/valsartan is vergeleken met enalapril op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Sacubitril/valsartan wordt al vergoed voor patiënten met HFrEF met een linkerventrikel-ejectiefraction (LVEF) $\leq 35\%$ als alternatief voor een ACE-remmer, indien een patiënt klachten houdt ondanks een optimale instelling op een ACE-remmer, bètablokker en een aldosteronantagonist. De voorliggende beoordeling ziet op mogelijke uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een LVEF $\leq 40\%$, die niet behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antagonist (ARB) of die niet eerder behandeld zijn voor hartfalen.

De behandeling met sacubitril/valsartan bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction (LVEF $\leq 40\%$), die niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of ARB, is onderzocht als subgroepanalyse in de dubbelblinde gerandomiseerde PIONEER-HF studie. Sacubitril/valsartan werd daarin vergeleken met enalapril. Op basis van de resultaten kan worden geconcludeerd dat het onzeker is of sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril een klinisch relevant effect heeft op de verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengestelde uitkomstmaat) bij patiënten die geen ACE-remmer of ARB gebruikten. Voor ziekenhuisopname voor hartfalen werd voor patiënten, die geen ACE-remmer of ARB gebruikten, aangetoond dat sacubitril/valsartan de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen wel statistisch significant verlaagt, maar dat het onzeker is of dit effect ook klinisch relevant is. Daarnaast is voor beide groepen zeer onzeker of sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril een klinisch relevant effect heeft op de kans op cardiovasculaire sterfte of sterfte ongeacht oorzaak. Ook werd in de PARADIGM-HF studie gevonden dat sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven.

De studieduur van de PIONEER-HF studie was met 8 weken zeer kort. Deze studie was enkel opgezet om een klinisch relevant verschil te vinden voor de verandering in NT-proBNP waarde. Cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname werden in deze studie alleen meegenomen als exploratieve uitkomstmaten. Voor betrouwbare beoordeling daarvan is een studieduur van tenminste 6 maanden noodzakelijk. De resultaten voor cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte ongeacht oorzaak kwamen voor de algehele studiepopulatie van de PIONEER-HF studie overeen met de resultaten die eerder werden gevonden in de PARADIGM-HF studie. In de PIONEER-HF studie werden geen verschillen gevonden in effectiviteit tussen de afzonderlijke subgroepen. Daarnaast was de NT-proBNP waarde van patiënten aan het einde van de PIONEER-HF studie ongeveer even groot als de baseline NT-proBNP waarde van de PARADIGM-HF studie. Aan de hand van het ziekteverloop is te verklaren dat patiënten na behandeling binnen een relatief korte

tijd vanuit een acute fase weer terugkeren in de stabiele fase van hartfalen. Daarom zal de effectiviteit van sacubitril/valsartan op de lange termijn voor patiënten in de PIONEER-HF studie ongeveer gelijk zijn aan de effectiviteit die gemeten werd bij patiënten in de PARADIGM-HF studie. Er is echter wel grote onzekerheid over het effect van sacubitril/valsartan bij ambulante nieuw-gediagnosticeerde en/of ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF. Deze patiënten zijn niet meegenomen in de PIONEER-HF en de PARADIGM-HF studie. Daarom is bij deze patiëntengroep niet vast te stellen wat de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan is ten opzichte van een ACE-remmer.

Volgens de beroepsgroep is het voorkomen van extra ziekenhuisopnames door het eerder met sacubitril/valsartan behandelen van patiënten ook cruciaal vanwege het maatschappelijk belang en de daarmee samenhangende verbetering van kwaliteit van leven. Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat eerder behandelen ziekenhuisopnames kan voorkomen. Op de lange termijn zijn echter geen klinisch relevante verschillen zichtbaar tussen beide groepen. Daarnaast toonden diverse studies aan 1) dat patiënten in een vroeger stadium van hartfalen vaker de streefdosering bereiken die benodigd is voor het meest optimale effect van het geneesmiddel en 2) dat het twijfelachtig is of in een vergevorderd stadium van hartfalen sacubitril nog voldoende effectief is vanwege de dan al grote irreversibele schade aan het hart. Om deze redenen acht het Zorginstituut voldoende bewezen dat sacubitril/valsartan bij de behandeling van patiënten met HFrEF die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor verslechterend hartfalen een meerwaarde heeft ten opzichte van een ACE-remmer. Vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs bij patiënten met HFrEF, die niet hiervoor zijn opgenomen in het ziekenhuis en die nog niet behandeld zijn met een ACE-remmer of ARB of die nieuw-gediagnosticeerd hartfalen hebben, kan het Zorginstituut voor deze patiëntengroep echter geen meerwaarde vaststellen van behandeling met sacubitril/valsartan.

Het veiligheidsprofiel van sacubitril/valsartan komt bij patiënten, die geen ACE-remmer of ARB gebruikt hebben, overeen met het bekende veiligheidsprofiel van sacubitril/valsartan bij volwassen patiënten met bestaand hartfalen, die wel een ACE-remmer of ARB hadden gebruikt. De incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten is voor sacubitril/valsartan vergelijkbaar met die van enalapril. Ook het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten verschilde onderling nauwelijks.

Sacubitril/valsartan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF \leq 40%) die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de voorliggende data dat sacubitril/valsartan onder deze omstandigheden een **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** heeft ten opzichte van enalapril. Vanwege het ontbreken van adequaat wetenschappelijk bewijs is het op dit moment niet mogelijk om de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril wetenschappelijk betrouwbaar te beoordelen voor nieuw-gediagnosticeerde en/of ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF, die niet zijn opgenomen in ziekenhuis voor hartfalen. Bij deze patiëntengroep voldoet sacubitril/valsartan vooralsnog niet aan de stand van wetenschap en praktijk

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 februari 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van sacubitril/valsartan bij volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antagonist (ARB) of die nog niet eerder behandeld zijn voor hartfalen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam^[1]:</i>	Sacubitril/valsartan (Entresto®)
<i>Type toedieningsvorm^[1]:</i>	Entresto®: Filmomhulde tabletten 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg of 97 mg/103 mg
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i>	Sacubitril/valsartan is geïndiceerd bij volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.
<i>Claim van de registratiehouder:</i>	Naar aanleiding van nieuwe klinische data en een recente aanpassing in de behandelrichtlijn, vraagt de registratiehouder om een verruiming van de bijlage 2 voorwaarden van sacubitril/valsartan voor nieuw gediagnostiseerde en ACE-remmer/ARB naïeve patiënten, met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF). De registratiehouder claimt dat bij deze populatie sacubitril/valsartan een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de ACE-remmer enalapril. Tegelijkertijd vraagt de registratiehouder om de definitie van verminderde ejectiefractie aan te passen van LVEF ≤ 35% naar LVEF ≤ 40%, passend bij de klinische data en definitie in klinische richtlijnen.
<i>Doseringsadvies^[1]:</i>	<p>De aanbevolen startdosis van Entresto® is één tablet van 49 mg/51 mg tweemaal daags, behalve in de situaties zoals hieronder beschreven. De dosis dient na 2 tot 4 weken verdubbeld te worden tot de doeldosering van 97 mg/103 mg tweemaal daags, indien verdragen door de patiënt.</p> <p>Er is beperkte ervaring bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of een ARB gebruiken, of lage doses van ACE-remmers of ARB's gebruiken. Daarom wordt een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags en langzame dosistitratie (verdubbeling iedere 3-4 weken) aanbevolen bij deze patiënten. Daarnaast moet een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags overwogen worden voor patiënten met een systolische bloeddruk ≥ 100 tot 110 mmHg.</p>
<i>Samenstelling^[1]:</i>	Sacubitril/valsartan (Entresto®): Elke filmomhulde tablet bevat 24,3 mg, 48,6 mg of 97,2 mg sacubitril en 25,7 mg, 51,4 mg of 102,8 mg valsartan in een natriumzoutcomplex.
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i>	Sacubitril/valsartan vertoont het werkingsmechanisme van een angiotensinereceptor-nepriylsine-remmer door tegelijk nepriylsine (neutrale endopeptidase, NEP) te

	<p>remmen via LBQ657, de werkzame metabooliet van de prodrug sacubitril, en door de angiotensine II type 1-receptor (AT1-receptor) te blokkeren via valsartan. De aanvullende cardiovasculaire voordelen van sacubitril/valsartan bij patiënten met hartfalen worden toegeschreven aan de versterking van de peptiden die worden afgebroken door neprilysine, zoals natriuretische peptiden (NP), door LBQ657 en de gelijktijdige remming van de effecten van angiotensine II door valsartan. NP's werken door het activeren van membraangebonden, aan guanylylcyclase gekoppelde receptoren, die leiden tot verhoogde concentraties van de tweede boodschapper cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), die kunnen leiden tot vaatverwijding, natriurese en diurese, verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid en renale doorbloeding, remming van de renine- en aldosteronafgifte, verlaging van de sympathische activiteit en antihypertrofe en antifibrotische effecten.</p> <p>Valsartan remt de schadelijke cardiovasculaire en renale effecten van angiotensine II door de AT1-receptor selectief te blokkeren en remt daarnaast de angiotensine II-afhankelijke aldosteronafgifte. Dit voorkomt aanhoudende activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dat zou leiden tot vasoconstrictie, natrium- en vochtretentie in de nieren, activatie van celgroei en -proliferatie en daaropvolgende maladaptieve cardiovasculaire remodelling.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i></p>	<p>Sacubitril/valsartan (Entresto®) is sinds 2016 opgenomen op bijlage 1B van het GVS met bijlage 2 voorwaarden.</p> <p>Het Zorginstituut heeft in 2016 sacubitril/valsartan (Entresto®) beoordeeld voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie. In dit rapport werd geconcludeerd dat sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II t/m IV en LVEF ≤ 35%, die reeds stabiel gedoseerd zijn op een ACE-remmer/ARB en een bètablokker. Destijds was er onvoldoende bewijs voor de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die nog niet eerder behandeld waren met een ACE-remmer of ARB.^[2]</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Hartfalen wordt gedefinieerd als een tekortschietende pompwerking van het hart, leidend tot een complex van klachten en verschijnselen. De diagnose dient te worden gesteld op basis van symptomen, onderzoeksbevindingen en objectief bewijs voor een structurele of functionele afwijking van het hart in rust. De oorzaak

kan gerelateerd zijn aan hartspierverlies of hartspierzwakte (vaak als gevolg van een doorgemaakt myocardiinfarct), maar kan ook ontstaan door langdurige druk- of volumeoverbelasting^[3, 4].

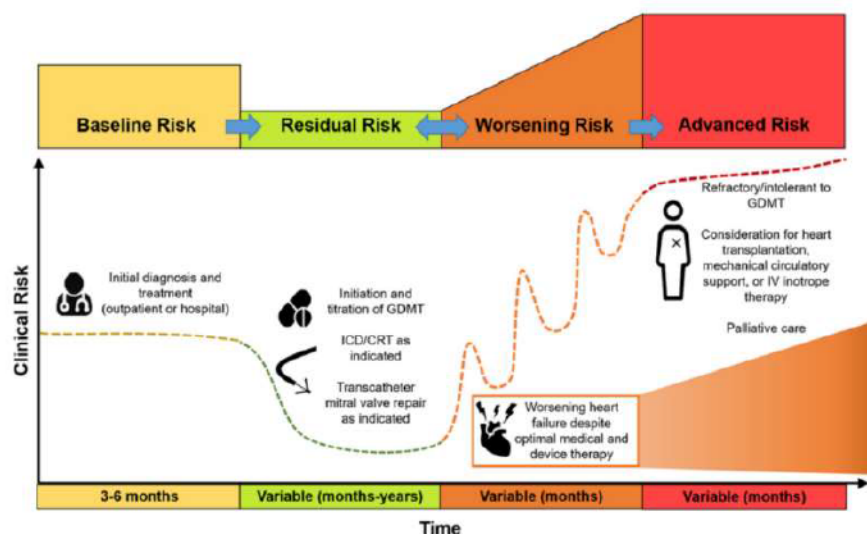
In de klinische presentatie van hartfalen onderscheidt men nieuw ontstaan hartfalen (acuut of geleidelijk ontstaan), tijdelijk hartfalen (eenmalig of recidiverend) en chronisch hartfalen (stabiel langzaam progressief of acute exacerbatie)^[4].

Met behulp van echografie wordt de linkerventrikeljectiefractie (LVEF) bepaald en kan er vervolgens onderscheid worden gemaakt in 3 types hartfalen^[3, 4]:

- 1 Hartfalen met een behouden ('preserved') LVEF van >50% (HFpEF)
- 2 Hartfalen met een matige ('midrange') LVEF van 40-49% (HFmrEF)
- 3 Hartfalen met een verminderde ('reduced') LVEF van <40% (HFrEF)

Bij HFrEF en HFmrEF is de contractiekracht van het linker ventrikel onvoldoende, waardoor de ejectionfracctie is verlaagd (systolische disfunctie). Bij HFpEF is de ejectionfracctie niet afgenomen, maar is de vulling van het linker ventrikel vertraagd en verminderd door toegenomen stijfheid van het myocard. Het gevolg is onvoldoende slagvolume van het hart bij inspanning of hoge hartfrequentie (diastolische disfunctie).^[3, 4]

Hartfalen is een chronische, progressieve ziekte. Het ziekteverloop van chronisch hartfalen kan sterk variëren (figuur 1) en is afhankelijk van meerdere factoren^[5]. Na diagnose kunnen patiënten gedurende een tijd stabiel blijven onder adequate therapie, maar op termijn nemen de beschadiging en disfunctie van de hartspier steeds verder toe^[3, 5]. Uiteindelijk leidt dit tot een fase van verslechterend hartfalen waarbij de patiënt episodes van decompensatie ervaart ondanks adequate therapie^[6, 5]. Na elke episode van decompensatie gaat de hartfunctie steeds verder achteruit en neemt de kans op ziekenhuisopnames of sterfte steeds meer toe^[6, 7, 5]. Tijdens deze periode van verslechterend hartfalen kunnen door het toevoegen van een nieuwe behandeling patiënten weer terugkomen in een stabiele fase^[5]. Uiteindelijk belandt de patiënt in een fase waarbij geen van de medicamenteuze therapieën meer effect hebben op het verbeteren van de hartfunctie. Bij deze patiënten kan het hart zich niet meer herstellen^[5, 7, 6].



Figuur 1 Ziekteverloop van symptomatisch chronisch hartfalen^[5].

1.2.2

Symptomen en ernst

Chronisch hartfalen wordt gekenmerkt door symptomen van kortademigheid of moeheid, in rust of tijdens inspanning. Meestal zijn er ook verschijnselen van vochtreëntie zoals longoedeem, perifere oedeem, ascites en/of gewichtstoename. In ernstigere gevallen kan er sprake zijn van tachycardie en tachypneu. Soms zijn er ook nachtelijke klachten, zoals orthopneu en nycturie.^[4]

De meest gebruikte classificatie voor de ernst van hartfalen is de New York Heart Association (NYHA) classificatie. Deze classificatie wordt zowel in de Nederlandse als de ESC richtlijn gebruikt om de ernst van de symptomen te bepalen bij patiënten met chronisch hartfalen. In de classificatie wordt er een onderverdeling gemaakt in vier klassen op basis van de ernst van de symptomen bij inspanning. Deze classificatie is een momentopname en kan variëren in de tijd. Een hogere NYHA-klasse gaat gepaard met een verminderde kwaliteit van leven. De verschillende klassen zijn weergegeven in tabel 1.^[3, 4]

Tabel 1: *New York Heart Association (NYHA) classificatie van hartfalen*^[3, 4]

NYHA klasse	Symptomen
I	Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu.
II	Enige beperking van het inspanningsvermogen; in rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties en/of dyspneu.
IV	Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten; ook klachten in rust.

De prognose bij hartfalen is zeer variabel en onder andere afhankelijk van de ernst, de etiologie, de leeftijd van de patiënt, co-morbiditeiten en de reeds gebleken snelheid van progressie. Ongunstige prognostische factoren zijn onder andere een hoge leeftijd, ischemische etiologie, eerdere ziekenhuisopname wegens hartfalen, status na reanimatie, en slechte therapietrouw. Ook zijn er veel co-morbiditeiten bij hartfalen die een negatieve invloed op de prognose hebben, waaronder hypertensie, diabetes, nierfunctiestoornis, COPD, anemie, depressie, angst, en cognitieve stoornissen. Het éénjaarsrisico op ziekenhuisopname is ongeveer 30-35%. De gemiddelde 5-jaars-mortaliteit na diagnose is ongeveer 35%. De éénjaarsmortaliteit van patiënten op hartfalenpoliklinieken is circa 9% voor HFref.^[4]

1.2.3

Prevalentie en incidentie

In 2020 waren naar schatting 240.800 mensen met hartfalen bekend bij de huisarts, waarvan ongeveer 115.700 mannen en 125.200 vrouwen^[8]. Dit komt overeen met een jaarlijkse prevalentie van 13,3 per 1.000 mannen en 14,3 per 1.000 vrouwen^[8]. In 2020 werden 36.100 patiënten nieuw gediagnosticeerd met hartfalen, waarvan 18.600 vrouwen en 17.500 mannen^[8]. Zowel de prevalentie als de incidentie is in de meeste leeftijdsklassen hoger voor mannen dan voor vrouwen^[8]. De absolute aantallen zijn echter hoger voor vrouwen dan voor mannen, omdat er meer oudere vrouwen dan mannen zijn^[8]. Naar schatting heeft ongeveer 50% van de patiënten met hartfalen HFref.^[3]

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Voor de behandeling van hartfalen zijn twee richtlijnen beschikbaar. Dit zijn de herziene Nederlandse richtlijn^[4] van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

uit 2021 en de herziene Europese richtlijn^[3] van de European Society of Cardiology (ESC) uit 2021.

NHG standaard hartfalen

De herziene NHG standaard hartfalen beschrijft drie behandeldoelen: 1) het verminderen van de mortaliteit, 2) het voorkomen van ziekenhuisopnames en 3) het verbeteren van klachten, functioneren en de kwaliteit van leven.^[4]

De NHG standaard adviseert om patiënten met HFrEF direct door te verwijzen naar de cardioloog om de behandeling te starten, tenzij zij niet naar het ziekenhuis kunnen/willen of de huisarts vanwege een sterk vermoeden van hartfalen de behandeling voorafgaand aan de afspraak bij de cardioloog alvast wil starten. In dit laatste geval beveelt het NHG aan om de medicamenteuze behandeling te starten met een ACE-remmer aangevuld met lisdiuretica bij tekenen van vochtretentie. Een alternatief voor ACE-remmers zijn ARBs. Wanneer een patiënt is ingesteld op een optimale dosering ACE-remmer/ARB met eventueel een diureticum daaraan toegevoegd én klinisch stabiel is (geen tekenen van overvulling), dient een bètablokker te worden toegevoegd tenzij daar contra-indicaties voor bestaan (tweede- of derdegraads AV-blok). Bij patiënten die desondanks ernstige klachten houden, wordt toevoeging van een aldosteronantagonist aanbevolen. De richtlijn beveelt het starten met een natrium-glucose-cotransporter-2-remmer (SGLT-2-remmer) door de huisarts nog niet aan in verband met gebrek aan ervaring bij deze indicatie. Dat geldt eveneens voor het starten met ivabradine en sacubitril/valsartan door de huisarts. De richtlijn beveelt aan om patiënten die klachten krijgen ondanks adequate instelling op een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist naar de cardioloog door te verwijzen voor eventuele behandeling met sacubitril/valsartan, SGLT-2 remmers of ivabradine.^[4]

ESC richtlijn hartfalen

De ESC richtlijn benoemt evenals het NHG drie doelen voor de medicamenteuze behandeling van HFrEF: 1) het verminderen van mortaliteit, 2) het voorkomen van ziekenhuisopname wegens hartfalen, en 3) het verbeteren van de klinische status, het functioneren, en de kwaliteit van leven.^[3]

De ESC richtlijn beveelt aan om patiënten met HFrEF te behandelen met een ACE-remmer, bètablokker en aldosteronantagonist, aangevuld met een lisdiureticum bij tekenen van vochtretentie. Indien deze combinatie onvoldoende effect heeft, wordt geadviseerd om de ACE-remmer te vervangen door sacubitril/valsartan. Volgens de richtlijn kan ook overwogen worden om de behandeling niet met een ACE-remmer te starten maar met sacubitril/valsartan. Dit wordt nog niet hard aanbevolen. ARBs zijn een alternatief voor ACE-remmers of sacubitril/valsartan, indien deze niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn. De SGLT2-remmers dapagliflozine en empagliflozine worden aangeraden als toevoeging aan de behandeling met een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, een bètablokker, en een aldosteronantagonist om het risico op ziekenhuisopname en cardiovasculaire sterfte verder te verlagen.^[3]

Voorgestelde plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

Op dit moment wordt sacubitril/valsartan al vergoed voor patiënten met HFrEF met een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$ als alternatief voor een ACE-remmer indien een patiënt klachten houdt ondanks optimale instelling op een ACE-remmer, bètablokker en een aldosteronantagonist. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) ziet op dit moment bij patiënten, *die onder behandeling staan van een cardioloog*, ook een plaats voor sacubitril/valsartan als eerste keus bij de behandeling van HFrEF. Zoals reeds beschreven, staat de ESC richtlijn dit toe. In dit

verband verzoekt de registratiehouder ook om te beoordelen of de afkapwaarde van de LVEF in de nadere voorwaarde van $\leq 35\%$ naar $\leq 40\%$ kan worden verhoogd, om deze in overeenstemming te brengen met de definitie van HFrEF in de ESC-richtlijn.

Op dit moment behandelen cardiologen nieuw gediagnostiseerde patiënten met HFrEF 'noodgedwongen' met een ACE-remmer of een ARB als eerste keus geneesmiddel, omdat sacubitril/valsartan niet voor deze indicatie wordt vergoed. Volgens de NVVC leidt dit tot onnodig tijdsverlies om deze patiënten klinisch en farmacologisch optimaal te behandelen. Er zijn daarnaast ook patiënten met bestaand HFrEF die nog niet behandeld worden met een ACE-remmer of een ARB. Ook zij komen net als nieuw gediagnosticeerde patiënten met HFrEF nog niet in aanmerking voor behandeling met sacubitril/valsartan. Daarom zullen ook deze patiënten worden meegenomen in de beoordeling. Sacubitril/valsartan zal voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde of bestaande ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF vergeleken worden met ACE-remmers. De effectiviteit van ACE-remmers en ARBs wordt door het Zorginstituut gelijkwaardig geacht.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van sacubitril/valsartan (Entresto®) bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (LVEF \leq 40%) die nog niet eerder zijn behandeld met een ACE-remmer of een ARB?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (LVEF \leq 40%) die nog niet eerder zijn behandeld met een ACE-remmer of een ARB
Interventie	Sacubitril/valsartan
Controle-interventie	ACE-remmer of een ARB
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortaliteit (met cardiovasculaire oorzaak of ongeacht oorzaak) • Verslechtering van hartfalen; ziekenhuisopname voor hartfalen • Kwaliteit van leven (KCCQ) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De European Medicines Agency (EMA) geeft aan dat lange termijn follow-up in een gecontroleerde setting noodzakelijk is om de effectiviteit van een geneesmiddel bij chronisch hartfalen te bevestigen ^[9] . Een minimale follow-up van 6 maanden wordt nodig geacht.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde dubbelblind direct vergelijkend onderzoek wenselijk en haalbaar is.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

De CHMP richtlijn en de ESC richtlijn vermelden drie behandeldoelen voor de behandeling van patiënten met hartfalen ^[3, 9, 10].

- 1 Het reduceren van mortaliteit
- 2 Het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen
- 3 Het verbeteren van de kwaliteit van leven

Het Zorginstituut ziet deze drie behandeldoelen als cruciale uitkomstmaten voor de beoordeling van sacubitril/valsartan.

De *cardiovasculaire sterfte* en *ziekenhuisopname voor hartfalen* worden vaak gemeten als een samengestelde primaire uitkomstmaat^[9, 10]. Bij een samengestelde

uitkomstmaat moeten ook de individuele componenten afzonderlijk worden beoordeeld. Wanneer de effecten van deze individuele componenten dezelfde richting op wijzen (i.e. verlaging van de kans op *cardiovasculaire sterfte* én verlaging van de kans op *ziekenhuisopname voor hartfalen*), wordt de samengestelde uitkomstmaat als cruciaal beschouwd in de beoordeling. Wanneer het effect van de samengestelde uitkomstmaat wordt gedreven door één individuele component, worden beide uitkomstmaten afzonderlijk als cruciaal beschouwd in de beoordeling. Hierbij is het belangrijk om altijd uit te sluiten dat er géén sprake is van een tegengesteld effect bij de individuele componenten van de samengestelde uitkomstmaat. Het overall effect van de samengestelde uitkomstmaat kan bijvoorbeeld specifiek gedreven worden door verlaging van de kans op *ziekenhuisopname voor hartfalen*. Het is essentieel om dan uit te sluiten dat de kans op *cardiovasculaire sterfte* zeker niet verhoogd is ^[10].

Mortaliteit

Hartfalen is een aandoening met een zeer hoge mortaliteit^[3]. Om die reden wordt het voorkomen van sterfte gezien als een van de voornaamste behandeldoelen. De mortaliteit kan gemeten worden als *cardiovasculaire sterfte* of als *sterfte ongeacht oorzaak*^[10]. *Cardiovasculaire sterfte* wordt in de CHMP richtlijn beschreven als een cruciale uitkomstmaat^[9]. Om uit te sluiten dat behandeling met een geneesmiddel niet leidt tot het overlijden van meer patiënten door andere oorzaken, wordt de *sterfte ongeacht oorzaak* ook beschouwd als een cruciale uitkomstmaat^[10]. Een effect op de *cardiovasculaire sterfte* hoeft dus niet te worden bevestigd door een vergelijkbaar effect op de *sterfte ongeacht oorzaak*. Een negatief effect op *sterfte ongeacht oorzaak* moet echter wel altijd worden uitgesloten^[10]. Het Zorginstituut beschouwt zowel *cardiovasculaire sterfte* als *sterfte ongeacht oorzaak* als cruciale uitkomstmaten.

Klinische relevantiegrens: In de NHG standaard M51 'Hartfalen' wordt een relatief risicoverschil van 5% [relatief risico (RR of HR) ≤ 0,95 of relatief risico (RR of HR) ≥ 1,05] voor de *cardiovasculaire sterfte* en de *sterfte ongeacht oorzaak* als klinisch relevant beschouwd^[11]. Tijdens de consultatieronde heeft de NVVC laten weten deze klinische relevantiegrens te onderschrijven. Omdat deze klinische relevantiegrens zowel ondersteund wordt door het NHG als de NVVC hanteert het Zorginstituut een RR of een HR van 0,95 nu als klinische relevantiegrens voor de *cardiovasculaire sterfte* en de *sterfte ongeacht oorzaak*. Indien er sprake is van een samengestelde uitkomstmaat van ziekenhuisopname voor hartfalen en cardiovasculaire sterfte hanteert het Zorginstituut nu een relatief risico van 0,90 als klinische relevantiegrens zoals de NHG standaard 'Hartfalen' vermeldt voor overige dichotome uitkomstmaten^[11].

Ziekenhuisopname voor hartfalen

Ziekenhuisopname voor hartfalen wordt gezien als een goede voorspeller van verslechterend hartfalen. Er bestaat een duidelijke correlatie met ziekteprogressie en prognose ^[10]. Het is echter geen surrogaat-uitkomstmaat voor mortaliteit. Vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen wordt door de beroepsgroep gezien als een op zichzelf staande klinisch relevante uitkomstmaat voor de patiënt^[3, 10]. Patiënten met minder ziekenhuisopnames hebben vaker een betere kwaliteit van leven en gezondheidstoestand^[10]. Hartfalen is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopnames van patiënten >65 jaar, wat het voorkomen van ziekenhuisopnames dus een zeer belangrijk behandeldoel maakt^[12]. Dit wordt bevestigd door de Nederlandse beroepsgroep. Ook het Zorginstituut beschouwt *ziekenhuisopname voor hartfalen* daarom als een op zichzelf staande cruciale uitkomstmaat. Dat is in lijn met de visie van de beroepsgroep.

Klinische relevantiegrens: In de NHG standaard M51 'Hartfalen' wordt een relatief risicoverschil van 10% [relatief risico (RR of HR) $\leq 0,90$ en relatief risico (RR of HR) $\geq 1,10$] voor *ziekenhuisopname voor hartfalen* als klinisch relevant beschouwd^[11]. Tijdens de consultatieronde heeft de NVVC laten weten dat zij deze klinische relevantiegrens onderschrijft. Het Zorginstituut hanteert daarom nu ook een relatief risico van 0,90 als klinische relevantiegrens voor *ziekenhuisopname voor hartfalen*.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat en is een van de drie behandeldoelen in de ESC richtlijn^[3]. Volgens de CHMP-richtlijn moet voor het meten daarvan een vragenlijst gebruikt worden die is gevalideerd voor de aandoening^[9]. Bij hartfalen wordt meestal de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) gebruikt^[13]. Deze vragenlijst bestaat uit 23 vragen, onderverdeeld in vier domeinen: fysieke beperkingen, symptomen, kwaliteit van leven en sociale beperkingen^[13]. De score varieert van 0 tot 100^[13]. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven^[13].

Klinische relevantiegrens: Een verandering van 5 punten op de KCCQ bij een individuele patiënt wordt als klinisch relevant beschouwd^[14]. Er is voor de KCCQ geen klinische relevantiegrens vastgesteld op groepsniveau^[14].

Ongunstige effecten

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over sacubitril/valsartan en enalapril bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en het European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1 Direct vergelijkende gerandomiseerde studies van sacubitril/valsartan versus een ACE-remmer of ARB bij volwassen patiënten met HFREF die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of ARB.

Indien voor een cruciale uitkomstmaat geen studies beschikbaar waren voor deze

subgroep is er voor de selectie van artikelen ook gekeken naar:

- 1 Direct vergelijkende gerandomiseerde studies van sacubitril/valsartan versus een ACE-remmer of ARB bij volwassen patiënten met HFrEF.

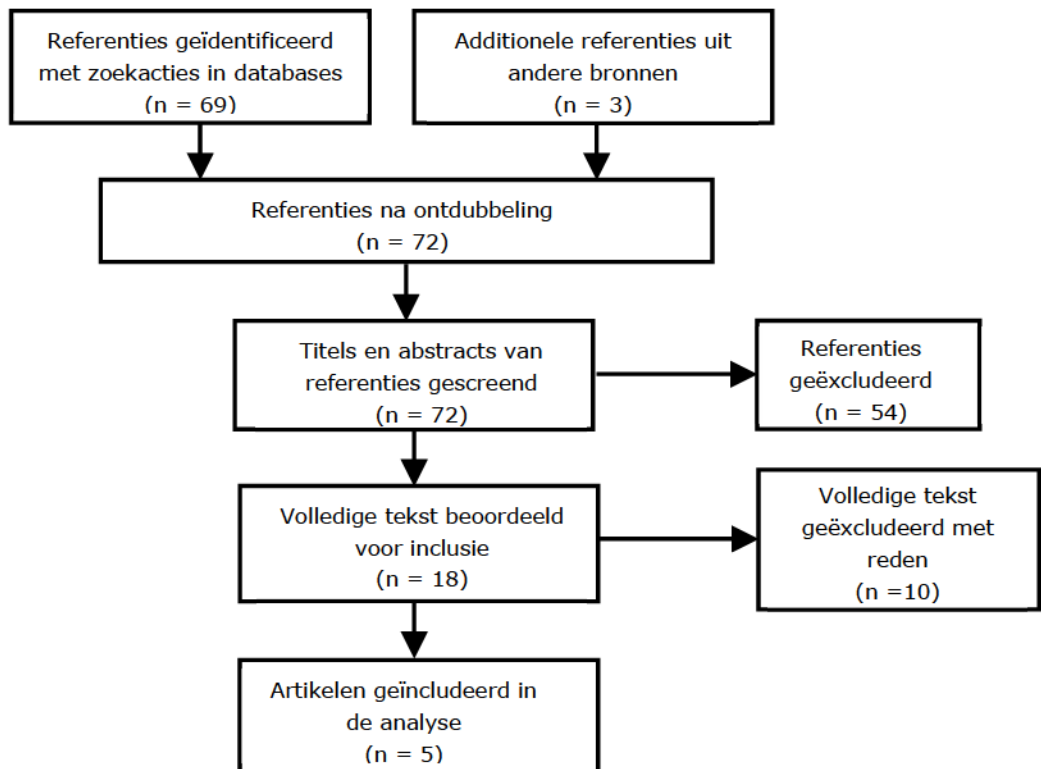
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationale studies
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces voor de PICO weer. De zoekstrategie resulteert in 69 referenties, waarvan twee gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Drie artikelen werden toegevoegd als ondersteunend bewijs.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er is één direct vergelijkende studie die voldeed aan de PICO. Dit is de PIONEER-HF studie met twee subgroepen, respectievelijk ACE-remmer/ARB naïeve en nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF^[15-17]. Aangezien data over interventie-gerelateerde ongunstige effecten en de kwaliteit van leven voor de PIONEER-HF studie ontbreken, wordt data uit de PARADIGM-HF studie gebruikt voor deze uitkomstmaten. De PARADIGM-HF studie is een studie die al eerder is meegenomen bij de beoordeling voor patiënten met HFrEF die al behandeld waren met een bètablokker en een ACE-remmer of ARB^[2]. Deze studie heeft geen ACE-remmer of ARB-naïeve patiënten met HFrEF of nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF geïncludeerd^[2]. Voor de analyse worden dus twee verschillende studies gebruikt. Daarbij wordt de data uit de PARADIGM-HF studie over de cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte ongeacht oorzaak ook meegenomen als ondersteunend bewijs voor de langetermijn-effectiviteit van sacubitril/valsartan.

PIONEER-HF^[15-17] en PARADIGM-HF^[18, 19] (sacubitril/valsartan versus enalapril)
Sacubitril/valsartan is in twee gerandomiseerde dubbelblinde fase III RCT's (PIONEER-HF en PARADIGM-HF) direct vergeleken met enalapril. In beide studies werd de effectiviteit en veiligheid van sacubitril/valsartan direct vergeleken bij patiënten met HFrEF^[15-19]. Patiënten moesten 18 jaar of ouder zijn en gediagnosticeerd met HFrEF^[15-19]. In de PARADIGM-HF studie werden patiënten geïnccludeerd met een LVEF $\leq 35\%$ ^[18, 19]. In de PIONEER-HF studie werden patiënten geïnccludeerd met een LVEF $\leq 40\%$ ^[15-17]. In de PARADIGM-HF studie was het gebruik van een bètablokker en een ACE-remmer of een ARB in een stabiele dosis een inclusiecriteria^[18, 19]. In de PIONEER-HF studie werden ook patiënten meegenomen die nog niet eerder behandeld waren met een ACE-remmer of een ARB, en bestond de studiepopulatie niet alleen uit patiënten die al langer HFrEF hadden, maar ook uit patiënten met nieuw-gediagnosticeerde HF^[15-17]. De PIONEER-HF studie includeerde enkel patiënten als ze waren opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen en gestabiliseerd waren. Dit betekent dat patiënten geen verhoging in de dosering van intraveneuze diuretica of vasodilatoren gedurende 6 uur en ook geen intraveneuze inotropen gedurende 24 uur voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen^[15-17]. In de PIONEER-HF studie moesten patiënten een NT-proBNP van minstens 1600 pg/ml of BNP van minstens 400 pg/ml tijdens hun ziekenhuisopname hebben gehad. In de PARADIGM-HF studie moesten patiënten een NT-ProBNP van minstens 400 pg/ml of BNP van minstens 100 pg/ml hebben^[15-19]. In beide studies werden patiënten geëxcludeerd indien zij een systolische bloeddruk hadden van lager dan 100 mmHg, eerder angio-oedeem hadden gehad bij gebruik van ACE-remmer/ARB en een serumkaliumconcentratie groter dan 5,2 mmol/l hadden^[15-19].

In de PIONEER-HF en PARADIGM-HF studies werden patiënten random verdeeld over twee behandelarmen^[15-19]. De dosering van sacubitril/valsartan in de PIONEER-HF studie was 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg of 97 mg/103 mg twee maal per dag; de dosering van enalapril 2,5 mg, 5 mg of 10 mg twee maal per dag^[15-17]. In de PIONEER-HF studie werd de dosering van sacubitril/valsartan en enalapril geleidelijk opgehoogd op geleide van de systolische bloeddruk. De streefdosering was hierbij de maximaal toegestane dosering^[15-17]. In de PARADIGM-HF studie was sprake van een run-in periode waarin de dosering van sacubitril/valsartan en enalapril geleidelijk werd opgehoogd^[18, 19]. De streefdosering van het combinatieproduct van sacubitril/valsartan was 200 mg twee maal per dag; de streefdosering van enalapril 10 mg twee maal per dag. De dosering van de studiemedicatie kon in de PARADIGM-HF worden verlaagd als er sprake was van bijwerkingen^[18, 19]. De mediane follow-up duur van de PARADIGM-HF studie was 27 maanden. De follow-up duur van de PIONEER-HF studie was 8 weken.

De primaire uitkomstmaat van de PIONEER-HF studie was het absoluut verschil in NT-proBNP waarde vanaf baseline tot het gemiddelde van behandelweek 4 en 8^[15-17]. De primaire uitkomstmaat van de PARADIGM-HF studie was een samenstelling van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen^[18, 19]. Deze uitkomstmaat werd in de PIONEER-HF studie meegenomen als exploratieve uitkomstmaat^[15-17]. Belangrijke secundaire uitkomstmaten in de PARADIGM-HF studie^[18, 19] en exploratieve uitkomstmaten in de PIONEER-HF studie^[15-17] waren cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte ongeacht oorzaak. In de PARADIGM-HF studie werd ook de kwaliteit van leven gemeten met de KCCQ-score^[18, 19]. In beide studies werden ook de frequentie en ernst van ongunstige effecten bijgehouden, echter werd hier bij de PIONEER-HF studie vooral gekeken naar het optreden van specifieke bijwerkingen zoals hypokaliëmie en hypotensie. Voor beide studies werd het aantal stakers als gevolg van ongunstige

effecten geregistreerd^[15-19].

In totaal werden in de PIONEER-HF studie 881 patiënten geïncludeerd, waarvan er 440 behandeling met sacubitril/valsartan en 441 behandeling met enalapril kregen toegewezen^[15-17]. In de PARADIGM-HF studie werden 8399 patiënten geïncludeerd, waarvan er 4187 behandeling met sacubitril/valsartan en 4212 behandeling met enalapril kregen toegewezen^[18, 19]. De baselinekarakteristieken kwamen grotendeels overeen. Patiënten in de PIONEER-HF studie hadden vergeleken met patiënten uit de PARADIGM-HF studie gemiddeld een hogere NT-proBNP waarde, een hogere NYHA-klasse en een lagere LVEF. Dit is ook te verwachten aangezien er in de PIONEER-HF studie enkel patiënten werden geïncludeerd die waren opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen en zich dus in een slechtere fase van hartfalen bevonden dan de patiënten uit de PARADIGM-HF studie. Daarnaast werden in de PARADIGM-HF studie slechts 10 patiënten geïncludeerd, die voorafgaand aan de studie geen ACE-remmer of ARB hadden gebruikt^[18, 19]. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekarakteristieken van de PIONEER-HF en de PARADIGM-HF studie.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

3.3.1 ACE-remmer/ARB-naïeve patiënten met HFREF

Cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen

Een belangrijke exploratieve uitkomstmaat van de PIONEER-HF studie was een samenstelling van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen. Na een follow-up periode van 8 weken waren 18 patiënten (7,8%) in de sacubitril/valsartan groep en 29 patiënten (12,8%) in de enalapril groep overleden aan een cardiovasculaire oorzaak of waren opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Dit geeft een hazard ratio (HR) van 0,57 (95% BI: 0,32;1,03) en een ARR van 5,0% over 8 weken (NNT:20).^{[15] [17]}

Gradeconclusie:

Mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of sacubitril/valsartan kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen vergeleken met enalapril bij ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFREF.

Cardiovasculaire sterfte

Na een follow-up periode van 8 weken waren in de PIONEER-HF studie 2 patiënten (0,9%) in de sacubitril/valsartan groep en 6 patiënten (2,6%) in de enalapril groep overleden aan een cardiovasculaire oorzaak. Dit geeft een HR van 0,32 (95% BI: 0,06;1,57) en een ARR van 1,7% over 8 weken (NNT: 59).^[15]

Gradeconclusie:

Het effect van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril op de kans op cardiovasculaire sterfte bij ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Ziekenhuisopname voor hartfalen

In de PIONEER-HF studie waren na een follow-up periode van 8 weken 14 patiënten (6,0%) in de sacubitril/valsartan groep en 25 patiënten (11,0%) in de enalapril groep opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Dit geeft een HR van 0,51 (95% BI: 0,27;0,99) en een ARR van 5,0% over 8 weken (NNT: 20).^[15]

Gradeconclusie:

Sacubitril/valsartan resulteert weliswaar in een statistisch significant effect op de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen vergeleken met enalapril bij ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF, maar het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of sacubitril/valsartan kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen vergeleken met enalapril bij deze patiëntengroep.

Sterfte ongeacht oorzaak

In de PIONEER-HF studie waren na een follow-up periode van 8 weken 4 patiënten (1,7%) in de sacubitril/valsartan groep en 7 patiënten (3,1%) in de enalapril groep overleden, ongeacht oorzaak. Dit geeft een HR van 0,54 (95% BI: 0,16;1,85) en een ARR van 1,4% over 8 weken (NNT: 72).^[15]

Gradeconclusie:

Het effect van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril op de kans op sterfte ongeacht oorzaak bij ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is niet gemeten in de PIONEER-HF studie; in de PARADIGM-HF studie wel^[18, 19]. Er is dus toch data beschikbaar over de kwaliteit van leven voor sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril bij patiënten met HFrEF, die al een ACE-remmer of ARB gebruikt hadden en die al langer hartfalen hadden. Daarnaast is de kwaliteit van leven bij ACE-remmer/ARB naïeve en nieuwe-gediagnosticeerde patiënten ook gemeten in open-label studies (CHAMP-HF en PROVE-HF). De desbetreffende data zijn vermeld in de overige overwegingen.

Na 8 maanden was er voor sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril een verbetering van de KCCQ-CSS score van 0,92 punten (95% BI: 0,24;1,61, P=0,008) en een verbetering van de KCCQ-OSS score van 1,27 punten (95% BI: 0,58;1,96, P<0,001) ^[18, 19]. Na 36 maanden was er een verbetering van de KCCQ-CSS score ten opzichte enalapril van 1,60 punten (P=0,03) en een verbetering van de KCCQ-OSS score van 1,19 (P<0,001) ten opzichte van enalapril^[18, 19].

In totaal ervoeren na 36 maanden 378 patiënten (34,8%) in de sacubitril/valsartan groep en 368 patiënten (33,7%) in de enalapril groep een klinisch relevante verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-OSS score. Daarnaast ervoeren 358 patiënten (32,9%) in de sacubitril/valsartan groep en 357 patiënten (32,7%) in de enalapril groep een klinisch relevante verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-CSS score^[18, 19]. Door het Zorginstituut werd een RR berekend van 1,03 (95% BI: 0,92;1,16) voor een verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-OSS score en een RR berekend van 1,01 (95% BI: 0,89;1,13) voor een verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-CSS score. Na 36 maanden ervoeren 350 patiënten (32,2%) in de

sacubitril/valsartan groep en 393 patiënten (36,0%) in de enalapril groep een klinisch relevante verslechtering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-OSS score; 368 patiënten (33,9%) in de sacubitril/valsartan groep en 401 patiënten (36,8%) in de enalapril groep ervoeren een klinisch relevante verslechtering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-CSS score^[18, 19]. Door het Zorginstituut werd een RR berekend van 0,89 (95% BI: 0,80;1,00) voor een verslechtering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-OSS score en een RR berekend van 0,92 (95% BI: 0,82;1,03) voor een verslechtering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-CSS score. De gevonden verschillen in kwaliteit van leven zijn niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

Gradeconclusie:

Sacubitril/valsartan heeft vergeleken met enalapril waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij ACE-remmer/ARB naïeve en nieuw-diagnosticeerde patiënten met HFrEF.

3.3.2 *Overige overwegingen*

3.3.2.1 Observaties rond PIONEER-HF en PARADIGM-HF studies

Resultaten voor de algehele studiebevolking van de PIONEER-HF studie

In de PIONEER-HF studie werd vergeleken met enalapril voor de algehele patiëntenpopulatie een HR gevonden van 0,58 (95% BI:0,39;0,87) voor cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen en werd voor de primaire uitkomstmaat een ARR gevonden van 5,8% over 8 weken (NNT: 18)^[17]. Voor de cardiovasculaire sterfte afzonderlijk werd een HR gevonden van 0,60 (95% BI: 0,22;1,65) met een ARR van 0,9% over 8 weken (NNT: 111), voor ziekenhuisopname voor hartfalen een HR van 0,64 (95% BI: 0,42-0,97) met een ARR van 5,8% over 8 weken (NNT: 18) en voor sterfte ongeacht oorzaak een HR van 0,66 (95% BI 0,30-1,48) met een ARR van 1,1% over 8 weken (NNT: 91)^[17]. Hoewel de studie niet gepowered was voor deze uitkomstmaten, werd toch een statistisch significant en klinisch relevant verschil in effect gevonden op de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen en ook op ziekenhuisopname voor hartfalen afzonderlijk. In de PIONEER-HF studie werd vanwege het lage aantal events geen statistisch significant verschil in effect gevonden op de cardiovasculaire sterfte en de sterfte ongeacht oorzaak, maar de puntschatter wees hierbij wel op een mogelijk klinisch relevant effect.

Alle subgroepanalyses van de PIONEER-HF studie laten daarnaast geen statistisch significant verschil in effect zien tussen patiënten die wel of geen ACE-remmer of ARB gebruikten en tussen patiënten met een eerdere of nieuwe diagnose voor hartfalen^[15, 17].

Deelnemers aan de PIONEER-HF studie konden na het voltooien van de studie ook deelnemen aan de open-label rollover extensiefase van de PIONEER-HF studie van 4 weken.^[20] Daarin kregen alle patiënten sacubitril/valsartan^[20]. Na 12 weken behandeling werd tussen de twee verschillende behandelgroepen een HR van 0,69 (95% BI: 0,49;0,97) gevonden^[20]. Dit effect is klinisch relevant. Dit houdt in dat patiënten die later met sacubitril/valsartan begonnen een hogere kans hadden op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen dan patiënten die daar al eerder mee waren begonnen^[20]. Het is wel de vraag of dit verschil tussen beide groepen uiteindelijk niet verwatert en het effect op de lange termijn voor beide groepen dus gelijk is. Echter door eerder gebruik van sacubitril/valsartan worden mogelijk wel enkele ziekenhuisopnames voorkomen.

Overeenkomst studiepopulatie van PIONEER-HF studie en Nederlandse patiëntenpopulatie

De studiepopulatie van de PIONEER-HF studie komt niet geheel overeen met de populatie die in Nederland behandeld zal worden met sacubitril/valsartan. In de PIONEER-HF studie werden namelijk alleen patiënten geïnccludeerd, die waren opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. In de praktijk zullen echter ook patiënten behandeld worden, die niet daarvoor in het ziekenhuis zijn opgenomen. De patiënten uit deze studie hadden daarom een hogere NT-proBNP waarde dan patiënten die gewoonlijk behandeld worden voor hartfalen. Zij hadden daardoor mogelijk ook een hoger baselinierisico op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen^[15-17]. Het effect op de cruciale uitkomstmaten in patiënten met HFrEF, die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen, zou hierdoor mogelijk lager kunnen zijn.

Hoewel er in essentie geen verschillen in effectiviteit lijken te zijn tussen de subgroepen in de PIONEER-HF studie, is er grote onzekerheid of dit ook geldt voor ACE-remmer/ARB naïeve en nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. De PIONEER-HF studie was qua studieduur vele maanden korter dan de PARADIGM-HF studie, en in de PARADIGM-HF studie werden nauwelijks patiënten meegenomen die niet behandeld werden met een ACE-remmer of ARB^[18, 16]. Er zijn dus nog geen dubbelblind gerandomiseerde direct vergelijkende studies uitgevoerd bij nieuw-gediagnosticeerde en/of ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF, die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Daardoor is er grote onzekerheid over de exacte grootte van het effect als bij deze patiënten gestart wordt met sacubitril/valsartan in plaats van een ACE-remmer. Voor deze patiënten is wetenschappelijk niet voldoende betrouwbaar te bepalen of de effecten gelijk zullen zijn aan de effecten, die werden gevonden voor de patiënten met HFrEF in de PIONEER-HF en de PARADIGM-HF studie. Het Zorginstituut acht het met de nu voorliggende data vooralsnog niet verantwoord om de resultaten voor ACE-remmer/ARB naïeve patiënten en nieuw-gediagnosticeerde patiënten in de PIONEER-HF studie een-op-een te vertalen naar alle patiënten met HFrEF, die in de praktijk behandeld zullen worden met sacubitril/valsartan bij uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor alle patiënten met HFrEF en een LVEF≤40%. Er zullen immers dan ook veel patiënten met HFrEF zijn, die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen en die tóch de behandeling met sacubitril/valsartan zullen starten.

Langetermijn-effectiviteit van sacubitril/valsartan: vergelijking van resultaten uit PIONEER-HF studie met die uit PARADIGM-HF studie

De PIONEER-HF studie was niet ontworpen om een effect aan te tonen op de klinisch relevante uitkomstmaten zoals ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte. Het verschil in NT-proBNP waarde ten opzichte van de baselinewaarde was in deze studie de primaire uitkomstmaat^[15, 16]. De veel kortere studieduur van 8 weken volstaat om daarvoor een klinisch relevant verschil aan te tonen. De studieduur van deze studie voldoet echter niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van (tenminste) zes maanden om een effect te kunnen vaststellen op ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte en sterfte ongeacht oorzaak^[9].

De langetermijn-effectiviteit van sacubitril/valsartan is onderzocht in de PARADIGM-HF studie. Deze studie had een mediane follow-up duur van 27 maanden en voldoet aan de eis in de CHMP-richtlijn van 6 maanden^[18, 19]. Voor sacubitril/valsartan werd vergeleken met enalapril voor de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen een HR gevonden van 0,80 (95% BI: 0,73-0,87) met een ARR van 4,7% over 27 maanden^[18, 19]. Voor cardiovasculaire

sterfte werd een HR gevonden van 0,80 (95% BI: 0,71-0,89) met een ARR van 3,2% over 27 maanden, voor ziekenhuisopname voor hartfalen een HR van 0,79 (95% BI: 0,71-0,89) met een ARR van 2,8% over 27 maanden en voor sterfte ongeacht oorzaak een HR van 0,84 (95% BI: 0,76-0,93) met een ARR van 2,8% over 27 maanden^[18, 19]. Uit deze resultaten blijkt dat vergeleken met enalapril bij gebruik van sacubitril/valsartan al relatief snel na het starten sprake is van een klinisch relevante verlaging van mortaliteit en morbiditeit^[18, 19]. Vanwege het overduidelijk positieve effect van sacubitril/valsartan op het verminderen van de mortaliteit besloten de onderzoekers dan ook om de PARADIGM-HF studie eerder te stoppen dan gepland^[18, 19].

De in de PIONEER-HF studie aangetoonde effecten van sacubitril/valsartan op de mortaliteit en morbiditeit lijken vergeleken met enalapril dezelfde richting op te wijzen als de effecten die eerder werden gevonden in de PARADIGM-HF studie. De verschillen tussen de patiëntpopulaties in de PARADIGM-HF studie en de PIONEER-HF studie zijn groot waardoor er onzekerheid kan bestaan of de resultaten uit de PARADIGM-HF studie ook (volledig) representatief zijn voor de langetermijn-effectiviteit van sacubitril/valsartan bij patiënten met HFrEF die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor acuut hartfalen. De patiënten in de PIONEER-HF studie hadden immers een ernstigere vorm van hartfalen met een gemiddeld lagere ejectiefraction, een gemiddeld hogere NYHA-klasse (meer patiënten met NYHA klasse III en IV) en een hogere baseline NT-proBNP-waarde^[16]. Deze patiënten hadden daardoor een hoger risico op ziekenhuisopname voor hartfalen en cardiovasculaire sterfte dan patiënten in de PARADIGM-HF studie. Hartfalen is een progressieve ziekte waarbij er sprake is van een periode van acute verslechtering (*verslechterend hartfalen*) gevolgd door een stabiele periode^[5]. Patiënten in de PIONEER-HF studie bevonden zich in het begin van de studie in een periode van verslechterend hartfalen, terwijl patiënten in het begin van de PARADIGM-HF studie zich bevonden in de stabiele fase van deze ziekte^[5]. Uit data van de PIONEER-HF studie blijkt dat de gemiddelde NT-proBNP waarde aan het einde van de studie ongeveer gelijk is aan de gemiddelde NT-proBNP waarde aan het begin van de PARADIGM-HF studie^[16, 18]. Het merendeel van de patiënten in de PIONEER-studie was aan het einde van de studie dusdanig hersteld dat zij zich in de stabiele fase bevonden. Daarmee zijn hun karakteristieken dus gelijk aan die van patiënten in de PARADIGM-HF studie^[18, 16]. De effectiviteit van sacubitril/valsartan zal dan op de lange termijn voor patiënten, die starten met het middel in de acute fase, gelijk zijn aan de effectiviteit die gemeten werd bij patiënten, die zich al in de stabiele fase bevinden, aangezien het doel van de behandeling is om weer in een stabiele fase terecht te komen en zo de beschadiging van het hart en verdere achteruitgang van de hartfunctie te voorkomen. Om deze reden acht het Zorginstituut voldoende bewezen dat het effect van de PARADIGM-HF studie ook representatief is op de lange termijn voor patiënten in de acute fase van HFrEF.

3.3.2.2 **Uitkomsten van netwerk meta-analyses (NMA)**

Na publicatie van de resultaten van de PARADIGM-HF studie in 2014 zijn veel aanvullende studies uitgevoerd bij patiënten met HFrEF. Aangezien een aantal studies een ander resultaat lieten zien dan de PARADIGM-HF studie, is een NMA uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van sacubitril/valsartan vergeleken met een ACE-remmer of ARB opnieuw te beoordelen. In deze NMA van Park et al. (2023) werden drie verschillende technieken (frequentist netwerk meta-analyse, Bayesian netwerk meta-analyse en een meta-regressie) toegepast om deze middelen zowel direct als indirect met elkaar te vergelijken. In alle drie de NMA technieken werd aangetoond dat sacubitril/valsartan de beste effectiviteit heeft op alle klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire sterfte, sterfte ongeacht oorzaak en ziekenhuisopname voor hartfalen). In meerdere van de NMA technieken werd echter

ook gevonden dat er vergeleken met ACE-remmers en ARB's mogelijk geen statistisch significant verschil is op deze uitkomstmaten. Dit is in tegenspraak met een deel van de resultaten uit de PIONEER-HF en de PARADIGM-HF studie. In deze studies werd immers wel een statistisch significant en klinisch relevant verschil in effect gevonden op het aantal ziekenhuisopnames, en in de PARADIGM-HF studie ook een statistisch significant en klinisch relevant verschil in effect voor de cardiovasculaire sterfte en de sterfte ongeacht oorzaak. Bij de resultaten uit deze NMA zijn echter kanttekeningen te plaatsen. Er zijn in de daarin opgenomen studies grote verschillen in de baselinekarakteristieken van de patiëntenpopulaties, die van invloed kunnen zijn op de effectiviteit van sacubitril/valsartan. Er werd in deze NMA ook een mogelijke relatie gevonden tussen de effectiviteit van sacubitril/valsartan en de LVEF of de NT-proBNP waarde van de patiënt. De effectiviteit van sacubitril/valsartan ten opzichte van een ACE-remmer of ARB leek verminderd te zijn bij patiënten met een lagere LVEF of een hogere NT-proBNP waarde. Dit zijn patiënten die zich in een vergevorderd stadium van de ziekte bevinden. Het is mogelijk dat bij deze patiëntengroep het hart minder reageert op de aanwezigheid van natriuretische peptiden, waardoor sacubitril minder effectief is.^[21]

De recent gepubliceerde NMA van Rahhal et al. (2023) beruiste op data uit observationele studies^[22], en toonde aan dat gebruik van sacubitril/valsartan vergeleken met de standaardbehandeling resulteerde in een klinisch relevante vermindering van respectievelijk de sterfte ongeacht oorzaak (HR 0,70 [95% BI: 0,53;0,93]) en het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (0,62 [95% BI: 0,48;0,80])^[22]. Data uit observationele studies lijkt dus de effecten op ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte ongeacht oorzaak te bevestigen, die gevonden werden in de PARADIGM-HF studie en de PIONEER-HF studie.

Een derde NMA van Tromp et al. (2022) betrof een analyse van de effectiviteit van verschillende combinatietherapieën die worden toegepast bij HFref^[23]. In deze analyse liet de combinatie van sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer de beste effectiviteit zien^[23]. De geschatte gemiddelde overlevingswinst voor deze combinatietherapie ten opzichte van placebo was 7,9 jaar (95% BI: 4,7;11,2) voor een 50 jarige patiënt en 5,0 jaar (95% BI: 2,5;7,5) voor een 70 jarige patiënt^[23]. Voor de traditionele combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en een aldosteronantagonist was de geschatte gemiddelde overlevingswinst 5,0 jaar (95% BI: 1,8;8,2) voor een 50 jarige patiënt en 3,6 jaar (95% BI: 1,1;6,1) voor een 70 jarige patiënt^[23]. Als wordt gekeken naar de effectiviteit voor sacubitril/valsartan versus een ACE-remmer voor de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen, de cardiovasculaire sterfte alleen en de sterfte ongeacht oorzaak, dan is de effectiviteit van de combinatietherapieën met sacubitril/valsartan beter dan die met enalapril. Omdat de betrouwbaarheidsintervallen ook hier overlappen, bestaat echter enige onzekerheid of dit verschil tussen beide behandelingen ook klinisch relevant is.

Alle NMA's tonen aan dat het effect van behandeling met sacubitril/valsartan op de mortaliteit en morbiditeit groter is dan bij de standaardbehandeling met een ACE-remmer of ARB. Doordat de RCT's van sacubitril/valsartan elk een verschillende effectiviteit van sacubitril/valsartan ten opzichte van een ACE-remmer/ARB laten zien, is er enige onzekerheid of er daadwerkelijk een statistisch significant verschil in effect is tussen sacubitril/valsartan, ACE-remmers en ARB's. Aangezien er sprake is van grote heterogeniteit tussen de verschillende RCT's is niet duidelijk of de verschillen in effectiviteit tussen de RCT's mogelijk niet veroorzaakt worden door specifieke patiëntkarakteristieken zoals bijvoorbeeld een ernstigere vorm van hartfalen.

3.3.2.3

Rationale voor eerder starten van de behandeling met sacubitril/valsartan

Tijdens de consultatieronde legde de NVVC grote nadruk op het klinisch belang van het zo vroeg mogelijk behandelen van patiënten met HFrEF met sacubitril/valsartan. Volgens de NVVC is er een klein percentage patiënten dat na optitratie van alle medicatie (behalve sacubitril/valsartan) helemaal klachtenvrij is en daarom klinisch geen opstart met sacubitril/valsartan nodig heeft, maar weegt dit niet op tegen het hogere risico op mortaliteit en ziekenhuisopnames voor de andere, veel grotere groep van patiënten met HFrEF die klinisch wel baat hebben bij het eerder starten van dit geneesmiddel. Eerder inzetten van sacubitril/valsartan zou volgens de NVVC meer ziekenhuisopnames voor hartfalen kunnen voorkomen dan het eerst inzetten van een ACE-remmer. Dat is zowel in het maatschappelijk belang (de beperkte ziekenhuiscapaciteit) als in het belang van de patiënt (betere kwaliteit van leven en minder snelle progressie van hartfalen). Daarom starten volgens de NVVC veel cardiologen tegenwoordig direct met de combinatietherapie met sacubitril/valsartan of een ACE-remmer, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer, die ook door de ESC-richtlijn wordt ondersteund [23, 24]. Volgens de NVVC is de klinische verslechtering van veel patiënten met HFrEF dusdanig snel dat zij bij het naleven van de huidige bijlage 2 voorwaarde toch al binnen enkele maanden moeten worden overgezet van een ACE-remmer naar sacubitril/valsartan. De NVVC kon echter geen betrouwbare schatting geven hoeveel maanden dit gemiddeld duurde. Uit gegevens van een Noors register blijkt dat de mediane tijdsduur tot het starten met een ACE-remmer en het switchen naar sacubitril/valsartan 267 dagen is. Ten tijde van deze registerstudie was in Noorwegen de vergoedingsvoorwaarde voor sacubitril/valsartan dezelfde als in Nederland. Uit de gegevens blijkt dat een patiënt naar verwachting dus gemiddeld 8 tot 9 maanden behandeld wordt met een ACE-remmer/ARB alvorens deze wordt overgezet op sacubitril/valsartan.

De invloed van het stadium van hartfalen op de effectiviteit van het geneesmiddel is in wetenschappelijke studies onderzocht. De gerandomiseerde dubbelblinde LIFE studie richtte zich op de effectiviteit en veiligheid van sacubitril/valsartan bij patiënten met eindstadium/gevorderd HFrEF (NYHA klasse IV)^[26, 27]. Daarbij werd sacubitril/valsartan vergeleken met valsartan, en werden de patiënten behandeld gedurende een periode van 24 weken ^[26, 27]. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden voor de verandering in NT-proBNP, ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte en algehele overleving^[26, 27]. Het merendeel van de patiënten gebruikte niet de streefdosering van sacubitril/valsartan (65% van de patiënten) of moest de behandeling vroegtijdig staken wegens ongunstige effecten (30% van de patiënten; met name i.v.m. hyperkaliëmie). De verklaring hiervoor is dat patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen vaak ook problemen krijgen met de nierfunctie waardoor de kans op hyperkaliëmie toeneemt^[26, 27]. Daarnaast werd 18% van de patiënten in de run-in fase van de LIFE studie uitgesloten van deelname vanwege een intolerantie voor een lage dosering van sacubitril/valsartan (m.n. hypotensie en verslechtering van nierfunctie) ^[26, 27]. Het percentage stakers en het percentage patiënten, dat de streefdosering niet bereikte, waren veel hoger dan de percentages in de PARADIGM-HF studie en de PIONEER-HF studie. De resultaten van de LIFE studie illustreren dat naarmate het ziekteproces vordert het steeds moeilijker wordt om de behandeling te starten en daarbij de streefdosering te bereiken^[26, 27].

Uit meerdere meta-analyses blijkt tenslotte dat er een mogelijke relatie is tussen de dosering en de effectiviteit van sacubitril/valsartan. Het effect van verschillende doseringen van sacubitril/valsartan op klinische uitkomstmaten zoals ziekenhuisopname en CV sterfte is onderzocht in de NMA van Chen et al. (2023)^[29]. Daarbij bleek dat gebruik van een lagere dosering leidt tot een verminderd effect op het voorkomen van ziekenhuisopnames of cardiovasculaire sterfte^[29]. Het bereiken

van de hoge streefdosering lijkt dus een voorspeller te zijn van de effectiviteit van dit geneesmiddel^[29].

Het verschil tussen vroeg starten (< 3 maanden na eerste diagnose) of laat starten (≥ 3 maanden na eerste diagnose) van sacubitril/valsartan bij nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF is onderzocht in de observationele retrospectieve studie van Oh et al. (2022)^[30]. In deze studie werd in de eerste 6 maanden na diagnose een duidelijk statistisch significant hoger risico gevonden voor cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen tussen patiënten die laat starten met sacubitril/valsartan vergeleken met patiënten die vroeg starten met sacubitril/valsartan (20,8% vs. 1,5%, P=0,001)^[30]. Op de langere termijn werd op de klinische uitkomstmaten echter geen verschil meer gevonden tussen beide groepen^[30]. Het vroeger starten heeft dus niet direct invloed op het effect van dit geneesmiddel op de lange termijn, maar kan mogelijk wel ziekenhuisopnames voorkomen. Deze observationele studie bevestigt de eerdergenoemde resultaten van de open-label extensiestudie van de PIONEER-HF studie^[20].

De resultaten uit de verschillende studies suggereren dat het mogelijk klinisch zinvol is om in een vroeg(er) stadium van het ziekteproces met sacubitril/valsartan te starten. Patiënten in een vroeger stadium van hartfalen bereiken vaker de streefdosering, die benodigd is voor het klinisch meest optimale effect. Hierbij dient wel overwogen te worden in hoeverre sacubitril in een vergevorderd stadium van hartfalen klinisch nog voldoende effectief kan zijn bij grote irreversibele schade aan het hart. Eerder behandelen lijkt ziekenhuisopnames te kunnen voorkomen. Op de lange termijn is er echter geen verschil in effectiviteit tussen patiënten die eerder of later zijn gestart met sacubitril/valsartan.

3.3.2.4 **Data uit open-label studies over de kwaliteit van leven voor ACE-remmer/ARB naïeve patiënten en nieuw-gediagnosticeerde patiënten**

Voor nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF en ACE-remmer/ARB naïeve patiënten is het effect van sacubitril/valsartan op de kwaliteit van leven onderzocht in de PROVE-HF studie. In deze enkelarmige open-label studie met een follow-up duur van 12 maanden werd gevonden dat 60,8% van de patiënten een verbetering had van 10 punten op de KCCQ-score. Dat betekent dat meer dan 60,8% van de patiënten een klinisch relevante verbetering ervaarde op de KCCQ score. Er werden echter geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de subgroepen wat betreft het effect van sacubitril/valsartan op de kwaliteit van leven.^[31]

In de CHAMP-HF studie is het effect van sacubitril/valsartan op de kwaliteit van leven van ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF onderzocht. Daarbij is data voor patiënten met HFrEF, die recent met sacubitril/valsartan waren gestart, gematcht met data voor patiënten met HFrEF die een ACE-remmer of ARB gebruikten en voor patiënten die geen ACE-remmer of ARB gebruikten. Het bleek dat 43,7% van de patiënten die sacubitril/valsartan gebruikten en 39,8% van de patiënten die geen sacubitril/valsartan gebruikten een klinisch relevante verbetering hadden van 5 punten op de KCCQ-score. Er was geen verschil in de verbetering van de kwaliteit van leven tussen patiënten die al eerder een ACE-remmer of ARB hadden gebruikt en patiënten die geen ACE-remmer of ARB hadden gebruikt.^[32]

Uit beide studies blijkt dus dat er tussen de verschillende subgroepen geen verschil is in effect op de kwaliteit van leven. Het is om die reden aannemelijk dat het effect op kwaliteit van leven, dat gezien werd in de PARADIGM-HF studie, ook representatief is zowel voor nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF als voor ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF.

3.3.2.5 **Aanvullende analyse van data over specifieke subgroepen**

Effectiviteit van sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die al behandeld waren met een ACE-remmer of ARB
De meeste nieuw gediagnosticeerde patiënten in de PIONEER-HF studie werden niet eerder behandeld met een ACE-remmer of ARB^[15]. Deze patiënten werden daarom meegenomen in de subgroepanalyse van ACE-remmer/ARB naïeve patiënten evenals patiënten met bestaand HF_{rEF}, die niet eerder waren behandelend met een ACE-remmer of ARB^[15]. Een kleine groep nieuw gediagnosticeerde patiënten was echter al wel eerder behandeld met een ACE-remmer of ARB^[15]. ACE-remmers en ARB's worden tenslotte ook gebruikt als standaardbehandeling voor andere cardiovasculaire aandoeningen.

In de PIONEER-HF studie waren er 27 nieuw gediagnosticeerde patiënten in de sacubitril/valsartan groep en 36 nieuw gediagnosticeerde patiënten in de enalapril groep, die al eerder behandeld werden met een ACE-remmer of ARB voor een andere aandoening. Uit de subgroepanalyses is op te maken dat er geen verschil in effectiviteit was tussen patiënten die al behandeld waren met een ACE-remmer of ARB en patiënten die daar nog niet eerder mee behandeld waren. Daarnaast werd er ook geen verschil in effectiviteit gevonden tussen patiënten met bestaand hartfalen en patiënten met nieuw gediagnosticeerd hartfalen.^[15, 17]

Effectiviteit van sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril bij patiënten met een LVEF tussen 35% en 40%

In de PARADIGM-HF studie werden geen patiënten meegenomen met een LVEF van tussen 35% en 40%^[18, 19]. Om die reden werd na een eerdere beoordeling besloten om de grenswaarde voor de bijlage 2 voorwaarde van sacubitril/valsartan te stellen op 35% en niet op de gebruikelijke 40% in de richtlijnen^[2].

In de PIONEER-HF studie werden 138 patiënten geïncludeerd met een LVEF tussen 35% en 40%, waarvan 69 patiënten in de sacubitril/valsartan groep en 69 patiënten in de enalapril groep. Uit de subgroepanalyses is op te maken dat er geen verschil in effectiviteit was tussen patiënten met een hogere of een lagere LVEF.^[16, 17]

3.4

Ongunstige effecten

Tabel 3: Ongunstige effecten van sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril bij patiënten met volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie

	sacubitril/valsartan ^[1]	enalapril ^[35]
meest frequent	<p>Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hyperkaliëmie, hypotensie en verminderde nierfunctie.</p> <p>Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anemie, hypokaliëmie, hypoglykemie, duizeligheid, hoofdpijn, syncope, vertigo, orthostatische hypotensie, hoesten, diarree, misselijkheid, gastritis, nierfalen, vermoeidheid en asthenie.</p>	<p>Zeer vaak ($\geq 1/10$): Duizeligheid, wazig zien, hoest, misselijkheid en asthenie.</p> <p>Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Depressie, hoofdpijn, syncope, smaakverandering, pijn op de borst, aritmie, angina pectoris, tachycardie, hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie), dyspneu, diarree, abdominale pijn, overgevoeligheidsreacties (waaronder huiduitslag, jeuk en angio-oedeem van het gelaat, extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en de larynx), vermoeidheid, hyperkaliëmie en verhoging van het serumcreatinine.</p>
ernstig	Angio-oedeem en nierfalen.	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), angio-oedeem, ernstige overgevoeligheidsreacties en ernstige huidreacties.

Incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In de PIONEER-HF studie is de incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten niet gemeten.^[15-17] Er is daarover wel data bekend in de PARADIGM-HF studie^[36]. Er is echter geen data beschikbaar over *ernstige* interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[36]. Aangezien de incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE) sterk vertekend wordt door het optreden van hartfalen-gerelateerde ongunstige effecten zoals verslechtering van hartfalen en cardiovasculaire sterfte, heeft het Zorginstituut besloten om enkel data te vermelden over de incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten.

In de PARADIGM-HF studie hadden 910 (21,7%) patiënten in de sacubitril/valsartan groep en 976 patiënten in de enalapril groep last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[36]. De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard^[18]. Voor de interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,94 (95% BI: 0,87;1,02).

Gradeconclusie:

Sacubitril/valsartan heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het optreden van interventie-gerelateerde ongunstige effecten vergeleken met enalapril bij ACE-remmer/ARB-naïeve volwassen patiënten met HFrEF.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Voor het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten was er enkel data van de algehele studiepoulatie van de PIONEER-HF studie beschikbaar. Data over het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten voor de ACE-remmer/ARB naïeve patiënten is niet beschikbaar.

In de PIONEER-HF studie staakte 11,6% (n=51) van de patiënten in de

sacubitril/valsartan groep en 10,2% (n=45) van de patiënten in de enalapril groep de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[16]. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten een RR berekend van 1,14 (95% BI 0,78;1,66).

Gradeconclusie:

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten bij ACE-remmer/ARB-naïeve volwassen patiënten met HFrEF.

3.4.1

Overige overwegingen

In de PIONEER-HF studie zijn veiligheidsanalyses uitgevoerd naar bijwerkingen van speciale interesse, namelijk het verslechteren van de nierfunctie, hyperkaliëmie, symptomatische hypotensie en angio-oedeem. Het aantal patiënten waarbij het verslechteren van de nierfunctie, hyperkaliëmie, symptomatische hypotensie en angio-oedeem optraden, was vergelijkbaar tussen beide behandelarmen^[15, 16]. Ook werd er geen verschil gevonden in het optreden van deze specifieke bijwerkingen tussen de verschillende subgroepen^[15, 16]. De resultaten uit deze studie kwamen grotendeels overeen met de resultaten die eerder gevonden werden in de PARADIGM-HF studie^[18]. Alhoewel in de PARADIGM-HF studie wel werd gevonden dat patiënten die sacubitril/valsartan gebruikten een statistisch significant hogere kans op symptomatische hypotensie hadden dan patiënten die enalapril gebruikten^[18].

3.5

Ervaring

De ervaring met sacubitril/valsartan is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril

	<i>sacubitril/valsartan^[1]</i>	<i>enalapril^[35]</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (2015, 210.410 uitgiftes in 2021)	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (1985)

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[1, 35]. Deze paragraaf vermeldt alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase. De overige contra-indicaties zijn gelijk voor beide geneesmiddelen.

Specifieke groepen

Ouderen

Voor zowel sacubitril/valsartan als enalapril wordt geadviseerd om de dosering aan te passen bij ouderen met een nierfunctiestoornis.

Pediatische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van sacubitril/valsartan bij kinderen van 0 t/m 17 jaar. Sacubitril/valsartan mag niet gebruikt worden door kinderen. Er is beperkte ervaring met de werkzaamheid en veiligheid van enalapril bij kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie. Enalapril mag niet gebruikt worden bij neonaten en bij kinderen met een nierfunctiestoornis of voor andere indicaties dan hypertensie. Voor kinderen is er mogelijk een dosisaanpassing voor enalapril vereist afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Nierfunctiestoornis

Voor sacubitril/valsartan hoeft de dosering niet te worden aangepast bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis en een ernstige nierfunctiestoornis moet er worden gestart met een dosering van 24 mg/26 mg twee maal per dag. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van sacubitril/valsartan bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Het moet hierbij met voorzichtigheid worden gebruikt aangezien deze patiënten een verhoogd risico op hypotensie hebben. Sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met eindstadium nierfalen. Voor enalapril is er een aangepast aanvangsdosis en dosisinterval bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Voor patiënten met een milde of matige nierfunctiestoornis is de maximale aanvangsdosis 5-10 mg per dag. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is de maximale aanvangsdosis 2,5 mg per dag en voor patiënten met eindstadium nierfalen is de maximale aanvangsdosis 2,5 mg op dialysedagen. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moeten de kaliumconcentratie en het serumcreatinine regelmatig worden gecontroleerd.

Leverfunctiestoornis

Voor sacubitril/valsartan is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh A). Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) of bij patiënten met ASAT/ALAT-waardes meer dan tweemaal de bovenlimiet van het normale bereik moet worden gestart met een dosering van 24 mg/26 mg twee maal per dag. Het gebruik van sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Voor enalapril is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis, aangezien het met name via de nieren wordt uitgescheiden.

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van sacubitril/valsartan en enalapril wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Het gebruik van sacubitril/valsartan en enalapril is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Tenzij voortzetting van sacubitril/valsartan of enalapril noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met enalapril en sacubitril/valsartan onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het gebruik van sacubitril/valsartan en enalapril tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Interacties

Sacubitril/valsartan is een remmer van OATP1B1 en OATP1B3. Om die reden kan sacubitril/valsartan mogelijk de plasmaconcentratie verhogen van OATP1B1- en OATP1B3-substraten, zoals statines. Voorzichtigheid is geboden wanneer sacubitril/valsartan gelijktijdig met statines wordt toegediend.

De actieve metabolieten van sacubitril (LBQ657) en valsartan zijn OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- en OAT3-substraten. Daarnaast is valsartan is ook een MRP2-substraat. Daarom kan de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met remmers van OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (zoals rifampicine, ciclosporine), OAT1 (bijv. tenofovir, cidofovir) of MRP2 (bijv. ritonavir) de systemische blootstelling aan LBQ657 of valsartan verhogen. De dosis van sacubitril/valsartan moet daarom mogelijk worden aangepast.

Het effect van sacubitril/valsartan op de bloeddrukverlaging kan worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van PDE-5 remmers zoals sildenafil. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van beide middelen.

Sacubitril/valsartan verlaagt de C_{max} en AUC van zowel furosemide als metformine. Om die reden moet het effect van deze geneesmiddelen worden gemonitord bij gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan.

Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan en nitraten zoals nitroglycerine kan zorgen voor een sterkere verlaging van de hartfrequentie. Er werd geen effect gezien op de bloeddrukverlaging. Over het algemeen is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Andere hypertensiva, alcohol en tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica kunnen het bloeddrukverlagende effect van enalapril versterken. Sympathomimetica verminderen het bloeddrukverlagende effect van enalapril.

Enalapril verhoogt de kans op nitritoïde reacties bij gebruik van goud-injecties.

Enalapril versterkt het bloedglucoseverlagende effect van antidiabetica (insulines en orale hypoglykemia). Hierdoor is er een hogere kans op hypoglykemie. Dit treedt met name op tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Waarschuwingen en voorzorgen

De behandeling van sacubitril/valsartan mag alleen worden gestart bij een systolische bloeddruk ≥ 100 mmHg. Het gebruik van sacubitril/valsartan bij patiënten met een systolische bloeddruk ≤ 100 mmHg is niet onderzocht. Bij zowel gebruik van sacubitril/valsartan als enalapril is symptomatische hypotensie gemeld. Voor patiënten met hartfalen wordt geadviseerd om de bloeddruk te controleren na starten en verhoging van de dosering. Als hypotensie optreedt, wordt een (tijdelijke) dosisverlaging of stopzetting van sacubitril/valsartan of enalapril aanbevolen.

De behandeling met sacubitril/valsartan mag niet worden gestart als het serumkaliumniveau $> 5,4$ mmol/l is. Het gebruik van sacubitril/valsartan en enalapril kan gepaard gaan met een verhoogd risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt het monitoren van de serum kaliumconcentratie aanbevolen.

Bij gebruik van enalapril en sacubitril/valsartan bij bilaterale stenose van de nierarterie moet de nierfunctie regelmatig worden gemonitord. Dit geldt bij sacubitril/valsartan ook voor patiënten met een unilaterale stenose van de nierarterie. Bij enalapril geldt dit als patiënten met een unilaterale stenose van de nierarterie nog maar een overgebleven nier hebben.

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van sacubitril/valsartan bij patiënten met NYHA klasse IV hartfalen.

B-type-natriuretisch peptide (BNP) is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij gebruik van sacubitril/valsartan omdat het een substraat voor neprilysine is. De biomarker NT-proBNP is in dit geval geschikter.

Bij dialyse met 'high flux'-membranen en bij LDL-afereze via dextranulfaatabsorptie moet gelijktijdig gebruik van enalapril worden vermeden vanwege de kans op anafylactoïde reacties. Dit kan worden vermeden door de ACE-remmer tijdelijk te staken vóór iedere afereze. Ook bij desensibilisatie voor dierlijke gifstoffen zijn levensbedreigende anafylactoïde reacties beschreven en is voorzichtigheid met ACE-remmers geboden. Ook dit kan vermeden worden door de ACE-remmer tijdelijk te staken.

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van enalapril bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Daarom is gebruik van enalapril bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan ontraden.

Bij patiënten die enalapril krijgen zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. Bij patiënten met collageen vaatlijden, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, moet enalapril met uiterste voorzichtigheid worden toegepast, vooral als er sprake is van een eerder bestaande nierfunctiestoornis. Als enalapril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd en dienen de patiënten geïnstrueerd te worden elk teken van infectie te melden.

Het gebruik van enalapril kan in zeldzame gevallen leiden tot leverfalen. Om die reden moet de behandeling met enalapril direct worden gestaakt bij geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen.

Psychiatrische stoornissen zoals hallucinaties, slaapstoornissen en paranoia, zijn in verband gebracht met sacubitril/valsartan. Bij het optreden van deze psychiatrische stoornissen moet overwogen worden om de behandeling met sacubitril/valsartan te staken.

Enalapriltabletten bevatten lactose als hulpstof. Om die reden wordt het gebruik van deze tabletten bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie ontraden.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van sacubitril/valsartan is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril

	sacubitril/valsartan ^[1]	enalapril ^[35]
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	2 maal daags	1-2 maal daags

Sacubitril/valsartan moet twee maal daags worden ingenomen^[1]. De tabletten worden ingenomen met een glas water en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Enalapril moet een of twee maal daags ingenomen^[35].

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Sacubitril/valsartan wordt al vergoed als vervanging van een ACE-remmer of ARB voor volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen (HFrEF) met een verminderde ejectiefractie (LVEF \leq 35%), die niet toereikend behandeld konden worden met een bètablokker en een ACE-remmer of angiotensine-II antagonist (ARB). De beoordeling in dit rapport heeft betrekking op patiënten, die niet eerder behandeld werden met een ACE-remmer of een ARB, en nieuw-gediagnosticeerde patiënten, waarvoor gebruik van sacubitril/valsartan nog niet vergoed wordt.

De effectiviteit en veiligheid van sacubitril/valsartan bij ACE-remmer/ARB naïeve volwassen patiënten met HFrEF is onderzocht door middel van een subgroepanalyse in een dubbelblinde, gecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie (PIONEER-HF). In deze studie werd de effectiviteit van sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril. De kwaliteit van leven en de interventie-gerelateerde ongunstige effecten zijn in deze studie niet meegenomen. Daarvoor is data gebruikt uit de PARADIGM-HF studie. Dit is een dubbelblinde, gecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie bij volwassen patiënten met bestaand HFrEF, die een ACE-remmer of ARB gebruikt hebben.

Gunstige effecten

Voor ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF werd in de PIONEER-HF studie gevonden dat het vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval onzeker is of sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengestelde uitkomstmaat). Daarnaast werd er voor deze subgroep gevonden dat sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril een statistisch significant effect heeft op de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen. Het is echter onzeker of dit ook een klinisch relevante verlaging is. Het effect op de kans op cardiovasculaire sterfte en sterfte ongeacht oorzaak is vanwege het lage aantal events in de PIONEER-HF studie voor deze subgroep zeer onzeker. In de PARADIGM-HF studie werd voor sacubitril/valsartan geen klinisch relevant effect gevonden op de kwaliteit van leven.

Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van sacubitril/valsartan bij ACE-remmer/ARB naïeve volwassen patiënten met HFrEF is consistent met het bekende veiligheidsprofiel van sacubitril/valsartan bij volwassen patiënten met bestaand HFrEF, die een ACE-remmer of ARB gebruikten. De incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten is vergelijkbaar met enalapril. Ook het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten verschilde nauwelijks tussen sacubitril/valsartan en enalapril.

Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

De ervaring met sacubitril/valsartan is voldoende en met enalapril is deze ruim. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van sacubitril/valsartan zijn acceptabel.

Discussie

De studieduur van de PIONEER-HF studie was met 8 weken zeer kort. Deze studie was enkel opgezet om een klinisch relevant verschil te vinden voor de verandering in NT-proBNP waarde. Cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname werden in deze

studie alleen meegenomen als exploratieve uitkomstmaten. Voor de gehele studiepopulatie werd echter wel een klinisch relevant en statistisch significant effect gevonden op zowel de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen en ziekenhuisopname alleen. De resultaten wijzen dezelfde kant op als de resultaten, die eerder werden gevonden in de PARADIGM-HF studie. De PIONEER-HF studie laat daarnaast zien dat er geen verschillen in effectiviteit waren voor de afzonderlijke subgroepen. De korte studieduur leidt er wel toe dat er enige onzekerheid is over de langetermijn-effectiviteit bij deze groep patiënten. De effecten, die gevonden werden in de PARADIGM-HF studie, zijn mogelijk wel representatief voor patiënten met acuut HFrEF. Patiënten in de PIONEER-HF studie hadden aan het eind daarvan een gemiddelde NT-proBNP waarde, die overeenkwam met de baseline NT-proBNP waarde in de PARADIGM-HF studie. Hartfalen is een autonoom progressieve ziekte waarbij er sprake is van een periodes van acute verslechtering (verslechterend hartfalen) gevolgd door stabiele periodes. Patiënten in de PIONEER-HF studie bevonden zich in het begin van de studie in een periode van verslechterend hartfalen, terwijl patiënten in het begin van de PARADIGM-HF studie zich bevonden in een stabiele fase. Er is echter grote onzekerheid over de effectiviteit bij ACE-remmer/ARB naïeve en/of nieuw-geïdiagnosticeerde patiënten met HFrEF die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor verslechterend hartfalen. Deze patiënten werden immers in geen van beide studies meegenomen.

Tijdens de consultatieronde heeft de NVVC het belang benadrukt van het voorkomen van ziekenhuisopnames door het eerder starten met sacubitril/valsartan. De NVVC geeft daarnaast aan dat in de afweging moet worden meegenomen in hoeverre het klinisch onnodig starten met sacubitril/valsartan voor een kleine groep van patiënten niet opweegt tegen het hoger risico van mortaliteit en ziekenhuisopnames voor de andere, veel grotere groep van patiënten. Daarnaast blijkt uit een Noorse registerstudie dat patiënten gemiddeld na 8,8 maanden overstappen van een ACE-remmer of ARB op sacubitril/valsartan. In Noorwegen gold destijds dezelfde vergoedingsvoorwaarde als in Nederland.

Verschillende studies laten zien dat eerder starten met sacubitril/valsartan mogelijk ziekenhuisopnames voorkomt in de fase waarin patiënten op dit moment nog behandeld worden met een ACE-remmer of ARB. Op de lange termijn is er echter geen verschil in effect op ziekenhuisopnames voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte en sterfte ongeacht oorzaak tussen patiënten, die vroeg of laat gestart zijn met sacubitril/valsartan.

Uit recente NMA's kan met enige terughoudendheid worden geconcludeerd dat het effect van behandeling met sacubitril/valsartan op ziekenhuisopnames, mortaliteit en morbiditeit consequent positiever is dan bij de standaardbehandeling met een ACE-remmer of ARB. Er zijn echter enkele studies die geen statistisch significant verschil lieten zien tussen een ACE-remmer en sacubitril/valsartan. De verschillen tussen de studies kunnen echter mogelijk ook samenhangen met een verschil in baselinekarakteristieken. Zo blijkt uit de recent gepubliceerde LIFE studie dat de effectiviteit van sacubitril/valsartan mogelijk vermindert als het gestart wordt bij patiënten met eindstadium hartfalen. Dit is ook te verklaren vanuit het ziektebehoop. Zo is de reactiviteit van het hart op de natiuretische peptiden verminderd bij patiënten met zeer vergevorderd hartfalen. De werkzaamheid van sacubitril is hierdoor mogelijk verminderd. Daarnaast blijkt dat patiënten met eindstadium hartfalen het geneesmiddel minder goed verdragen en vaker een suboptimale dosering gebruiken of het geneesmiddel eerder moeten staken vanwege bijwerkingen dan patiënten in een vroeger stadium van hartfalen. Aangezien dit een vrij beperkte studie is, zijn er geen harde conclusies uit op te maken. Het benadrukt

wel dat de effectiviteit van dit geneesmiddel tenminste deels samenhangt met de ernst van (het stadium van) hartfalen.

Alle voorliggende data en onzekerheden overziende, acht het Zorginstituut wetenschappelijk én klinisch voldoende bewezen dat sacubitril/valsartan een meerwaarde heeft bij patiënten met HFrEF die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor (verslechterend) hartfalen. Op dit moment zijn nog geen gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met HFrEF, die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis en die nog geen ACE-remmer/ARB gebruikt hebben of nieuw-gediagnosticeerd hartfalen hebben. Om die reden kan het Zorginstituut bij gebrek aan adequaat wetenschappelijk bewijs de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril bij deze patiëntengroep niet wetenschappelijk betrouwbaar vaststellen.

4.2

Eindconclusie

Sacubitril/valsartan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF \leq 40%) die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de voorliggende data dat sacubitril/valsartan onder deze omstandigheden een **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** heeft ten opzichte van enalapril. Vanwege het ontbreken van adequaat wetenschappelijk bewijs is het op dit moment niet mogelijk om de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril wetenschappelijk betrouwbaar te beoordelen voor nieuw-gediagnosticeerde en/of ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF, die niet zijn opgenomen in ziekenhuis voor hartfalen. Bij deze patiëntengroep voldoet sacubitril/valsartan voorsnog niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Start bij hartfalen met matige ('midrange') of verminderde ('reduced') ejectiefractie (HFmrEF of HFrEF) met een ACE-remmer en geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum. Voeg een selectieve bètablokker toe als de patiënt klinisch stabiel is (met name geen tekenen van overvulling). Overweeg bij persisterende klachten ondanks adequate instelling, toevoeging van een aldosteronantagonist. Een combinatie van deze middelen verlicht de klachten en kan een vroegtijdige mortaliteit en de kans op ziekenhuisopname door hartfalen verminderen. De behandeling van hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) is vooral symptomatisch; geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum en behandel eventuele cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire co-morbiditeit.

Sacubitril/valsartan kan worden toegepast voor de behandeling van chronisch hartfalen in de tweedelijnszorg. Zie voor meer informatie ESC-richtlijn Hartfalen 2021.

5.2 Nieuw advies

Start bij hartfalen met matige ('midrange') ejectiefractie (HFmrEF) of verminderde ('reduced') ejectiefractie (HFrEF) met een ACE-remmer. Geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum. Voeg een selectieve bètablokker toe als de patiënt klinisch stabiel is (met name geen tekenen van overvulling). Overweeg bij persisterende klachten ondanks adequate instelling, toevoeging van een aldosteronantagonist. Een combinatie van deze middelen verlicht de klachten en kan een vroegtijdige mortaliteit en de kans op ziekenhuisopname door hartfalen verminderen. De behandeling van hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) is vooral symptomatisch; geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum en behandel eventuele cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire co-morbiditeit.

Sacubitril/valsartan kan worden toegepast bij patiënten met HFrEF, die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen of als alternatief voor een ACE-remmer bij ambulante patiënten met HFrEF, die niet toereikend worden behandeld met een ACE-remmer (of een angiotensine-II-antagonist) in combinatie met een betablokker. Om passende hartfalenzorg te bevorderen dient sacubitril/valsartan te worden toegepast onder supervisie van een cardioloog met passende begeleiding door een huisarts.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2022 met de volgende zoektermen:

(Sacubitril AND Valsartan AND Enalapril) AND (heart failure) AND (reduced) met filters voor clinical trial en meta-analyse

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar
PIONEER-HF Velazquez, 2019 ^[16] Morrow, 2019 ^[17] Ambrosy, 2020 ^[15] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde, dubbelblinde, interventie-gecontroleerde, multicenter, fase III studie FU: 8 weken	881 Sacubitril/valsartan: 440 Enalapril: 441	Patiënten ≥ 18 jaar met hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF ≤ 40%) en een NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen en zijn gestabiliseerd.	Sacubitril/valsartan 2 dd 24/26 mg, 49/51 mg of 97/103 mg Enalapril 2 dd 2,5 mg, 5 mg of 10 mg Beiden toegevoegd aan de standaardbehandeling.	Primair: absoluut verschil in NT-proBNP waarde vanaf de baseline. Secundair of exploratief: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengesteld), cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, sterfte ongeacht oorzaak, veiligheid en bijwerkingen.	
PARADIGM-HF McMurray, 2014 ^[18] Lewis, 2017 ^[19] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde, dubbelblinde, interventie-gecontroleerde, multicenter, fase III studie Mediane FU: 27 maanden	8399 Sacubitril/valsartan: 4187 Enalapril: 4212	Patiënten ≥ 18 jaar met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV) met verminderde ejectiefractie (LVEF ≤ 35%) en een NT-proBNP ≥ 400 pg/ml die al behandeld werden met een ACE-remmer, een ARB en/of een bètablokker in een stabiele dosis voor 4 weken.	Sacubitril/valsartan 2 dd 200 mg Enalapril 2 dd 10 mg Beiden toegevoegd aan de standaardbehandeling.	Primair: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengesteld) Secundair: cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, sterfte ongeacht oorzaak, kwaliteit van leven (KCCQ-score), veiligheid en bijwerkingen.	In de PARADIGM-HF studie werden stopregels gehanteerd.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

<p><u>Ter ondersteuning:</u> CHAMP-HF Khariton, 2019^[32]</p> <p>Subgroep/exploratieve analyses</p>	<p>Prospectieve, observationele, multicenter, register studie</p> <p>FU: 12 maanden</p>	<p>1524 patiënten</p> <p>Sacubitril/valsartan: 508</p> <p>ACE-remmer of ARB: 482</p> <p>Geen sacubitril/valsartan, ACE-remmer of ARB: 534</p>	<p>Patiënten ≥ 18 jaar met chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF ≤ 40%) die tenminste een orale behandeling gebruikten voor hartfalen</p>	<p>Sacubitril/valsartan</p> <p>Patiënten werden gematcht met een controlegroep die een ACE-remmer of een ARB gebruikten en een controlegroep die geen sacubitril/valsartan, ACE-remmer of ARB gebruikten</p>	<p>Primair: KCCQ-12 score (kwaliteit van leven en gezondheidstoestand)</p>	<p>Deze studie werd meegenomen als ondersteunend bewijs voor de kwaliteit van leven bij ACE-remmer/ARB naïeve patiënten met HFrEF.</p>
<p><u>Ter ondersteuning:</u> PROVE-HF Piña, 2021^[31]</p> <p>Subgroep/exploratieve analyses</p>	<p>Open-label, enkelarmige multicenter fase IV studie</p> <p>FU: 52 weken</p>	<p>794 patiënten</p>	<p>Patiënten ≥ 18 jaar met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV) met verminderde ejectiefractie (LVEF ≤ 40%)</p>	<p>Sacubitril/valsartan: Streefdosering: 2 dd 97/103 mg</p>	<p>Primair: absoluut verschil in NT-proBNP waarde vanaf de baseline en cardiac remodeling.</p> <p>Secundair: Kwaliteit van leven en gezondheidstoestand (KCCQ-23)</p>	<p>Deze studie werd meegenomen als ondersteunend bewijs voor de kwaliteit van leven bij nieuw-gediagnosticeerde patiënten.</p>
<p><u>Ter ondersteuning:</u> Open-label extensie fase PIONEER-HF studie DeVore et al. 2020^[20]</p>	<p>Open-label, rollover, fase III extensiestudie</p> <p>FU: 4 weken</p>	<p>832 patiënten</p> <p>Sacubitril/valsartan 12 weken: 417</p> <p>Enalapril 8 weken → sacubitril/valsartan 4 weken: 415</p>	<p>Patiënten die eerder meededen aan de PIONEER-HF studie.</p>	<p>Rollover model: Enalapril → sacubitril/valsartan</p> <p>Sacubitril/valsartan → sacubitril/valsartan</p>	<p>Primair: absoluut verschil in NT-proBNP waarde vanaf de baseline.</p> <p>Secundair: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengesteld), cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, sterfte ongeacht oorzaak, veiligheid en bijwerkingen.</p>	<p>Deze studie werd meegenomen als ondersteunend bewijs.</p>

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Senni, 2020 ^[37] (TRANSITION-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Open-label gerandomiseerde enkelarmige studie waarbij vooral gekeken is naar het verschil in effectiviteit en veiligheid bij het starten van sacubitril/valsartan voorafgaand of na ontslag uit het ziekenhuis. In deze studie werd niet vergeleken met enalapril of een andere ACE-remmer.
Mitchel, 2021 ^[38] Myhre, 2022 ^[39] (EVALUATE-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde dubbel-dummy multicenter studie waarbij sacubitril/valsartan vergeleken werd met enalapril bij volwassen patiënten met HFrEF. In deze studie werd het effect van sacubitril/valsartan onderzocht op aorta stijfheid en biomarkers. Mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten.
Charuel, 2021 ^[40]	Voldoet niet aan de PICO. Systematische review en meta-analyse van onderzoeken die zijn uitgevoerd met sacubitril/valsartan versus een comparator bij patiënten met zowel HFrEF als HFpEF. In deze meta-analyse werden geen subgroepanalyses uitgevoerd bij de subgroepen uit de PICO.
Halle, 2021 ^[41] (ACTIVITY-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij sacubitril/valsartan vergeleken werd met enalapril bij volwassen patiënten met HFrEF. In deze studie werd het effect van sacubitril/valsartan onderzocht op het uithoudingsvermogen en het zuurstofverbruik. Mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten.
Khandwalla, 2021 ^[42] Owens, 2021 ^[43] (AWAKE-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij sacubitril/valsartan vergeleken werd met enalapril bij volwassen patiënten met HFrEF. In deze studie werd het effect van sacubitril/valsartan onderzocht op het verminderen van slaapapneu en slaapproblemen. Mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten.
Dos Santos, 2021 ^[44] (NEPRIExToI-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij sacubitril/valsartan vergeleken werd met enalapril bij volwassen patiënten met HFrEF. In deze studie werd het effect van sacubitril/valsartan onderzocht op het uithoudingsvermogen. Mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten.
Piepoli, 2021 ^[45] (OUTSTEP-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij sacubitril/valsartan vergeleken werd met enalapril bij volwassen patiënten met HFrEF. In deze studie werd het effect van sacubitril/valsartan onderzocht op het uithoudingsvermogen. Mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten.
Tsutsui, 2021 ^[46] (PARALLEL-HF)	Voldoet niet aan de PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij sacubitril/valsartan vergeleken werd met enalapril bij volwassen Japanse patiënten met HFrEF. In deze studie werden enkel patiënten met de Japanse etniciteit geïncludeerd en daarom is de populatie niet extrapoleerbaar naar Nederlandse patiënten met HFrEF. Daarnaast gebruikte alle patiënten vier weken voorafgaand aan de inclusie een stabiele dosis van een ACE-remmer of ARB en hadden ze een LVEF ≤ 35%. Er werden in de studie dus geen patiënten geïncludeerd met een LVEF tussen de 35% en 40%.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken sacubitril/valsartan
EMA ^[36]	2015	European Public Assessment Report (EPAR) sacubitril/valsartan
CBG ^[35]	2021	Samenvatting van de productkenmerken enalapril
ESC ^[3]	2021	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
NHG ^[4]	2021	Standaard M51: Hartfalen (versie 4.0)
EMA ^[9]	2017	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure
ESC ^[10]	2013	Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document
ZINL ^[2]	2016	FT rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	PIONEER-HF ^[15-17]				PARADIGM-HF ^[18]	
	Totale studiepopulatie		ACE-remmer/ARB naïef		Totale studiepopulatie	
Behandelgroep	Sacubitril/valsartan	Enalapril	Sacubitril/valsartan	Enalapril	Sacubitril/valsartan	Enalapril
Aantal patiënten	440	441	232	227	4187	4212
Vrouw, aantal (%)	113 (25,7%)	133 (30,2%)	65 (28%)	75 (33%)	879 (21,0%)	953 (22,6%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (± SD) of mediaan (IQR)	61 (51-71)	63 (54-72)	60 (49-70)	62 (52-71)	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
BMI (kg/m ²), gemiddeld (± SD) of mediaan (IQR)	30,5 (25,9-37,1)	30,0 (25,8-36,9)	30 (25-37)	30 (26-36)	28,1 ± 5,5	28,2 ± 5,5
Etniciteit, aantal (%)						
Kaukasisch	261 (59,3%)	254 (57,6%)	-	-	2763 (66,0%)	2781 (66,0%)
Afrikaanse afkomst	158 (35,9%)	158 (35,8%)	73 (31%)	65 (29%)	213 (5,1%)	215 (5,1%)
Aziatisch	-	-	-	-	759 (18,1%)	750 (17,8%)
Overig	-	-	-	-	452 (10,8%)	466 (11,1%)
Bestaand hartfalen, %	298 (67,7%)	278 (63,0%)	118 (51%)	100 (44%)	-	-
NYHA klasse, aantal (%)						
I	4 (0,9%)	5 (1,1%)	1 (1%)	1 (1%)	180 (4,3%)	209 (5,0%)
II	100 (22,7%)	122 (27,7%)	24 (26%)	11 (15%)	2998 (71,6%)	2921 (69,3%)
III	283 (64,3%)	269 (61,0%)	61 (65%)	53 (72%)	969 (23,1%)	1049 (24,9%)
IV	39 (8,9%)	36 (8,2%)	8 (9%)	9 (12%)	33 (0,8%)	27 (0,6%)
Onbekend/niet toepasbaar	14 (3,2%)	9 (2,0%)	138	153	7 (0,2%)	6 (0,1%)
Hartfrequentie (slagen/minuut), gemiddeld (± SD) of mediaan (IQR)	81 (72-92)	80 (72-91)	83 (74-94)	80 (72-91)	72 ± 12	73 ± 12
Systolische bloeddruk (mmHg), gemiddeld (± SD) of mediaan (IQR)	118 (110-133)	118 (109-132)	118 (110-132)	118 (109-132)	122 ± 15	121 ± 1115
LVEF (%), gemiddeld (± SD) of mediaan (IQR)	24 (18-30)	25 (20-30)	20 (15-30)	25 (20-30)	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
eGFR (ml/min/1,73m ²), gemiddeld (± SD) of mediaan (IQR)	58,4 (47,5-71,5)	58,9 (47,4-70,9)	59,7 (48,0-72,3)	59,0 (48,7-71,9)	-	-

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

NT-proBNP (pg/ml), mediaan (IQR)	2883 (1610-5403)	2536 (1363-4917)	2723 (1522-5503)	2454 (1337-4325)	1631 (885-3154)	1594 (886-3305)
Medicatie voor hartfalen, aantal (%)						
ACE-remmer of ARB	208 (47,3%)	214 (48,5%)	0	0	ACE-remmer: 3266 (78,0%) ARB: 929 (22,2%)	ACE-remmer: 3266 (77,5%) ARB: 963 (22,9%)
Bètablokker	262 (59,5%)	263 (59,6%)	93 (40%)	88 (39%)	3899 (93,1%)	3912 (92,9%)
Aldosteronantagonist	48 (10,9%)	40 (9,1%)	11 (5%)	9 (4%)	2271 (54,2%)	2400 (57,0%)
(Lis)diuretica	262 (59,5%)	240 (54,4%)	95 (41%)	72 (32%)	3363 (80,3%)	620 (14,7%)
Digoxine	41 (9,3%)	35 (7,9%)	22 (9%)	10 (4%)	1223 (29,2%)	1316 (31,2%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
PARADIGM-HF	+	+	+	+	+	+	-
PIONEER-HF	+	+	+	+	+	+	+

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking sacubitril/valsartan versus enalapril bij ACE-remmer/ARB naïeve volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	sacubitril/valsartan	enalapril	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (klinische relevantiegrens: HR 0,90 en 1,10) (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	ernstig*	niet gevonden	18/232 (7.8%)	29/227 (12.8%)	HR 0.57 (0.32 tot 1.03)	53 minder per 1.000 (van 85 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------	----------	---------------	---------------	----------------	----------------------------	---	--------------	----------

Cardiovasculaire sterfte (klinische relevantiegrens: HR 0,95 en 1,05) (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	zeer ernstig*	niet gevonden	2/232 (0.9%)	6/227 (2.6%)	HR 0.32 (0.06 tot 1.57)	18 minder per 1.000 (van 25 minder tot 15 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------	---------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	--	-------------------	----------

Ziektenhuisopname voor hartfalen (klinische relevantiegrens: HR 0,90 en 1,10) (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	ernstig*	niet gevonden	14/232 (6.0%)	25/227 (11.0%)	HR 0.51 (0.27 tot 0.99)	52 minder per 1.000 (van 79 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------	----------	---------------	---------------	----------------	----------------------------	---	--------------	----------

Sterfte ongeacht oorzaak (klinische relevantiegrens: HR 0,95 en 1,05) (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	zeer ernstig*	niet gevonden	4/232 (1.7%)	7/227 (3.1%)	HR 0.54 (0.16 tot 1.85)	14 minder per 1.000 (van 26 minder tot 25 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------	---------------	---------------	--------------	--------------	----------------------------	--	-------------------	----------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

Kwaliteit van leven; incidentie verbetering/verslechtering ≥ 5 punten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 36 maanden)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	Verbetering met ≥ 5 punten 378/1087 (34,8%)	Verbetering met ≥ 5 punten 368/1091 (33,7%)	Verbetering met ≥ 5 punten RR 1,03 (0,92 tot 1,16)	Verbetering met ≥ 5 punten 10 meer per 1.000 (van 27 minder tot 54 meer)		CRUCIAAL
							Verslechtering met ≥ 5 punten 350/1087 (32,2%)	Verslechtering met ≥ 5 punten 401/1091 (36,8%)	Verslechtering met ≥ 5 punten RR 0,89 (0,80 tot 1,00)	Verslechtering met ≥ 5 punten 40 minder per 1.000 (van 74 minder tot 0 minder)		

Percentage patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: mediaan 27 maanden)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	910/4203 (21.7%)	976/4229 (23.1%)	RR 0.94 (0.87 tot 1.02)	14 minder per 1.000 (van 30 minder tot 5 meer)		CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	------------------	------------------	----------------------------	---	--	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	ernstige	niet gevonden	51/440 (11.6%)	45/441 (10.2%)	RR 1.14 (0.78 tot 1.66)	14 meer per 1.000 (van 22 minder tot 67 meer)		CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------------------	----------	---------------	----------------	----------------	----------------------------	--	--	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Uitleg

- De follow-up duur van de PIONEER-HF studie was maar 8 weken en voldeed daarmee niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor gunstige effecten. De PARADIGM-HF studie liet wel een klinisch relevant effect zien op de lange termijn voor deze uitkomstmaat, echter betreft dit een andere patiëntenpopulatie en daarom is het onzeker wat het exacte effect van sacubitril/valsartan is op de lange termijn bij deze patiëntengroep. De patiëntenpopulatie zoals bestudeerd in de PIONEER-HF studie komt niet geheel overeen met die van de PICO. In de PIONEER-HF studie werden namelijk alleen patiënten geïncludeerd die waren opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Dit alles leidt tot onzekerheid of het gevonden effect zal optreden in de Nederlandse patiëntenpopulatie.
- Het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 0,90 daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.
- Het aantal events was zeer laag vanwege de korte follow-up duur en daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van sacubitril/valsartan vergeleken met enalapril zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen sacubitril/valsartan en enalapril is daardoor zeer onnauwkeurig.
- De patiëntenpopulatie in de PARADIGM-HF studie komt niet overeen met de patiëntenpopulatie in de PICO. De studie bevat enkel patiënten die al eerder behandeld waren met een ACE-remmer/ARB. Uit de studiegegevens van de CHAMP-HF studie blijkt dat er mogelijk geen grote verschillen zijn in het effect op de kwaliteit van leven tussen de verschillende patiëntenpopulaties. Er is echter wel enige onzekerheid over het exacte effect van sacubitril/valsartan op de kwaliteit van leven bij deze patiëntenpopulatie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracatie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

e. De patiëntenpopulatie in de PARADIGM-HF studie komt niet overeen met de patiëntenpopulatie in de PICO. De studie bevat enkel patiënten die al eerder behandeld waren met een ACE-remmer/ARB. Uit de studiegegevens van de PIONEER-HF studie blijkt dat er mogelijk geen grote verschillen zijn in veiligheid tussen de verschillende patiëntenpopulaties. Er is echter wel enige onzekerheid over het exacte effect van sacubitril/valsartan op het optreden van interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij deze patiëntenpopulatie.

f. De follow-up duur van de PIONEER-HF studie was maar 8 weken en voldeed daarmee niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor ongunstige effecten. Het is daarom onzeker wat het effect van sacubitril/valsartan is op de lange termijn bij deze patiëntengroep.

g. Het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 1,25 daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer of angiotensine II antag | 30 maart 2023

Literatuur

1. EMA. SPC Entresto. 2020. Geraadpleegd op 28-10-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_nl.pdf.
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie 2016.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2022; 24: 4-131.
4. De Boer R, Dieleman-Bij de Vaate A, Isfordink L, et al. NHG-standaard M51: Hartfalen. 2021. Geraadpleegd op 15-09-2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen#volledige-tekst-literatuur>.
5. Greene SJ, Fonarow GC and Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. Circ Heart Fail 2020; 13: e007132.
6. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 935-44.
7. Januzzi JL, Jr. and Butler J. The Importance of Worsening Heart Failure: Hiding in Plain Sight. J Am Coll Cardiol 2022; 80: 123-5.
8. VZinfo. Hartfalen: leeftijd en geslacht. 2022. Geraadpleegd op 15-09-2022 via <https://vzinfo.nl/hartfalen/leeftijd-en-geslacht>.
9. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 2017. Geraadpleegd op 28-10-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.
10. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1082-94.
11. De Boer R, Dieleman-Bij de Vaate A, Isfordink L, et al. Totstandkoming en methoden. NHG-standaard M51 Hartfalen. 2021. Geraadpleegd op 06-02-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/files/2021-06/NHG-Standaard%20Hartfalen%20Totstandkoming.pdf>.
12. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020; 22: 1342-56.
13. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1245-55.
14. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2379-90.
15. Ambrosy AP, Braunwald E, Morrow DA, et al. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 1034-48.
16. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019; 380: 539-48.

17. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. In: (eds). *Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial*. United States: 2019. 139: 2285-8 pagina's.
18. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
19. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017; 10.
20. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. Initiation of Angiotensin-Nepriylisin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 202-7.
21. Park DY, An S, Attanasio S, et al. Network Meta-Analysis Comparing Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2023; 187: 84-92.
22. Rahhal A, Kasem M, Orabi B, et al. Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Using Real-World Data: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48: 101412.
23. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 73-84.
24. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 121-8.
25. Ødegaard KM, Lirhus SS, Melberg HO, et al. Adherence and persistence to pharmacotherapy in patients with heart failure: a nationwide cohort study, 2014-2020. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 405-15.
26. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 17-25.
27. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, et al. Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 449-56.
28. Sokos GG and Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag* 2020; 16: 41-51.
29. Chen WW, Jiang J, Gao J, et al. Efficacy and safety of low-dose sacubitril/valsartan in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2023.
30. Oh JH, Lee JM, Lee HJ, et al. The benefits of the earlier use of sacubitril/valsartan in de novo heart failure with reduced ejection fraction patients. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2435-44.
31. Piña IL, Camacho A, Ibrahim NE, et al. Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 42-51.
32. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Health Status Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 933-41.
33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.

34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.
35. CBG. SPC Renitec. 2021. Geraadpleegd op 28-10-2022 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h10852_smpc.pdf.
36. EMA. European Public Assessment Report EPAR Entresto. 2015. Geraadpleegd op 28-10-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entresto-epar-public-assessment-report_en.pdf.
37. Senni M, Wachter R, Witte KK, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 303-12.
38. Mitchell GF, Solomon SD, Shah AM, et al. Hemodynamic Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Enalapril in Patients With Heart Failure in the EVALUATE-HF Study: Effect Modification by Left Ventricular Ejection Fraction and Sex. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e007891.
39. Myhre PL, Claggett BL, Shah AM, et al. Changes in cardiac biomarkers in association with alterations in cardiac structure and function, and health status in heart failure with reduced ejection fraction: the EVALUATE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1200-8.
40. Charuel E, Menini T, Bedhomme S, et al. Benefits and adverse effects of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9: e00844.
41. Halle M, Schöbel C, Winzer EB, et al. A randomized clinical trial on the short-term effects of 12-week sacubitril/valsartan vs. enalapril on peak oxygen consumption in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the ACTIVITY-HF study. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 2073-82.
42. Khandwalla RM, Grant D, Birkeland K, et al. The AWAKE-HF Study: Sacubitril/Valsartan Impact on Daily Physical Activity and Sleep in Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21: 241-54.
43. Owens RL, Birkeland K, Heywood JT, et al. Sleep Outcomes From AWAKE-HF: A Randomized Clinical Trial of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail* 2021; 27: 1466-71.
44. Dos Santos MR, Alves MNN, Jordão CP, et al. Sacubitril/valsartan versus enalapril on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blind, active-controlled study. *Am Heart J* 2021; 239: 1-10.
45. Piepoli MF, Hussain RI, Comin-Colet J, et al. OUTSTEP-HF: randomised controlled trial comparing short-term effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on daily physical activity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 127-35.
46. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circ J* 2021; 85: 584-94.



Budgetimpactanalyse van sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van nieuwe ACEi/ARB naïeve volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfracctie (HFrEF)

Beoordeling in het kader van uitbreiding van bijlage 2 voorwaarden van het GVS

Datum 13 februari 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022006469
Volgnummer	2022006547
	mr. drs. K.G. Watson MD, plv secretaris WAR-CG KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Novartis Pharma B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—6
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—12
2.3	Kosten per patiënt per jaar—12
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als voor sacubitril/valsartan (Entresto®) de bijlage 2 voorwaarden worden uitgebreid. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Sacubitril/valsartan (Entresto®) is geregistreerd voor volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfractie (HFrEF) ^[1].

Indicatie waar vergoeding voor wordt aangevraagd

Het Zorginstituut heeft in een eerder advies vastgesteld dat sacubitril/valsartan bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfractie (HFrEF) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van enalapril. Deze meerwaarde is alleen vastgesteld voor de patiënten die al stabiel gedoseerd zijn op een ACE-remmer/ARB en bètablokker. Er was destijds geen bewijs voor sacubitril/valsartan als behandeling bij nieuw gediagnosticeerde patiënten, omdat de PARADIGM-HF studie alleen ambulante patiënten met HFrEF had geïncludeerd ^[2].

Dit advies resulteerde in de huidige bijlage 2 voorwaarden: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met symptomatisch chronisch hartfalen NYHA klasse II t/m IV met verminderde ejectionfractie (LVEF $\leq 35\%$) die niet toereikend kan worden behandeld met een ACE-remmer/angiotensine-II receptor blokker in combinatie met een bètablokker en dit middel gebruikt ter vervanging van de ACE-remmer/angiotensine-II receptor blokker.

De huidige vergoedingsaanvraag van de registratiehouder sluit onder andere aan bij de recente herziening van de positie van sacubitril/valsartan in de richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) ^[3]. Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat richtlijnen HFrEF definiëren als hartfalen met een verminderde ejectionfractie (LVEF) $\leq 40\%$ ^[3, 4]. De registratiehouder wil de tekst in de vergoedingsvoorwaarden gelijkstellen aan de behandelrichtlijnen en klinische praktijk. Deze wordt dan als volgt: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met symptomatisch chronisch hartfalen NYHA klasse II t/m IV met verminderde ejectionfractie (LVEF $\leq 40\%$). De registratiehouder vraagt daarnaast om uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden.

Op basis van het FT-rapport voldoet sacubitril/valsartan aan de stand van wetenschap en praktijk bij 1) de behandeling van patiënten met HFrEF die daarvoor in aanmerking komen op grond van de bestaande bijlage 2 voorwaarden, of bij 2) de behandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met HFrEF en patiënten met HFrEF die nog niet stabiel zijn gedoseerd op een ACE remmer, die voor hartfalen zijn opgenomen in het ziekenhuis. Onder deze omstandigheden heeft behandeling met sacubitril/valsartan therapeutische meerwaarde. Dit geldt niet voor respectievelijk

nieuw gediagnosticeerde patiënten met HFrEF en patiënten, die nog niet stabiel gedoseerd zijn op een ACE remmer of ARB en bètablokker, die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis. Deze subgroep wordt niet meegenomen in de BIA.

1.2

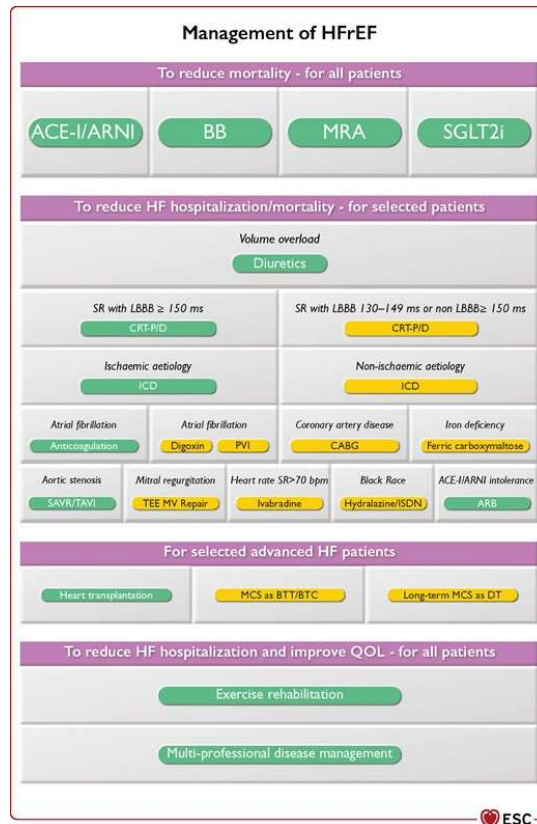
Plaats in het behandelalgoritme

Hartfalen wordt gedefinieerd als een tekortschietende pompwerking van het hart, leidend tot een complex van klachten en verschijnselen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen chronisch en tijdelijk hartfalen. Chronisch hartfalen is veelal langzaam progressief maar kan ook (tijdelijk) stabiel zijn of acuut exacerberen. Onder tijdelijk hartfalen worden bijvoorbeeld behandelbare klepgebreken, ritme- of geleidingsstoornissen verstaan ^[5]. De diagnostische classificatie volgens internationale richtlijnen is gebaseerd op de linker ventrikel ejection fractie (LVEF), veelal bepaald met echocardiografie ^[5, 4]:

- HFpEF: hartfalen met behouden (preserved) LVEF ($\geq 50\%$)
- HFmrEF: hartfalen met matige (midrange) LVEF (40-49%)
- HFrEF: hartfalen met verminderde (reduced) LVEF ($\leq 40\%$)

Er zijn in Nederland richtlijnen voor de behandeling van HFrEF beschikbaar. Dit zijn de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaard Hartfalen (laatste update 2021) en de European Society of Cardiology (ESC) richtlijn voor hartfalen (laatste update 2021) ^[6, 5]. In de NHG-richtlijn is sacubitril/valsartan nog niet opgenomen voor de specifieke groep patiënten in deze BIA. Huisartsen en cardiologen zijn beiden van mening dat sacubitril/valsartan in principe primair in de tweedelijnszorg voorgeschreven moet worden. In specifieke omstandigheden (bijv. als een patiënt met symptomen van hartfalen niet naar het ziekenhuis kan of wil) kan de huisarts in transmurale overleg met de cardioloog hier ook toe overgaan. De huisarts begeleidt eveneens patiënten met HFrEF, nadat de cardioloog hen op sacubitril/valsartan heeft ingesteld.

Sinds 2016 zijn resultaten gepubliceerd van studies waarin sacubitril/valsartan is onderzocht bij gehospitaliseerde patiënten ^[7-9]. Sacubitril/valsartan is een combinatie van een neprilysineremmer (neutrale endopeptidase, NEP) en een angiotensinereceptorblokker (ARB) → ARNI. Een deel van de in deze studies geïnccludeerde patiënten betrof nieuwe HFrEF patiënten, die niet eerder waren behandeld met een ACE-remmer of ARB. Op grond van de gepubliceerde data is de European Society of Cardiology (ESC) richtlijn in 2021 herzien. Volgens deze richtlijn kan behandeling met sacubitril/valsartan nu ook overwogen worden bij patiënten met HFrEF, die nog niet met een ACE-remmer zijn behandeld ^[3]. Sacubitril/valsartan en een ACE remmer zijn dus eerste keuze. Zie figuur 1 (links boven).



Figuur 1: Behandelalgoritme voor HFrEF volgens de ESC richtlijn en de plaats van sacubitril/valsartan (Entresto®)¹

Op dit moment worden nieuw gediagnostiseerde patiënten met HFrEF behandeld met een ACE-remmer of een ARB. In de nieuwe richtlijnen wordt sacubitril/valsartan **of** een ACE-remmer aanbevolen als eerste keus. Sacubitril/valsartan zal daarom vergeleken worden met een ACE-remmer [3].

¹ Sacubitril/valsartan (Entresto®) is een combinatie van een neprilysineremmer (neutrale endopeptidase, NEP) en een angiotensinereceptorblokker (ARB) → ARNI.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Onder de huidige vergoedingsvoorwaarden kan een deel van de patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) niet met sacubitril/valsartan behandeld worden. De budgetimpact richt zich op deze groep patiënten. Volgens de ESC-richtlijn en de huidige vergoedingsvoorwaarden betreft het de volgende patiënten:

1. Patiënten met een linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) tussen 35% en $\leq 40\%$.
2. Patiënten die niet eerder behandeld zijn met ACE-remmers of ARB (of hier niet stabiel op zijn ingesteld).

Patiënten met een LVEF tussen 35% en $\leq 40\%$.

De PARADIGM-HF studie, is een multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 8.442 patiënten waarin sacubitril/valsartan werd vergeleken met enalapril. Beide middelen zijn toegediend aan volwassen patiënten met chronisch hartfalen, NYHA-klasse II-IV en verminderde LVEF $\leq 40\%$ (later gewijzigd in $\leq 35\%$) naast een andere behandeling voor hartfalen^[10]. In de eerdere beoordeling van sacubitril/valsartan stelde het Zorginstituut vast dat 80% van de studiepopulatie een LVEF van $\leq 40\%$ heeft. Het aantal patiënten een LVEF tussen 35 en $\leq 40\%$ is niet bekend^[2]. De berekeningen van die beoordeling berustten reeds op het aantal patiënten met LVEF $\leq 40\%$. Om deze reden heeft de nu gevraagde LVEF-aanpassing naar $\leq 40\%$ in de vergoedingsbijlage geen effect op de patiëntenaantallen.

Patiënten met HFrEF, die niet eerder behandeld zijn met ACE-remmers of ARB (of hier niet stabiel op zijn ingesteld).

Incidentie en prevalentie

In 2020 waren er in Nederland 36.100 nieuwe gevallen van hartfalen^[11]. Dit komt overeen met een incidentie van 0,21% bij een totaal aantal inwoners van 17.415.000^[12]. Jaarlijks overlijden ongeveer 7.000 personen aan hartfalen^[13]. Dit is zeer waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijke aantal. Een mogelijke reden hiervoor is dat hartfalen niet als primaire maar als secundaire doodsoorzaak wordt aangewezen. Een acuut hartinfarct, beroerte of ritmestoornis wordt als primaire doodsoorzaak vermeld. Daarnaast sterven mensen met hartfalen zonder dat dit op dat moment de primaire oorzaak is^[14].

In 2020 waren er naar schatting 240.800 mensen met hartfalen bekend bij de huisarts [125.200 vrouwen en 115.700 mannen (jaarprevalentie)]^[11]. Dit komt overeen met een jaarprevalentie van 1,38% (240.800/17.415.000). Volgens de website www.VZinfo.nl van het RIVM zijn de trends van hartfalen niet eenduidig. Om deze reden neemt het Zorginstituut aan dat de prevalentie gelijk blijft in de BIA^[15].

Sacubitril/valsartan is geïndiceerd voor patiënten in de NYHA (New York Heart Association) klasse II-IV. In de eerdere beoordeling van sacubitril/valsartan werd ervan uitgegaan dat circa 70 - 95% van de patiënten met hartfalen in deze klassen vallen^[2]. Deze cijfers zijn gebaseerd op respectievelijk een Amerikaanse studie en de PARADIGM-HF studie^[10, 16]. Volgens een recente beoordeling van dapagliflozine (Forxiga®) voor dezelfde indicatie valt maximaal 85% van deze patiënten in deze klassen.^[17] Dit is gebaseerd op de CHECK-HF studie^[18]. Het gemiddelde van de range (70 - 95%) uit de sacubitril/valsartan beoordeling komt grofweg neer op 85%. Dit percentage wordt in deze BIA aangehouden om het aantal patiënten in NYHA klasse II-IV te bepalen.

Verder is sacubitril/valsartan geïndiceerd voor patiënten met systolisch hartfalen, ook wel een verminderde (linker ventrikel) ejectiefractie (HFrEF) genoemd. Naar schatting heeft ongeveer 50% van de patiënten met hartfalen HFrEF [3].

Daarnaast wordt een contra-indicatie gehanteerd voor een nierfunctie van eGFR <30 ml/min/1,73m². Daardoor komt circa 20% van de patiënten niet in aanmerking voor behandeling met sacubitril/valsartan [19, 2]. Het rapport voor dapagliflozine (Forxiga®) houdt hiervoor een percentage van 11% aan, waarbij echter niet is gecorrigeerd voor NYHA klasse I [17]. In deze BIA wordt daarom het percentage van 20% uit de eerdere beoordeling van sacubitril/valsartan aangehouden.

In de eerdere beoordeling van sacubitril/valsartan komt naar voren dat ongeveer 90% van de patiënten met symptomatisch (NYHA klasse II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie en voldoende nierfunctie, stabiel is ingesteld op een ACE-remmer of ARB en bètablokker [2]. De ESC-richtlijn geeft aan dat voor deze groep stabiele patiënten sacubitril/valsartan de ACE-remmers of ARB vervangt. Circa 10% (100% - 90%) van de patiënten met symptomatisch (NYHA klasse II-IV) chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie en voldoende nierfunctie, is dus nog niet stabiel ingesteld of nog niet behandeld met een ACE-remmer/ARB. [20] De ESC richtlijn geeft aan dat deze patiënten kunnen overwegen om te starten met sacubitril/valsartan.

Tot slot is het belangrijk om de groep van respectievelijk nieuwe patiënten met HFrEF en patiënten met HFrEF die niet stabiel gedoseerd zijn op een ACE-remmer, die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen, te onderscheiden van de groep van respectievelijk nieuwe patiënten met HFrEF of patiënten met HFrEF die niet stabiel gedoseerd zijn op een ACE remmer, die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Alleen bij de eerste groep voldoet behandeling met sacubitril/valsartan aan de stand van wetenschap en praktijk op grond van de resultaten van de PIONEER-HF studie [9]. Het is echter onduidelijk om hoeveel patiënten het precies gaat.

Op basis van de schatting van enkele cardiologen zou ongeveer 20% van de patiënten met HFrEF te maken hebben met een periode van decompensatie. Decompensatie wordt hierbij gedefinieerd als een recente periode van ziekenhuisopname voor hartfalen of poliklinische behandeling met een intraveneus diureticum. In deze BIA wordt dit percentage aangehouden voor het schatten van de omvang van de groep patiënten, die worden opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen.

Tabel 1: Geschat aantal volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met sacubitril/valsartan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Bevolking Nederland	17.685.000	17.809.000	17.923.000
Patiënten met hartfalen (1,38% jaarprevalentie)*	244.533	246.248	247.824
Patiënten met hartfalen en NYHA klasse II-IV (85%)	207.853	209.311	210.651
Patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV, LVEF ≤40% (ook wel HFrEF). (50%)	103.927	104.655	105.325
Patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV, LVEF ≤40% en eGFR>30ml/min/1,73m ² (80%)	83.141	83.724	84.260

Patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV, LVEF ≤40% en eGFR>30mL/min/1,73m ² die nog niet behandeld zijn of niet stabiel gedoseerd zijn op ACE/ARB (10%)	8.314	8.372	8.426
Patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV, LVEF ≤40% en eGFR>30mL/min/1,73m ² die nog niet behandeld zijn of niet stabiel gedoseerd zijn op ACE/ARB en zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen (20%)	1.663	1.674	1.685
Totale aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor sacubitril/valsartan (Entresto®) (voor marktpenetratie)	1.663	1.674	1.685

*gerekend met jaarprevalentie, wat alle personen betreffen die dat jaar bekend zijn bij de huisarts met HF. De incidentie is hierin al meegenomen.

Marktpenetratie

De registratiehouder neemt een marktpenetratie van 60-70% per jaar aan. Deze percentages zijn afkomstig uit de eerdere beoordeling van sacubitril/valsartan door het Zorginstituut ^[2]. Hierin werd aangegeven dat de beroepsgroep verwacht dat het gebruik in de komende 5 jaren zal toenemen tot een percentage van 60-70%. Om dit te bereiken moet elk jaar 12-14% van alle patiënten [volgens de geregistreerde indicatie; symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfracctie (HFrEF)] starten met sacubitril/valsartan.

In de budgetimpactanalyse van dapagliflozine voor dezelfde indicatie wordt de marktpenetratie van sacubitril/valsartan gebruikt als proxy. Uit de GIP-databank blijkt dat het aantal gebruikers van sacubitril/valsartan in 2017 lag op 2.754, in 2018 op 5.556, in 2019 op 10.283 en in 2020 op 16.088. Uit de eerdere beoordeling van sacubitril/valsartan kan worden opgemaakt dat in het eerste jaar 35.000 tot 47.000, in het tweede jaar 35.000 tot 48.000 en in het derde jaar 35.000 tot 48.000 patiënten in aanmerking komen voor behandeling daarmee.^[2] Gebruikmakend van deze GIP-data komt dit overeen met een daadwerkelijke marktpenetratie van 5,9 tot 7,9% (gemiddeld 7%) in het eerste jaar, 11,5 tot 15% (gemiddeld 14%) in het tweede jaar en 21,4 tot 29,4% (gemiddeld 25%) in het derde jaar na opname van sacubitril/valsartan in het basispakket ^[17, 21].

In de trend is te zien dat de uptake jaarlijks gemiddeld 12 tot 14% toeneemt, zoals voorspeld in de budgetimpactanalyse van sacubitril/valsartan^[2]. Daarom wordt in deze BIA aangenomen dat bij vergoeding van de indicatieuitbreiding de marktpenetratie al in het eerste jaar uitkomt op 65% (gemiddelde van 60% en 70%). In deze BIA blijft de marktpenetratie gedurende 3 jaar stabiel; zie tabel 2.

Er is geen reden om aan te nemen dat sacubitril/valsartan buiten de geregistreerde indicatie gebruikt zal worden. Volgens de website van de Horizonscan zou mogelijk sprake zijn van een indicatieuitbreiding voor 'post-acute myocardial infarction' ^[22].

Tabel 2: Geschat aantal patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met sacubitril/valsartan (Entresto®); inclusief marktpenetratie

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor sacubitril/valsartan.	1.663	1.674	1.685
Marktpenetratie	65%	65%	65%
Aantal patiënten per jaar behandeld met sacubitril/valsartan.	1.081	1.088	1.095

2.2

Substitutie

Op dit moment zal de groep nieuwe HFREF patiënten eerst behandeld worden met een ACE-remmer. De ESC-richtlijn geeft aan dat patiënten, die nog niet behandeld zijn met een ACE-remmer of hier niet stabiel op zijn ingesteld, behandeld kunnen worden met sacubitril/valsartan. Daarom zal sacubitril/valsartan de ACE-remmer (deels) vervangen. Volgens de GIP-data worden 3 ACE-remmers in grofweg gelijke onderlinge verhouding gebruikt: enalapril, lisinopril en perindopril.

De kosten voor bijvoorbeeld enalapril zijn als volgt berekend. De streefdosering van enalapril is 20mg in 1 à 2 doseringen per dag. De gemiddelde maximale kosten per tablet van 20mg zijn €0,044 (Z-index april 2023). Per jaar heeft een patiënt maximaal 730 tabletten nodig (2 * 365). In totaal bedragen de maximale kosten per patiënt per jaar van enalapril €32,12. De gemiddelde maximale kosten voor een tablet lisinopril bedragen €0,09 en voor perindopril €0,11. Omdat de kosten van ACE remmers dusdanig laag zijn in verhouding tot de kosten van sacubitril/valsartan wordt in deze budgetimpactanalyse niet gerekend met substitutie.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van sacubitril/valsartan bedraagt €118,11 per verpakking van 56 stuks (200mg). Dat komt neer op €2,109 per tablet (Z-index februari 2022). Tabletten met verschillende doseringen (50mg, 100mg en 200mg) hebben een gelijke stukprijs.

De aanbevolen startdosering van sacubitril/valsartan is 100mg tweemaal daags. Na 2 tot 4 weken dient dit verdubbeld te worden tot de streefdosering van 200mg. Volgens de SmPC is er beperkte ervaring bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of ARB gebruiken, of alleen lage doses. Daarom wordt bij deze patiënten een startdosis van 50mg tweemaal daags aanbevolen en om dit elke 3-4 weken te verdubbelen tot de streefdosering van 200mg bereikt is ^[1].

Sacubitril/valsartan is een combinatie van een neprilysineremmer (neutrale endopeptidase, NEP) en een angiotensinereceptorblokker (ARB) → ARNI. Deze medicatie is gecontra-indiceerd bij gebruik van ACE-remmers. Zij kunnen dus niet tegelijk gebruikt worden. Pas na een tussenperiode van minimaal 36 uur na inname van de laatste dosis ACE-remmer kan gestart worden met een ARNI.

Sacubitril/valsartan is geïndiceerd voor patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFREF). Het is mogelijk dat patiënten niet toereikend behandeld kunnen worden met een ACE-remmer of ARB. Op dit punt vallen deze patiënten onder de huidige bijlage 2 voorwaarden, en daarom buiten de scope van deze BIA. Op basis van real world evidence (hierna: RWE) van een Noors

landelijk register is een inschatting gemaakt van de periode tussen de diagnose hartfalen en de start van sacubitril/valsartan. In deze studie zijn alle patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen met tenminste een ziekenhuiscontact voor hartfalen in de periode 2014 tot en met 2020. In totaal werden 54.899 patiënten gevolgd. In de studie werd de groep patiënten, die start met een ARNI (sacubitril/valsartan), apart bestudeerd. Voor deze middelen gelden net als in Nederland vergoedingsvoorwaarden: LVEF $\leq 35\%$, NYHA klasse II-IV en eerder behandeld met zowel een bètablokker als ACE-remmer/ARB of MRA. Deze voorwaarden komen vrijwel overeen met de huidige voorwaarden in Nederland. In het ARNI cohort kregen 2.747 patiënten dit toegediend na diagnose HFrEF tussen 2016-2020. Tussen de diagnose HFrEF en het starten met ARNI zaten 267 dagen (mediaan), ongeveer 8,8 maanden. Bij de initiatie van ARNI waren vrijwel alle patiënten onder behandeling met een ACE remmer/ARB en bètablokker.^[20] In deze BIA wordt daarom aangenomen dat de tijd tot het moment dat patiënten niet meer toereikend behandeld kunnen worden met een ACE-remmer/ARB overeenkomt met 267 dagen. De behandelduur van sacubitril/valsartan buiten de huidige vergoedingsvoorwaarden is 6 maanden in jaar 1 en de resterende 2,8 (= 8,8 - 6) maanden in jaar 2.

De kosten per patiënt per jaar komen neer op 730 tabletten (2 tabletten/dag * 365 dagen) * €2,109 per tablet = **€1.539,65**. Voor nieuwe patiënten wordt uitgegaan van een halfjaarlijkse instroom. De kosten voor deze patiënten bedragen **€769,82** (1.539,65/2). De kosten voor 2,8 maanden bedragen €356,44 (€1.539,65/ 12 maanden * 2,8 maanden).

In deze BIA wordt uitgegaan van 86% therapietrouw, gebaseerd op de RWE van de Noorse registerstudie.^[20] Deze therapietrouw wordt representatief geacht voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Dit berust op het feit dat het ARNI cohort in de studie vrijwel overeenkomt met de Nederlandse patiënten populatie, met vrijwel dezelfde vergoedingsvoorwaarden in beide landen.

Er wordt geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De prevalentie- en incidentiewaarden blijven gelijk in de BIA (0,21% incidentie en 1,38% jaarprevalentie).
- 85% van de patiënten met hartfalen heeft NYHA klasse II-IV.
- 50% van de patiënten met hartfalen en NYHA klasse II-IV heeft HFrEF.
- 80% van de patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV en HFrEF heeft een eGFR > 30 mL/min/1,73 m².
- 10% van de patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV, HFrEF en eGFR > 30 mL/min/1,73 m² is nog niet gestart met een behandeling (of is niet stabiel gedoseerd).
- Er wordt een halfjaarlijkse correctie toegepast.
- Er wordt niet met substitutie gerekend omdat de kosten per patiënt per jaar verwaarloosbaar zijn. Het betreft dus een maximale budgetimpact.
- De behandelduur wordt gebaseerd op een Noorse registerstudie. De tijd tussen diagnose en start met sacubitril/valsartan was 267 dagen (mediaan). Het wordt aangenomen dat na dit punt patiënten ontoereikend behandeld worden met een ACE-remmer/ARB wat valt onder huidige bijlage 2 voorwaarde en zo al wordt vergoed.

- De marktpenetratie wordt ingeschat op jaarlijks 65%.
- Therapietrouw is 86%

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer sacubitril/valsartan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie voor nieuwe ACEi/ARB naïeve volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfractie (HFrEF).

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van sacubitril/valsartan aan het behandelarsenaal voor nieuwe ACEi/ARB naïeve volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfractie (HFrEF)

	jaar 1	jaar 2	jaar 3
startende patiënten	1.081	1.088	1.095
voortgezette behandeling	-	1.081	1.088
totaal	1.081	2.169	2.184
kosten/half jaar	€ 769,82		
kosten/ resterende jaar (2,8 maanden)	€ 356,44		
totale kosten*	€ 715.567	€ 1.051.902	€ 1.058.837

*Gerekend met 86% therapietrouw

4 Conclusie

Rekening houdend met aannames rondom de patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden van sacubitril/valsartan (Entresto®) bij nieuwe ACEi/ARB naïeve volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectionfractie (HFrEF), die voor hartfalen zijn opgenomen in het ziekenhuis, gepaard gaan met meerkosten van € 1,1 miljoen ten laste van het farmaciebudget in het derde jaar. Naar verwachting zullen in het derde jaar van deze BIA 2.184 patiënten behandeld worden met sacubitril/valsartan (Entresto®) voor deze indicatie. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 1.539,65.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 februari 2023.

5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken sacubitril/valsartan (Entresto). 2015: pagina's. Geraadpleegd op via.
2. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse sacubitril/valsartan (Entresto) bij symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie. 2016: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/04/05/sacubitril-valsartan-entresto-bij-symptomatisch-chronisch-hartfalen-met-verminderde-ejectiefractie>.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2021; 42: 3599-726.
4. De Boer RA D-BdVA, Isfordink LM, Lambermon HMM, Oud M, Rutten FH, Schaafstra A, Strijbis AM, Valk MJ, Van de Pol AC, Van den Donk M, Wiersma Tj. NHG standaard hartfalen. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
5. Hoes A, Voors A, Rutten F, et al. NHG-standaard Hartfalen. *Huisarts Wet* 2010; 53: 368-89.
6. Adriaan A. Voors EPW, T.B. (Marcel) Twickler, Frans H. Rutten en Arno W. Hoes (2010). Richtlijn multidisciplinaire richtlijn hartfalen 2010.
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 539-48.
8. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European journal of heart failure* 2019; 21: 998-1007.
9. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation* 2019; 139: 2285-8.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
11. Nivel Zorgregistraties (2022). Zorgregistraties eerste lijn. Retrieved 16-02-22, 2022, from <https://www.vzinfo.nl/hartfalen/leeftijd-en-geslacht>.
12. CBS. Prognose: 19 miljoen inwoners in 2039. Retrieved 16-02-22, 2022, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2019/51/prognose-19-miljoen-inwoners-in-2039>.
13. VZinfo (2021). Sterfte aan hartfalen 2020. from <https://vzinfo.nl/hartfalen/sterfte>.
14. Engelfriet PM, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, et al. To die with or from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? *European journal of heart failure* 2011; 13: 377-83.
15. Informatie Volksgezondheid en Zorg (RIVM). Hartfalen leeftijd en geslacht. Retrieved 16-02, 2022, from <https://www.vzinfo.nl/hartfalen/leeftijd-en-geslacht>.

16. Ahmed A, Aronow WS and Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American heart journal* 2006; 151: 444-50.
17. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van dapagliflozine (Forxiga®) voor de indicatie symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejection fraction. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
18. Brunner-La Rocca H-P, Linssen GC, Smeele FJ, et al. Contemporary drug treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction: the CHECK-HF registry. *JACC: Heart Failure* 2019; 7: 13-21.
19. Ahmed A and Campbell RC. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure. *Heart failure clinics* 2008; 4: 387-99.
20. Ødegaard KM, Lirhus SS, Melberg HO, et al. Adherence and persistence to pharmacotherapy in patients with heart failure: a nationwide cohort study, 2014–2020. *ESC Heart Failure* 2022.
21. GIP databank (2022). Aantal gebruikers 2016-2020 voor ATC-subgroep C09DX04 : Valsartan met sacubitril. Retrieved 16-02, 2022, from <https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel q 00-totaal=B 01-basis&tabel h 00-totaal=B 01-basis&geg=gebr&spec=&item=C09DX04>.
22. Horizonscan Geneesmiddelen (2020). Valsartan / sacubitril (Entresto). Retrieved 16-02, 2022, from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/valsartan---sacubitril-cardiovasculaire-aandoeningen-overige-medicatie-hart-en-vaatziekten/versie2>.