

## WAR CG notulen sacubitril/valsartan (Entresto®)

**sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van ACEi/ARB naïeve en nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) , eerste bespreking**

14 november 2022

### FT-rapport

De beoordelaar licht het rapport toe en stelt de op de voorligger geformuleerde vragen.

### Reactie van de WAR

De registratiehouder vraagt uitbreiding van de huidige vergoeding aan voor een nieuwe indicatie bij patiënten die nog niet zijn behandeld met ACE-remmers. De fabrikant claimt dat sacubitril/valsartan beter is dan enalapril en verwijst voor het bewijs van deze claim naar de resultaten van de PIONEER-HF-studie. De eerste referent heeft hier moeite mee. De PIONEER-HF-studie laat misschien een voordeel zien ten opzichte van de ACE-remmers, maar het bewijs is indirect. De patiëntengroep is veel zeker omdat ze zijn opgenomen in het ziekenhuis voor acuut hartfalen. De PIONEER-HF-studie moet daarom niet gezien worden als verlengstuk van de PARADIGM-HF-studie.. De studies zijn niet vergelijkbaar. Uit de PARADIGM-HF-studie blijkt dat er geen positief klinisch effect is bij niet-voorbehandelde patiënten, al oordeelt de beoordelaar daar anders over. De referent vindt het indirecte bewijs uit de PIONEER-HF studie onvoldoende om een meerwaarde te kunnen vaststellen. De tweede referent geeft aan dat de registratiehouder om een uitbreiding vraagt voor twee verschillende patiëntengroepen. Patiënten die nog geen ACE-remmer hebben gehad en patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor hartfalen. Volgens de referent zet dit de deur open voor het voorschrijven van dit middel als eerste keus behandeling in plaats van een ACE-remmer voor patiënten met systolisch hartfalen die zowel behandeld worden door de cardioloog als de huisarts. Het aantal patiënten dat dit middel dan kan krijgen kan met een factor 10 vermenigvuldigd worden. De PIONEER-HF-studie is goed uitgevoerd, maar de studiepopulatie bestond alleen uit gehospitaliseerde patiënten met ernstig hartfalen. Verder is de follow-upduur van 8 weken te kort om een effect te laten zien op de volgens de CHMP relevante klinische uitkomstmaten. Bovendien is een surrogaatuitkomstmaat de primaire uitkomstmaat van de studie en is de studie dus niet opgezet om een effect te vinden op de relevante klinische uitkomstmaten. Dit zijn grote bezwaren. Volgens de referent zijn de resultaten van de studie daarom niet te extrapoleren naar de totale patiëntengroep waar de registratiehouder vergoeding voor aanvraagt. De referent is terughoudend om een meerwaarde aan dit middel toe te kennen.

Een WAR-lid is het niet helemaal eens met de redenering van de

referenten, omdat het hier gaat om ernstig zieke, klinische patiënten. Die worden dus al niet behandeld in de eerste lijn. Het middel wordt door cardiologen of intensivisten gestart in de tweede lijn. Het WAR-lid geeft aan dat als eerst gestart wordt met enalapril en later sacubitril/valsartan wordt toegediend, men klinisch feitelijk achter de feiten aanloopt. Onder die (klinische) omstandigheden is dat niet in het belang van die patiënt. De vergelijking met SGLT2-remmers is indirect, maar dit wordt gedaan op basis van best medical treatment. Die vergelijking is wel terecht. De referent wijst er echter op dat de uitbreiding van de indicatie niet uitsluitend gevraagd wordt voor patiënten in de tweede lijn en dat er dus wel degelijk een kans bestaat dat sacubitril/valsartan als eerste keus voorgeschreven gaat worden in de eerste lijn. Daar kan hij niet mee instemmen. Het WAR-lid stelt voor in de voorwaarden op te nemen dat het middel niet in de eerste lijn voorgeschreven wordt.

De andere referent geeft aan dat er in de PARADIGM-HF-studie een subanalyse is gemaakt van mensen die eerder een ACE-remmer gebruikten en mensen bij wie dat niet het geval was. Hieruit blijkt dat mensen die geen ACE-remmer gebruikten geen therapeutisch voordeel hadden van gebruik van sacubitril/valsartan. Volgens de referent is er daarom geen bewijs dat er een langetermijnvoordeel is voor alle patiënten die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer.

De voorzitter concludeert dat de discussie gaat over de tijd na het starten en de indicatie bij het starten van de medicatie. Het risico dat benoemd wordt is dat mensen in de eerste lijn het middel voorgeschreven krijgen. Een WAR-lid geeft aan dat het grootste deel van de patiënten met hartfalen ambulante behandeld wordt. Een klein deel van de patiënten belandt met acuut hartfalen in het ziekenhuis.

#### Reactie van de WAR

Dat het middel bij 10% van de patiënten wordt voorgeschreven is heel laag ingeschat. Als dit het beste middel is, dan zal dit aan veel meer patiënten worden voorgeschreven.

De voorzitter stelt voor beide patiëntgroepen uit elkaar te halen en vraagt of dit een onderscheid is dat helpt in deze discussie.

#### Reactie van de WAR

Eerst moet duidelijk zijn dat het bewijs op lange termijn voldoende is. Het blijft staan dat nu eerst de best medical treatment toegepast moet worden. Hier moeten veel stappen voor gezet worden, inclusief het starten met een ACE-remmer. Op dit moment wordt pas daarna sacubitril/valsartan voorgeschreven. De WAR is niet overtuigd dat dit geneesmiddel al voorgeschreven moet worden aan patiënten die nog geen ACE-remmer gebruikt hebben.

#### Reactie van de beoordelaar

De cardiologen zien wel een toegevoegde waarde bij patiënten die nog niet eerder behandeld zijn met een ACE-remmer. Sommige WAR-leden

vinden het middel mogelijk wel van gelijke waarde, maar de meerwaarde is vooralsnog niet voldoende aangetoond.

Een WAR-lid geeft aan niet naar gelijke waarde te willen gaan, het gaat om een groep die niet vergelijkbaar is met de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

De referenten vatten hun argumentatie samen:

- Er is geen meerwaarde vast te stellen voor dit middel ten opzichte van enalapril. De PIONEER-HF-studie bevat niet de data die het vertrouwen geven dat de effectiviteit op langere termijn echt een meerwaarde heeft ten opzichte van een ACE-remmer.
- Enerzijds is er een gebrek aan valide data op langere termijn, anderzijds is het verschil tussen de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd en de patiëntengroep waarbinnen deze trial is uitgevoerd te groot. Ook om deze reden kan er geen meerwaarde geconcludeerd worden voor de patiëntenpopulatie waar vergoeding voor wordt aangevraagd.

### Conclusie

De WAR ziet geen meerwaarde voor sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril. De observatieduur is te kort voor conclusies over de relevante uitkomstmaten en de langetermijneffecten zijn bij deze patiënten lastig aan te geven. De beoordelaar stelt voor om in de consultatie bij de beroepsgroep (cardiologen) specifiek navraag te doen naar hun visie op de toegevoegde waarde van sacubitril/valsartan in de tweede lijn. Bij de tweede WAR-bespreking kunnen dan hun praktijkgerelateerde overwegingen/inbreng over het klinisch gebruik van dit middel eegenomen worden in een definitief WAR-besluit. De WAR stemt hiermee in.

### BIA

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de op de voorligger geformuleerde vraag.

### Reactie van de WAR

Beiden referenten hebben hun opmerkingen schriftelijk gemaïld. Een van de punten betrof het feit dat gesteld wordt dat 10% (100%-90%) van de patiënten met symptomatisch (NYHA klasse II-IV) chronisch hartfalen heeft met verminderde ejectiefractie en voldoende nierfunctie die nog niet stabiel ingesteld of nog niet behandeld zijn met een ACE-remmer/ARB. Uit de BIA is op te maken dat het middel ook aan patiënten in de eerste lijn gegeven kan worden. Het wordt verwacht dat het om een veel grotere groep patiënten gaat. De tweede referent meldt ten aanzien van de aantallen patiënten dat er een groei wordt verondersteld. Het is dan minder goed houdbaar om de incidentie gelijk te stellen aan de sterfte. Er blijft nog een aantal patiënten over als prevalentie gebruiker. De beoordelaar zal de BIA dienovereenkomstig aanpassen.

**sacubitril/valsartan (Entresto®) bij de behandeling van ACEi/ARB naïeve en nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF), tweede bespreking**

Zorginstituut Nederland

13 februari 2023

Antwoordbrieven

FT rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich niet vinden in de aangepaste conceptconclusie. Een referent vindt het een ingewikkeld dossier. De nieuwe data/argumenten van de beroepsgroep en de registratiehouder in het rapport overtuigen niet; vooral vanwege de heterogeniteit in de patiëntenpopulatie met hartfalen. Dit geldt specifiek voor de minder zieke patiënten met HFrEF, die nog niet daarvoor zijn opgenomen in het ziekenhuis. Het rapport bevat voor deze patiënten geen nieuw, 'hard' bewijs op grond van direct vergelijkende studieresultaten maar alleen indirect bewijs uit systematische reviews en netwerkmeta-analyses. De andere referent is ook niet overtuigd van het wetenschappelijk bewijs voor alle patiënten met HFrEF. Dat is wel noodzakelijk om de indicatie te kunnen uitbreiden voor de groepen in de therapeutische claim. Deze referent kan zich wel vinden in een meerwaarde voor patiënten met HFrEF die daarvoor zijn opgenomen in het ziekenhuis, maar niet voor ambulante patiënten met HFrEF die nog geen ACEi/ARB hebben gebruikt of nieuw-gediagnosticeerd zijn. Deze referent vindt het extrapoleren van de resultaten van de PIONEER-HF populatie naar de PARADIGM-HF populatie niet logisch, vanwege te grote verschillen in de ernst van het hartfalen bij de respectievelijke studiepopulaties.

Volgens deze referent kan de huisarts zelf de behandeling van hartfalen starten, kan deze ook zelf de diagnose stellen en verwijst deze de patiënt dus niet per definitie door naar de cardioloog. Sacubitril/valsartan zou daarom zowel door een huisarts als door een cardioloog moeten kunnen worden voorgeschreven als het daadwerkelijk beter zou zijn dan een ACE-remmer. ZIN wijst er echter op dat de recente NHG-standaard 'Hartfalen' expliciet vermeldt dat in principe de cardioloog als hoofdbehandelaar de (medicamenteuze) behandeling start bij patiënten met HFrEF, tenzij de patiënt niet naar de cardioloog kan/wil of de huisarts de behandeling alvast wil starten voorafgaand aan de afspraak bij de cardioloog. De referent vindt het jammer dat het NHG geen inhoudelijke reactie heeft gegeven over de therapeutische waarde van sacubitril/valsartan. Andere WAR leden sluiten hierbij aan en geven aan dat het goed zou zijn om bij zowel het NHG als de cardiologen na te vragen hoe zij het zorgpad zien voor patiënten met HFrEF en wat zij zien als rol en plaats van de huisarts in (het starten van) de behandeling met sacubitril/valsartan. De interpretatie van de NHG-standaard 'Hartfalen' is voor de WAR nu niet duidelijk.

De discussie in de WAR gaat vervolgens over de validiteit van de therapeutische claim. Een referent geeft aan dat er wel (voldoende) bewijs is voor de groep met acuut hartfalen maar niet voor de gehele groep met chronisch HFrEF. De beoordelaar licht toe dat sacubitril/valsartan op dit moment nog niet vergoed wordt voor patiënten met acuut hartfalen. Voor dit deel van de populatie voldoet het aan de stand van de wetenschap en praktijk. De data voor sacubitril/valsartan in de vergelijkende PARADIGM-studie met enalapril ondersteunt dit. Er is volgens de beoordelaar ook geen enkel bewijs van een minderwaarde ten opzichte van enalapril. Hoewel een aantal WAR-leden op grond van het in het rapport vermelde indirect bewijs sacubitril/valsartan 'het voordeel van de twijfel' zou willen geven bij de ACEi/ARB naïeve en nieuw-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF, vindt de meerderheid van de WAR dat bij gebrek aan 'hard' bewijs op grond van studieresultaten het effect van sacubitril/valsartan bij de ACEi/ARB naïeve en nieuwe-gediagnosticeerde patiënten met HFrEF niet wetenschappelijk betrouwbaar kan worden vastgesteld. De WAR kan daarom geen uitspraak doen over de therapeutische waarde van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. Daarbij is en blijft de WAR van mening dat, hoewel de NVVC dit standpunt niet met haar deelt, het ook bij deze kwetsbare populatie eenvoudig is om een goede, ethisch verantwoorde RCT op te zetten.

#### Conclusie

Sacubitril/valsarten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een meerwaarde ten opzichte van enalapril bij patiënten met HFrEF die voor aanvullende diagnostiek en behandeling zijn opgenomen in het ziekenhuis voor acuut, verslechterend hartfalen. Vanwege het ontbreken van adequaat wetenschappelijk bewijs voldoet sacubitril/valsartan echter niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ACE-remmer/ARB naïeve en nieuw-gediagnosticeerde patiënten, die (nog) niet zijn opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen.

#### BIA rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger.

#### Reactie van de WAR

De referenten geven aan zich te kunnen vinden in de gemaakte aanpassingen. De BIA moet echter wel aangepast worden aan de conclusie van het FT-rapport. Dus alleen vergoeding voor de groep patiënten met HFrEF, die voor hartfalen opgenomen worden in het ziekenhuis. Verder wordt nog opgemerkt dat de Noorse studie een mediane behandelduur weergeeft en geen gemiddelde. De door de referenten aangedragen punten worden verwerkt in het definitieve rapport.