DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 80; Ausgabe 10 / 2016

Überlebensvorteil herzinsuffizienter Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden

Frage von Dr. P.G. aus M.: >> In einem Leserbrief stellen B. Claggett et al. im N. Engl. J. Med. eine Berechnung des Langzeitnutzens von Entresto® vor, die sie aufgrund der Daten der PARADIGM-Studie angestellt haben (7). Sie kommen zu dem Ergebnis, und dies wird von Vertretern der Firma den Ärzten als Fakt so mitgeteilt, dass Entresto einen Überlebensvorteil von einem bis zwei Jahren für die Behandelten habe. Schaut man sich die von den Autoren modellierten Kaplan-Meier-Kurven in dem im Dezember 2015 veröffentlichten Artikel an, kann man sich kaum vorstellen, dass aus so einem geringen Unterschied im Verlauf der Kurven ein so großer Nutzen resultieren soll. Können wir den Autoren glauben oder schauen wir auf „Des Kaisers neue Kleider"?

Antwort: >> Über die seit Ende 2015 zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassene Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan (Entresto®, Novartis) haben wir mehrfach berichtet (1-3, 5):

Die Zulassungsstudie PARADIGM-HF hatte über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 27 Monaten im Vergleich zu Enalapril eine signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunkts „kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz" gezeigt: 914 (21,8%) vs. 1.117 (26,5%) Patienten; Hazard Ratio: 0,80; 95%-Konfidenzintervall: 0,73-0,87; p 0,001; Number needed to treat: 21. (1, 2).

In den aktuellen europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien erhielt Sacubitril/Valsartan aufgrund dieses positiven Effekts eine Klasse-I-Indikation (Evidenzlevel B) zur Behandlung von Patienten, die trotz ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralokortikoid-Antagonisten symptomatisch sind (3, 4). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sah für Patienten ohne Diabetes mellitus einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen" und für Patienten mit Diabetes mellitus einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen" (5, 6).

Trotz (oder wegen?) hoher Kosten, z.T. unklarer Kostenübernahme und einiger Sicherheitsbedenken hinsichtlich Hypotonie, Angioödemen und noch unklarer Langzeitrisiken (Demenz?) wird vom pharmazeutischen Unternehmer mit teilweise fragwürdigen Methoden intensiv versucht, (künftige) Marktanteile zu sichern (2, 3).

In diesem Zusammenhang ist auch die von Ihnen erwähnte „Studie" zu sehen. In diesem Brief an die Herausgeber (7) wurden von PARADIGM-HF-Autoren (darunter übrigens auch zwei Novartis-Mitarbeiter) für jede Altersstufe der PARADIGM-HF-Patienten Kaplan-Meier-Überlebenskurven (mittlere Nachbeobachtung: 27 Monate) berechnet und dann rechnerisch mit denen der jeweils älteren Patienten zu neuen Kaplan-Meier-Langzeit-Überlebenskurven (bis 45 Jahre) zusammengefügt (7).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

In dem nicht einmal halbseitigen Brief gibt es insgesamt fünf Verweise auf den 12seitigen „Supplementary Appendix“ (nur online), in dem diese komplexen Berechnungen erläutert werden. Daraus ergibt sich dann rechnerisch („area under the survival curve“) für die als Beispiel angeführte Altersstufe 55 Jahre eine durch Sacubitril/Valsartan verlängerte Lebenserwartung von 1,4 Jahren (mittlere Überlebenszeit 11,6 vs. 12,9 Jahre) im Vergleich zur Enalapril-Gruppe; für die als Vergleichsbeispiel angeführte Altersstufe 65 Jahre beträgt diese Differenz 1,3 Jahre (mittlere Überlebenszeit 11,6 vs. 12,9 Jahre).

Diese Daten sind rein theoretisch. Es ist aus unserer Sicht nicht zulässig, die Langzeit-Lebenserwartung der PARADIGM-HF-Patienten aus den Überlebenskurven der älteren Studienteilnehmer hochzurechnen und auch nicht zulässig, diese Ergebnisse auf andere Patienten zu übertragen. Für den kombinierten Endpunkt betragen die entsprechenden Werte für 55jährige 2,1 Jahre bzw. für 65jährige 1,6 Jahre (mittlere Überlebenszeit „frei von Tod oder Hospitalisierung“ 7,4 vs. 9,6 Jahre bzw. 7,6 vs. 9,2 Jahre; Diskrepanzen sind rundungsbedingt). Hier wird bei der Komponente „Hospitalisierung“ die Absurdität dieser mathematischen Spielereien evident.

Weshalb es der pharmazeutische Unternehmer für nötig hält, mit solch spekulativen Rechenexempeln zu einem Arzneimittel mit durchaus nachgewiesener Wirksamkeit auf Kundenfang zu gehen, ist nicht nachvollziehbar. Die Marketingabteilung von Novartis wird es wohl wissen.

Literatur

1. AMB 2014, **48**,75. Link zur Quelle
2. AMB 2016, **50**,33. Link zur Quelle
3. AMB 2016, **50**,53. Link zur Quelle
4. Ponikowski, P., etal.: Eur. HeartJ. 2016, **37**, 2129. Link zur Quelle
5. AMB 2016, **50**,72a. Link zur Quelle
6. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2614/ Link zur Quelle
7. Claggett,B., et al. (PARADIGM-HF= **P**rospectivecomparison of **ARNI** with **A**CE-I to **D**etermine **I**mpacton **G**lobal **M**ortality and morbidity in **H**eart **F**ailure): N. Engl.J. Med. 2015, **373**, 2289. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.