

## Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten eine Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei **Markteinführung** und nach der **frühen Nutzenbewertung** des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) zeitnah zur Verfügung zu stellen. „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen zu Indikation und Bewertung sowie zu klinischen Studien und unerwünschten Arzneimittelwirkungen neu zugelassener Arzneimittel/neu zugelassener Indikationen in der Europäischen Union (EU). Diese basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und weiteren zur Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung und des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung dargestellt.

### Sacubitril/Valsartan (Entresto®) ▼\*

#### (frühe Nutzenbewertung)

Sacubitril/Valsartan (S/V) ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) und beinhaltet einen Wirkstoffkomplex aus Valsartan und Sacubitril. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung des Abbaus von natriuretischen Peptiden durch Nepriylisin und einer Blockade des Angiotensin-II-Typ-1 (AT<sub>1</sub>)-Rezeptors. Diese sich ergänzenden Effekte führen unter anderem zur Vasodilatation und damit zu einer Entlastung des Herzens, zu einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate sowie zu einer verminderten Sympathikusaktivität (1).

S/V ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (1).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von S/V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Beta-blocker festgelegt. Dabei wird eine leitliniengerechte Behandlung von Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome vorausgesetzt (2;3).

Der Hersteller legte Daten für die Bewertung aus der PARADIGM-HF-Studie vor, die bereits in AVP 2/2016 ausführlich besprochen wurde (4).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sah in seiner initialen Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von S/V gegenüber der ZVT, insbesondere wegen des Vorteils beim Endpunkt Gesamtmortalität (3).

In ihrer Stellungnahme kritisierte die AkdÄ die fragliche Übertragbarkeit der Daten der PARADIGM-HF-Studie auf die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation. Dabei unterscheidet die AkdÄ zwischen der von der Zulassung adressierten Zielpopulation und

\* Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

einer Teilpopulation, die in ihren Charakteristika der hochselektionierten Studienpopulation entspricht. Nur für diese Teilpopulation sieht die AkdÄ einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Einschätzung beruht im Wesentlichen auf einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Allerdings liegen keine verlässlichen Daten zur Einschätzung des Schadenspotenzials sowie zu Langzeiteffekten vor. Für die Zulassungspopulation liegt nach Einschätzung der AkdÄ lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, da unklar ist, inwieweit sich die Daten aus der PARADIGM-HF-Studie auf die Zielpopulation übertragen lassen. Die AkdÄ weist darüber hinaus auf den Einfluss einer Diabeteserkrankung bei Studieneinschluss hin (5). Der letztgenannte Punkt wurde neben anderen zusätzlichen Aspekten in einem im Verlauf des Anhörungsverfahrens nachgelieferten Addendum durch das IQWiG untersucht: Nach der erneuten Bewertung stellte das IQWiG nur noch für Patienten ohne Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, für Patienten mit Diabetes mellitus wurde die Bewertung auf einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen reduziert (6).

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in seinem Beschluss in zwei Subgruppen: Für Patienten ohne Diabetes mellitus sieht der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patienten mit Diabetes mellitus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Nach Auffassung des G-BA ist die Aussagesicherheit der PARADIGM-HF-Studie durch deren Design eingeschränkt. Ferner bildet die Studienpopulation die Zielpopulation nicht vollständig ab und Langzeitdaten fehlen. Daher wird hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens lediglich ein Anhaltspunkt gesehen (7;8).

Ohne Zweifel handelt es sich bei Sacubitril/Valsartan um eine interessante neue Wirkstoffkombination in der Therapie der Herzinsuffizienz. Es sind jedoch umfangreiche zusätzliche Studien erforderlich, um herauszufinden, welche Patienten tatsächlich von dem neuen Präparat profitieren, und welchen Anteil an der Wirksamkeit der AT1-Inhibitor Valsartan und welchen Anteil der Nephilysin-Inhibitor Sacubitril hat.

## Literatur

- 1 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Entresto® Filmtabletten". Stand: Juni 2016.
- 2 Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan (Entresto®) – Modul 3A – Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1311/2015-12-21\\_Modul3A\\_Sacubitril-Valsartan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1311/2015-12-21_Modul3A_Sacubitril-Valsartan.pdf). Stand: 21. Dezember 2015.
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf). Köln, Auftrag: A15-60, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 379, Stand: 30. März. 2016.
- 4 Mühlbauer B: Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden! *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 67-69.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan Nr. 379, A15-60, Version: 1.0, Stand: 30. März 2016. Berlin, 22. April 2016.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sacubitril/Valsartan – Addendum zum Auftrag A15-60 (Sacubitril/Valsartan): [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG\\_Sacubitril\\_Valsartan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf). Köln, Auftrag: A16-29, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 394, Stand: 25. Mai. 2016.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin; Stand: 16. Juni 2016.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Berlin, 16. Juni 2016.

Der Artikel wurde am 13. September 2016 vorab online veröffentlicht.