



Arzneimittel im Blickpunkt 43

Stand: 15. Februar 2016

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ Verordnungsberatung@kvb.de ▪ www.kvb.de/verordnungen

■ Neuer Wirkansatz in der Behandlung der Herzinsuffizienz Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI): Entresto® (Kombination aus Sacubitril und Valsartan)

Nach den USA und der Schweiz hat Novartis für Entresto® (Kombination aus Sacubitril und Valsartan) die europaweite Zulassung erhalten und ist seit dem 1. Januar 2016 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Fazit

- Bei Entresto® handelt es sich um einen Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI).
- Entresto® ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.
- Die Standarddosierung von 97 mg/103 mg (Sacubitril/Valsartan) erfolgt zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten.
- Die gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern, AT₁-Blockern oder Aliskiren stellt eine Kontraindikation für die Anwendung von Sacubitril/Valsartan dar.
- Sehr häufig zeigen sich Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen und Hypotonie.
- In der Zulassungsstudie zeigte sich im primären Endpunkt (Kardiovaskulär bedingter Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz) für Sacubitril/Valsartan eine signifikante Überlegenheit und absolute Risikoreduktion von 4,7 % gegenüber Enalapril.
- Die Veröffentlichung der Nutzenbewertung des IQWiG¹ wird für den 1. April 2016 erwartet.
- Die Tagestherapiekosten (Brutto) liegen derzeit bei 7,34€ (Stand: Lauer-Taxe vom 15. Januar 2016).
- Aufgrund des Studiendesigns und der Ergebnisse sehen wir einen grundsätzlichen Einsatz eher zurückhaltend.

Zulassung und Pharmakodynamik

Bei Sacubitril handelt es sich um einen Nepriylsin-Inhibitor: Das Enzym Nepriylsin (eine neutrale Endopeptidase) kommt ubiquitär im menschlichen Körper, vor allem aber in Herz und Lunge vor. Das eiweißspaltende, zinkhaltige Enzym sitzt zunächst auf den Zellmembranen

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

und wird bei Aktivierung nach außen in den Extrazellularraum freigesetzt. Neprilysin baut zahlreiche Peptidhormone ab; so z. B. Bradykinin oder Natriuretisches Peptid (NUP). Sowohl Bradykinin (direkt) als auch das Natriuretische Peptid (direkt und indirekt) wirken über eine Weitstellung der Blutgefäße u. a. blutdrucksenkend. Werden Neprilysin durch Sacubitril (hauptsächlich durch seinen aktiven Metaboliten LBQ657) und gleichzeitig die Wirkung von Angiotensin II durch Valsartan gehemmt, reichern sich diese Peptide an. Durch Erhöhung des Second Messengers cyclisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) werden Vasodilatation, Natriurese und Diurese gefördert, die glomeruläre Filtrationsrate und der renale Blutfluss erhöht, die Freisetzung von Renin und Aldosteron gehemmt, die Aktivität des Sympathikus vermindert und es können sich antihypertrophe und antifibrotische Effekte zeigen.

Zugelassene Anwendungsgebiete (Indikationen)

Entresto® ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Dosierung und Pharmakokinetik

Die standardmäßige Zieldosis beträgt eine Tablette mit 97mg/103mg zweimal täglich, wobei zunächst mit einer Anfangsdosis von einer Tablette mit 49mg/51mg zweimal täglich begonnen werden sollte.

Bei Patienten, die auf Entresto® eingestellt werden und die keinen ACE Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker oder niedrige Dosen dieser Arzneistoffe einnehmen, wird eine Anfangsdosis von zweimal täglich einer Tablette mit 24mg/26mg empfohlen, gefolgt von einer langsamen Dosititration.

Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Entresto® darf nicht zusammen mit ACE-Hemmern oder Aliskiren gegeben werden. Auch die Kombination mit andern AT₁-Rezeptorblockern wird nicht empfohlen.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Sacubitril und Valsartan beträgt geschätzt mehr als 60% bzw. 23%.

Sacubitril wird rasch durch die Carboxylesterasen 1b und 1c zu LBQ657 umgewandelt.

Eine Metabolisierung über Cyp450 Enzyme erfolgt kaum und somit ergeben sich voraussichtlich keine CYP 450 bedingten Wechselwirkungen. Nach oraler Gabe werden 52-68% von Sacubitril primär als LBQ657 renal eliminiert. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Sacubitril bzw. dem aktiven Metaboliten LBQ657 beträgt ca. 1,43 bzw. 11,48 Stunden.

Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung

Eine gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern sowie Aliskiren darf nicht erfolgen. Die Therapie mit Entresto® darf erst 36 Stunden nach Absetzen dieser Wirkstoffe erfolgen.

Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit ACE-Hemmern oder AT₁-Blockern oder schwere Leberinsuffizienz stellen weitere Kontraindikationen dar.

Leichte Nierenfunktionsstörungen erfordern keine Dosisanpassung. Bei mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (eGFR > 30 ml/ min/1,73 m²) kann eine Anfangsdosis von 24 mg/ 26mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die einen Hypotonus mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg aufweisen. Ebenso sollte der Serum-Kaliumspiegel unter 5,4 mmol/ l liegen bevor mit Sacubitril/Valsartan eine Therapie begonnen wird.

Zu beachten sind die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie das Auftreten eines Angioödems. Im Fall eines Angioödems ist Entresto[®] sofort abzusetzen.

Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit NYHA IV sind sehr begrenzt. Daher ist in diesen Fällen äußerste Vorsicht geboten.

Weitere Details entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen

Aus in-vitro Studien gibt es Hinweise, dass durch die Hemmung von OATP1BA und OATP1B3 Transportern die systemische Exposition der Substrate dieser Transporter, wie z. B. Statine erhöht wird. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Entresto[®] und Statinen Vorsicht geboten.

Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels wird bei der gleichzeitigen Gabe von kaliumsparenden Diuretika empfohlen, ebenso wie die Kontrolle der Nierenfunktion bei der gleichzeitigen Einnahme von NSAR.

Die klinische Relevanz der Reduktion der C_{max} sowie der AUC um 23 % von Sacubitril/Valsartan bei Patienten, die Metformin einnehmen, ist nicht bekannt. Der klinische Status des Patienten sollte daher untersucht werden, bevor eine Therapie initiiert wird.

UAWs

Sehr häufig traten Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen und Hypotonie auf. Häufig kam es zu Schwindel, Kopfschmerzen, Hypokaliämie, Hypoglykämie und Husten.

Die Fachinformation gibt einen weiterführenden Überblick.

Zulassungsstudie

Studiendesign

In der zulassungsrelevanten doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie PARADIGM-HF wurden insg. 8.399 Patienten mit Herzinsuffizienz (70% NYHA II, 24% NYHA III, 0,7% NYHA IV) und einer Ejektionsfraktion von zunächst 40% oder weniger (diese wurde

aufgrund einer Protokolländerung auf 35% oder weniger korrigiert), erhöhtem BNP (b-natriuretisches Peptid)-Spiegel und einer stabilen Betablocker- und ACE-Hemmer- oder AT₁-Blocker-Dosierung in den vorausgegangenen vier Wochen eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren: Hypotonie; Hyperkaliämie; Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m²); Angioödem oder inakzeptable Nebenwirkungen unter ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker in der Vergangenheit. Die Patienten waren im Mittel 63,8 ± 11,5 Jahre alt.

Primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod oder Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, die Zeit bis zum Neuauftreten von Vorhofflimmern oder Verschlechterung der Nierenfunktion.

Zunächst erhielt in der einfach verblindeten Run-In Periode jeder Patient für zwei Wochen 10mg Enalapril zweimal täglich. Sofern keine inakzeptablen UAWs auftraten wurden alle Patienten weiter 4 - 6 Wochen auf Sacubitril/Valsartan („Arbeitstitel“: LCZ696) initial auf 100 mg mit Dosissteigerung auf 200 mg zweimal täglich eingestellt. Laut Hersteller entspricht die Dosis von 200 mg mit anteilig 103 mg Valsartan der Dosisstärke von 160 mg Valsartan als Monopräparat, da die Kombination mit Sacubitril die Bioverfügbarkeit von Valsartan entsprechend erhöhe. Diese Run-In Phase sollte das Risiko von Angioödemem reduzieren. Patienten ohne inakzeptable UAWs wurden dann doppelblind 1:1 auf Enalapril zweimal täglich 10 mg oder LCZ696 zweimal täglich 200 mg randomisiert. Die Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur empfohlenen Standardtherapie. Die bis zur Run-In-Periode eingenommenen ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker wurden auf Enalapril (2 x 10 mg) umgestellt.

Das mediane Follow-Up lag bei 27 Monaten. Die Studie wurde aufgrund der positiven Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. In die Auswertung wurden alle randomisierten Patienten gemäß dem Prinzip einer ITT Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse

Wirksamkeit

Im primären Endpunkt war LCZ696 Enalapril signifikant überlegen.

So zeigte sich im primären Endpunkt eine absolute Risikoreduktion von 4,7 %, was einer Number needed to treat von 21 entspricht.

Der Gewinn an Lebenszeit wird für einen 45 - 75 jährigen Patienten auf im Mittel ein bis zwei Jahre geschätzt, welcher bei Älteren geringer ausfällt.

Nachfolgende Tabelle fasst weitere Ergebnisse zusammen:

| | LCZ696 (N=4187) Anzahl (%) | Enalapril (N=4212) Anzahl (%) | Hazard Ratio (95% KI) | p-Wert **) |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------|
| Kombinierter primärer Endpunkt *) | 914 (21,8) | 117 (26,5) | 0,80 (0,73-0,87) | <0,001 |
| Kardiovaskulär bedingter Tod | 558 (13,3) | 693 (16,5) | 0,80 (0,71-0,89) | <0,001 |
| Erste Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz | 537 (12,8) | 658 (15,6) | 0,79 (0,71-0,89) | <0,001 |
| Sekundäre Endpunkte | | | | |
| Tod jeglicher Ursache | 711 (17,0) | 835 (19,8) | 0,84 (0,76-0,93) | <0,001 |
| Neues Auftreten Vorhofflimmern | 84 (3,1) | 83 (3,1) | 0,97 (0,72-1,31) | 0,83 |
| Verschlechterung der Nierenfunktion | 94 (2,2) | 108 (2,6) | 0,86 (0,65-1,13) | 0,28 |

*) kardiovaskulär bedingter Tod oder erste Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz

***) $p < 0,05$: statistisch signifikant

Sicherheit

Lediglich Hypotonie trat unter LCZ696 signifikant häufiger auf (14,0 % versus 9,2 %) als unter Enalapril. Husten (11,3 % versus 14,3 %; $p < 0,001$), erhöhte Kalium- (> 6 mmol/l; 4,3 % vs. 5,6 %; $p = 0,007$) und Serumkreatinin-Werte ($\geq 2,5$ mg/dl; 3,3 % versus 4,5 %; $p = 0,007$) zeigten sich signifikant mehr unter Enalapril. Bei den Angioödemem (0,4 % versus < 0,3 %) gab es keine signifikanten Unterschiede, tendenziell traten sie etwas mehr unter LCZ696 auf.

Ein Verzerrungspotential hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen könnte möglicherweise darin liegen, dass durch die Vorgehensweise in der Run-In-Phase, in welcher bereits 11 % der Teilnehmer aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausschieden, die Patienten schon „vorselektiert“ waren.

Anmerkungen und weitere Studieninformationen

- Prädefinierte Subgruppenanalysen haben grundsätzlich keinen Beweischarakter, sondern lediglich „Hinweis-Charakter“ auf bestimmte Sachverhalte und erfordern korrekterweise beweisende Folgestudien: diese Analyse zeigt bei Patienten **>75 Jahre**, mit Herzinsuffizienz **NYHA Klasse III** (und IV), einer **Ejektionsfraktion von > 35%** und Patienten, die **vor der Studie** standardmäßig mit einem **ACE-Hemmer** behandelt wurden (78 % im LCZ696 Arm, 77,5 % im Enalapril Arm) hinsichtlich des primären Endpunktes keine signifikante Überlegenheit mehr für LCZ696.

- Das Durchschnittsalter von knapp $64 \pm 11,5$ Jahren ist unserer Ansicht nach für eine Erkrankung, die laut statistischen Angaben vermehrt im höheren Alter auftritt, verhältnismäßig jung. Die Subgruppenanalyse gibt einen Hinweis, dass in höherem Alter keine signifikante Überlegenheit mehr auftritt.
- Ein weiterer Punkt betrifft die Studienmedikation. Während die Dosis von LCZ696 auf die Maximaldosis von 160 mg Valsartan auftitriert wird, bleibt die Enalapril Dosis mit zweimal täglich 10 mg unverändert. Den Studienärzten war es nicht möglich, die Dosis auf einen Zielwert 20 mg zweimal täglich (z. B. ESC Guidelines) zu steigern. Hier kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass diese Tatsache einen positiven Einfluss auf den LCZ696 Arm gehabt hat. Offen bleibt zudem der Vergleich zur entsprechenden Standarddosis der Monosubstanz Valsartan.
- Ebenso steht die Frage im Raum, warum Sacubitril als Monosubstanz gegenüber Standardtherapie nicht untersucht wurde. Vielleicht hat man hier aus der Omapatrilat-Studie gelernt.

Weitere Anmerkungen

Obwohl es dahingehend nicht untersucht wurde, stellt Sacubitril/Valsartan zulassungsgemäß ein First-Line-Arzneimittel dar. Gemäß dem Vorgehen in der Studie sollten die Patienten zunächst optimal auf einen ACE-Hemmer, Beta-Blocker (sofern vertragen) und ggf. Aldosteronantagonisten eingestellt werden und nur, wenn die Patienten dann noch symptomatisch sind, die Therapieoption Entresto® als Ersatz für den ACE-Hemmer in Betracht gezogen werden.

Das Enzym Nephrylsin baut physiologisch auch Beta-Amyloid-Peptide ab. Durch die Nephrylsin-Hemmung ließe sich mutmaßen, dass vermehrt zerebrale Amyloid Plaques entstehen. Da bisher nach wie vor im Raum steht, dass Amyloid-Plaques an der Pathogenese des Morbus Alzheimer beteiligt sind, wird man in diese Richtung zukünftig besonders wachsam sein. Pharmakovigilanz-Ergebnisse werden nicht vor 2022 erwartet. In der PARADIGM HF Studie gab es keine diesbezüglichen Signale. Die FDA hat eine Langzeitbeobachtung mit der Sicherheitskomponente kognitive Leistungsfähigkeit in Auftrag gegeben.

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG läuft und das Ergebnis bleibt mit Spannung abzuwarten.

Weitere Hilfe bekommen Sie – **als Mitglied der KVB** – von unseren Pharmakotherapie-Beratern. Sie finden unsere Berater unter

<http://www.kvb.de/service/kontakt-und-beratung/praesenzberatung/verordnungen/>.

Literaturangaben:

Arzneimittelbrief 2014, **48**, 75

Arzneitelegramm 2016; 47: 1-4

European Assessment Report Download unter www.ema.europa.eu/ema/

Fachinformation Entresto® Download unter www.fachinfo.de Stand November 2015

McMurray et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. NEJM
371 (11) 2014