

# Sacubitril/Valsartan bei symptomatischer HFrEF: die wichtigsten Novartis-Studien im Überblick

Novartis belegt mit umfangreichen Studienprogrammen die Wirksamkeit und Sicherheit seiner Produkte. Eines der größten weltweiten klinischen Studienprogramme, das im Bereich chronische Herzinsuffizienz gestartet wurde, ist FortiHFy (**Fortifying Heart Failure clinical evidence and patient quality of life**). Dieses Studienprogramm beinhaltet mehr als 40 klinische Studien zu den Effekten von Sacubitril/Valsartan.

Die Zulassung des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitors (ARNI) Sacubitril/Valsartan bei symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei Erwachsenen beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie PARADIGM-HF, die 2014 im renommierten New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlicht wurden. Die bis dato größte HFrEF-Studie prüfte die Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan im direkten Vergleich mit der des Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmers Enalapril in Bezug auf Morbidität und Mortalität bei nicht hospitalisierten HFrEF-Patient\*innen.<sup>1, 2</sup> Die Studien PIONEER-HF<sup>3, 4</sup> und TRANSITION<sup>5, 6</sup> untersuchten Wirksamkeit und Sicherheit im hospitalisierten HFrEF-Patient\*innenkollektiv nach der hämodynamischen Stabilisierung infolge einer akuten Dekompensation. Die mechanistische Phase-IV-Studie PROVE-HF untersuchte die Wirkweise von Sacubitril/Valsartan und den möglichen Einfluss des ARNI auf die Prozesse des kardialen Remodelings.<sup>7, 8</sup> Dabei zeigte Sacubitril/Valsartan über alle Studien hinweg ein konsistentes Sicherheitsprofil.<sup>1-8</sup>

**Tabelle: Novartis-Studien mit Sacubitril/Valsartan bei HFrEF**

	PARADIGM-HF	PIONEER-HF	TRANSITION	PROVE-HF
Primärer Endpunkt	CV Tod oder HI-bedingte Hospitalisierung	Veränderung des NT-proBNP	Anteil an Patient*innen, die nach 10 Wochen die Zieldosis erreichten	Korrelation der Veränderungen des NT-proBNP und struktureller kardialer Parameter
Studienarme	Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril, zusätzlich zur leitliniengerechten Pharmakotherapie	Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril	Sacubitril/Valsartan: Einarmig: Therapiebeginn vor vs. nach der Entlassung aus dem Krankenhaus	Sacubitril/Valsartan
Patient*innenkollektiv	HFrEF-Patient*innen im ambulanten Setting	HFrEF-Patient*innen im stationären Setting	Nach akuter Dekompensation hospitalisierte HFrEF-Patient*innen	HFrEF-Patient*innen im ambulanten Setting
Patient*innenzahl	8.442	881	1.002	794
Wichtige Ergebnisse	20 % höhere Senkung des primären Endpunkts; 20 % höhere Senkung der CV-Mortalität; 21 % höhere Senkung der HI-bedingten Hospitalisierungen; 16 % höhere Senkung der Gesamtmortalität	29 % höhere Reduktion des NT-proBNP unter Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril	Vergleichbarer Patient*innenanteil erreichte die Zieldosis (45,4 % bei frühem Therapiebeginn vs. 50,7 % bei späterem Therapiebeginn)	Abnahme des NT-proBNP von 816 auf 455 pg/ml; Anstieg der LVEF von 28,2 % auf 37,8 %; signifikante Abnahme von LVEDVI, LVESVI und LAVI

HI: Herzinsuffizienz; CV: kardiovaskulär

## Auf einen Blick: PARADIGM-HF

Die kontrollierte, multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Head-to-Head-Studie PARADIGM-HF verglich den ARNI Sacubitril/Valsartan und den ACE-Hemmer Enalapril hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf Morbidität und Mortalität bei HFrEF.<sup>1,2</sup> Mit 8.442 Patient\*innen in 985 Studienzentren in 47 Ländern ist PARADIGM-HF die bis dato größte Studie zur Evaluation einer medikamentösen Therapie bei HFrEF.<sup>2</sup>

Die leitliniengerecht vortherafierten Studienteilnehmer\*innen wiesen Herzinsuffizienz-Symptome entsprechend der New York Heart Association (NYHA)-Klasse II–IV auf: eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 40\%$  (später auf  $\leq 35\%$  geändert) und erhöhte Werte des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) oder des N-terminalen pro-BNPs (NT-proBNP). Patient\*innen, die während der Einschlussphase sowohl den ACE-Hemmer als auch den ARNI in der jeweiligen Zieldosierung gut vertragen hatten, erhielten während der aktiven Behandlungsphase 1:1 randomisiert entweder Enalapril 10 mg zweimal täglich oder Sacubitril/Valsartan 97 mg/103 mg zweimal täglich zusätzlich zu ihrer Basismedikation.<sup>2</sup> Wegen einer akuten Dekompensation hospitalisierte Patient\*innen waren von der Studie ausgeschlossen.

### Primärer Endpunkt und weitere Studienziele

Primärer kombinierter Endpunkt:<sup>2</sup>

- Zeit bis zum ersten Ereignis definiert als kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem:<sup>2</sup>

- Zeit bis zum Eintreten von Todesfällen
- Verbesserung der HI-Symptome und physischen Einschränkungen gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Score nach 8 Monaten

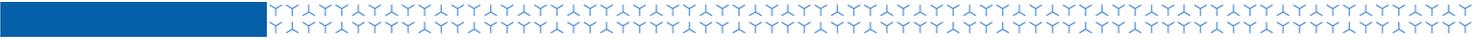
### Studienergebnisse

Im Vergleich zu Enalapril zeigte Sacubitril/Valsartan in PARADIGM-HF eine signifikant überlegene Wirksamkeit bei vergleichbarem Sicherheitsprofil:<sup>2</sup>

- Der ARNI reduzierte das relative Risiko für kardiovaskulären Tod oder eine Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung (kombinierter primärer Endpunkt) signifikant ( $p < 0,001$ ) um 20 %.
- Sacubitril/Valsartan senkte das kardiovaskulär bedingte Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Enalapril signifikant ( $p < 0,001$ ) um 20 %.
- Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurden unter Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril um 21 % signifikant ( $p < 0,001$ ) verringert.
- Sacubitril/Valsartan reduzierte die Gesamtmortalität im Vergleich zu Enalapril signifikant ( $p < 0,001$ ) um 16 %.
- Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan verbesserte zudem über den Zeitraum von 8 Monaten signifikant ( $p = 0,001$ ) die Herzinsuffizienzbedingten Symptome und körperlichen Einschränkungen im KCCQ-Score im Vergleich zu Enalapril.

Der Number Needed to Treat (NNT)-Wert bezogen auf den primären Endpunkt lag bei 21. Somit mussten im Studienverlauf 21 Patient\*innen mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, um ein Ereignis wie kardiovaskulär bedingten Tod oder Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung zu verhindern.<sup>2</sup>

Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril wurde die ereignisgesteuerte PARADIGM-HF-Studie auf Empfehlung des Data Monitoring Committees (DMC) aus ethischen Gründen vorzeitig abgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 27 Monaten.<sup>2</sup>



Die Daten der PARADIGM-HF-Studie belegen, dass eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan u. a. das Risiko für kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung senken kann.

## Auf einen Blick: PIONEER-HF

PIONEER-HF ist eine kontrollierte, prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-IV-Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign, die an 129 Kliniken in den USA durchgeführt wurde.<sup>3,4</sup> Sie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril in Bezug auf den Therapiebeginn im Krankenhaus. Eingeschlossen waren 881 Patient\*innen mit HFrEF, die nach einer stationären Einweisung aufgrund einer akuten Dekompensation stabilisiert worden waren, mit einer LVEF  $\leq 40\%$  und NT-proBNP  $\geq 1600$  pg/ml oder BNP  $\geq 400$  pg/ml. Darunter waren 34 % mit einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz. Die Hospitalisierung der noch im Krankenhaus befindlichen Patient\*innen musste vor mindestens 24 Stunden erfolgt sein und durfte nicht länger als 10 Tage zurückliegen.<sup>4</sup> Nachdem sie hämodynamisch stabilisiert worden waren, erhielten sie 1:1 randomisiert entweder den ARNI oder den ACE-Hemmer Enalapril. Beide Medikationen wurden im Verlauf der 8-wöchigen Studie bis zur Zieldosis von 97 mg/103 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich bzw. 10 mg Enalapril zweimal täglich auftitriert.<sup>4</sup>

### Primärer Endpunkt und weitere Studienziele

Primärer Endpunkt:<sup>3,4</sup>

- Zeitlich gemittelte, proportionale Veränderung des NT-proBNP-Werts bis Woche 4 und 8

Zu den sekundären Endpunkten gehörten u. a.:<sup>3,4</sup>

- Anzahl der Patient\*innen mit symptomatischer Hypotonie
- Anzahl der Patient\*innen mit Hyperkaliämie
- Anzahl der Patient\*innen mit Angioödem
- Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert als Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 44$   $\mu\text{mol/l}$  oder Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate um  $\geq 25\%$

Explorativer Endpunkt:<sup>3,4</sup>

- Schwere klinische Ereignisse, definiert als Tod, Herzinsuffizienz-bedingte Rehospitalisierung, Implantation eines Left Ventricular Assist Device (LVAD) sowie Listung für eine Herztransplantation

### Studienergebnisse

Die bereits im Krankenhaus begonnene Behandlung mit Sacubitril/Valsartan zeigte sich in der PIONEER-HF-Studie der Therapie mit Enalapril in der vulnerablen Population der nach akuter Dekompensation stabilisierten Patient\*innen überlegen. Dies galt sowohl für solche mit De-novo-Herzinsuffizienz als auch mit akut verschlechterter chronischer Herzinsuffizienz.

- Im Vergleich zu Enalapril führte Sacubitril/Valsartan zu einer signifikant ( $p < 0,0001$ ) höheren Reduktion des NT-pro-BNP-Werts um 29 %.<sup>4</sup>

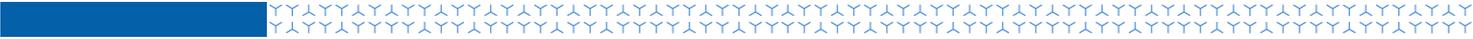
Die Häufigkeit schwerwiegender, unerwünschter Nebenwirkungen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar:<sup>4</sup>

- Symptomatische Hypotonien, Hyperkaliämien und eine Abnahme der Nierenfunktion traten in beiden Studienarmen ähnlich häufig auf.
- Unter Enalapril kam es zu 6 bestätigten Fällen eines Angioödems gegenüber einem unter Sacubitril/Valsartan.

Der explorative Komposit-Endpunkt aus Tod, Herzinsuffizienz-bedingter Rehospitalisierung, LVAD-Implantation oder Listung für eine Herztransplantation wurde von signifikant ( $p = 0,001$ ) weniger Patient\*innen unter Sacubitril/Valsartan als unter Enalapril erreicht.

- Der NNT-Wert, um ein klinisches Ereignis dieser Art während des 8-wöchigen Follow-ups zu verhindern, lag bei 13.<sup>4</sup>

832 HFrEF-Patient\*innen setzten ihre Studienteilnahme in der 4-wöchigen einarmigen Open-label-Extension der PIONEER-HF-Studie fort. Hier kam es bei den Teilnehmer\*innen aus der Enalapril-Gruppe, die auf Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, zu einer signifikanten



( $p < 0,0001$ ) Reduktion des NT-proBNP-Werts bis Woche 12 um 35,8 %. Bei den von Studienbeginn an mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patient\*innen wurde eine Reduzierung des NT-proBNP um weitere 18,5 % beobachtet.<sup>9</sup>

Wie die Ergebnisse der PIONEER-HF-Studie und ihrer Open-label-Extension zeigen, führt Sacubitril/Valsartan bei nach akuter Dekompensation hospitalisierten HFrEF-Patient\*innen, bei denen die Therapie mit dem ARNI bereits im Krankenhaus begonnen wurde, zu einer signifikant ( $p < 0,0001$ ) höheren Reduktion der NT-proBNP-Konzentration als Enalapril. Bezüglich des Sicherheitsprofils ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den früheren im Vergleich zum späteren Behandlungsstart. Das Abwarten der vulnerablen Phase war somit nicht mit Vorteilen für die Patient\*innen assoziiert.

## Auf einen Blick: TRANSITION

Die multizentrische, randomisierte Open-label-Studie TRANSITION untersuchte den hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit optimalen Zeitpunkt für den Therapiebeginn mit Sacubitril/Valsartan bei HFrEF-Patient\*innen nach einer akuten Dekompensation – vor oder nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. An TRANSITION beteiligt waren 156 Krankenhäuser in 19 Ländern.<sup>6</sup>

Eingeschlossen wurden 1.002 wegen einer akuten Dekompensation hospitalisierte und hämodynamisch stabilisierte Patient\*innen der NYHA-Klasse II–IV mit einer LVEF  $\leq$  40 % und einem systolischen Blutdruck  $\geq$  100 mmHg. In Abhängigkeit von ihrer Vortherapie – ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder ACE-Hemmer-/ARB-naiv – stratifiziert, erhielten sie 1:1 randomisiert entweder noch im Krankenhaus bis zu 12 Stunden vor oder bis zu 14 Tage nach der Entlassung die Startdosis von 24 mg/26 mg oder 49 mg/51 mg Sacubitril/Valsartan. Die Anfangsdosis und Auftitrierung richtete sich nach der jeweiligen länderspezifischen Fachinformation. Die Studiendauer betrug 10 Wochen.<sup>6</sup>

### Primärer Endpunkt und weitere Studienziele

Primärer Endpunkt:<sup>5, 6</sup>

- Prozentualer Anteil der Patient\*innen, die nach 10 Wochen die Zieldosis von 97 mg/103 mg Sacubitril/Valsartan erreichten

Sekundäre Endpunkte:<sup>5, 6</sup>

- Anzahl der Patient\*innen, die die Dosierung von 49 mg/51 mg oder 97 mg/103 mg Sacubitril/Valsartan mindestens 2 Wochen lang bis Woche 10 einnahmen
- Anzahl der Patient\*innen, die eine beliebige Dosierung Sacubitril/Valsartan mindestens 2 Wochen lang bis Woche 10 einnahmen
- Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen

### Studienergebnisse

Die TRANSITION-Studie zeigte, dass Sacubitril/Valsartan bereits in der Klinik bei nach einer akuten Dekompensation stabilisierten HFrEF-Patient\*innen eingesetzt werden kann und die Behandlung gut verträglich ist:<sup>10</sup>

- 45,0 % der Patient\*innen, bei denen die Therapie mit Sacubitril/Valsartan vor der Entlassung initiiert worden war, und 50,4 % der Patient\*innen, die die Therapie nach der Entlassung begonnen hatten, erreichten die Zieldosis von 97 mg/103 mg. Zwischen den stratifizierten Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunkts.
- 62,5 % der Patient\*innen mit frühem Therapiebeginn im Krankenhaus und 68 % der Patient\*innen mit späterem Therapiebeginn nahmen die Dosierung von 49 mg/51 mg oder 97 mg/103 mg mindestens 2 Wochen lang ein.
- 86,4 % vs. 88,8 % behielten eine beliebige Dosierung Sacubitril/Valsartan mindestens 2 Wochen lang bei.
- 4,4 % vs. 4,0 % brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ab.

## Auf einen Blick: PROVE-HF

Die einarmige, multizentrische Open-label-Studie PROVE-HF untersuchte explorativ die Effekte von Sacubitril/Valsartan auf kardiale Biomarker, myokardiales Remodeling und patient\*innenrelevante Endpunkte über 52 Wochen. Eingeschlossen waren 794 mit Diuretika vortherapierte HFrEF-Patient\*innen der NYHA-Klasse II–IV und einer LVEF  $\leq$  40 % an 78 Studienzentren in den USA. Sacubitril/Valsartan wurde bis Tag 45 auftitriert und die Dosis alle 2 bis 4 Wochen erhöht, bis die Zieldosierung von 97 mg/103 mg zweimal täglich erreicht war.

### Primärer Endpunkt und weitere Studienziele

Primärer Endpunkt:<sup>7, 8</sup>

- Korrelation der Veränderungen der NT-proBNP-Konzentrationen und struktureller kardialer Parameter von Studienbeginn bis nach einem Jahr, darunter
  - linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex (LVESVI)
  - linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LVEDVI)
  - linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
  - linksatrialer Volumenindex (LAVI)

Sekundäre Endpunkte:<sup>7, 8</sup>

- Korrelation der Veränderungen der NT-proBNP-Konzentrationen und struktureller kardialer Parameter von Studienbeginn bis nach 6 Monaten bei
  - HFrEF-Patient\*innen mit niedrigen NT-proBNP-Konzentrationen zu Studienbeginn (< 600 pg/ml ohne Hospitalisierung bzw. < 400 pg/ml bei Hospitalisierung)
  - Patient\*innen mit neu einsetzender Herzinsuffizienz und/oder Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitor-naive Patient\*innen
  - Patient\*innen mit suboptimaler Dosierung von Sacubitril/Valsartan
  - Patient\*innen mit NT-proBNP-Konzentrationen < 1000 pg/ml oder  $\geq$  1000 pg/ml
- Korrelation der Veränderungen der NT-proBNP-Konzentrationen und der Patient\*innen-Selbstbeurteilung im Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) von Studienbeginn bis nach einem Jahr

### Studienergebnisse

Die Ergebnisse der PROVE-HF-Studie weisen darauf hin, dass der Einsatz von Sacubitril/Valsartan der Progression der Schädigung der Kardiomyozyten entgegenwirken bzw. das kardiale Remodeling positiv beeinflussen kann.<sup>8</sup>

- Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der NT-proBNP-Senkung und positiven Veränderungen struktureller kardialer Parameter sowie dem Anstieg der LVEF.
  - Die NT-proBNP-Konzentration war nach 12 Monaten signifikant ( $p < 0,001$ ) verringert. Bereits nach 14 Tagen war NT-proBNP um 30 % reduziert.
  - Die LVEF war nach 12 Monaten signifikant ( $p < 0,001$ ) angestiegen.
  - Es kam zu einer klinisch und statistisch signifikanten (jeweils  $p < 0,001$ ) Verbesserung der Strukturveränderungen am Herzen nach 12 Monaten (LAVI, LVEDVI, LVESVI und  $E/e'$ ).
  - Diese Effekte waren bereits nach sechs Monaten zu beobachten.

Die Ergebnisse der mechanistischen PROVE-HF-Studie könnten eine Erklärung für die in PARADIGM-HF und PIONEER-HF beobachtete signifikant überlegene Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan liefern.<sup>8</sup>



## Quellen

1. Clinical Trials. This Study Will Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality of Patients With Chronic Heart Failure (PARADIGM-HF); Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035255>; letzter Zugriff: Mai 2023.
2. McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
3. Clinical Trials. Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode (PIONEER-HF); Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554890>; letzter Zugriff: Mai 2023.
4. Velazquez EJ et al. N Engl J Med 2019;380:539–548.
5. Clinical Trials. Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event (TRANSITION); Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661217>; letzter Zugriff: Mai 2023.
6. Wachter R et al. Eur J Heart Fail 2019;21(8):998–1007.
7. Clinical Trials. Effects of Sacubitril/Valsartan Therapy on Biomarkers, Myocardial Remodeling and Outcomes (PROVE-HF); Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02887183>; letzter Zugriff: Mai 2023.
8. Januzzi J et al. JAMA 2019;322:1085–1095.
9. DeVore AD et al. JAMA Cardiol. 2020;5(2):202-207. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4665.
10. Wachter R et al. Eur J Heart Fail. 2019;21(8):998-1007. doi: 10.1002/ehf.1498.