

MEDIENMITTEILUNG

Aktuelles von Novartis zu Leqvio® und Entresto® in der Patient*innenversorgung bei Hypercholesterinämie und Herzinsuffizienz

- *Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) sind die häufigste Todesursache in Deutschland und Grund für die meisten Hospitalisierungen.¹ Einer aktuellen Publikation zufolge ist die hohe kardiovaskuläre (CV) Sterblichkeit dafür verantwortlich, dass Deutschland eines der Schlusslichter in puncto Lebenserwartung im Vergleich mit anderen Industrienationen ist.²*
- *Hypercholesterinämie steigert das CV-Risiko und erfordert eine langfristige lipidmodifizierende Therapie.³ Inclisiran (Leqvio®)^{4, a, b} zeigte eine konsistente Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Wertes über einen Zeitraum von bis zu mehr als sechs Jahren.⁵*
- *Bei Hospitalisierung wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz empfiehlt das Focused Update 2023 zur ESC-Leitlinie die Initiierung der Vier-Säulen-Therapie – bestehend aus Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI, Sacubitril/Valsartan (Entresto®)^{6, c}), Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA, Aldosteronantagonist) und einem Hemmstoff des Natrium-Glukose-Transporters 2 (SGLT2-Hemmer) – vor der Entlassung aus der Klinik und deren Optimierung innerhalb von sechs Wochen nach dieser.^{7, 8}*

Nürnberg, 26. Oktober 2023 — Laut einer aktuellen Untersuchung belegt Deutschland hinsichtlich der Lebenserwartung im Vergleich mit 15 anderen Industrienationen einen der letzten Plätze.² Einer der Hauptgründe dafür ist die hohe vorzeitige CV-Sterblichkeit.² In Deutschland hat sich die Versorgung in den letzten Jahren zwar gebessert, allerdings sind CVD mit über 340.000 Sterbefällen im Jahr 2021 weiterhin die Todesursache Nummer eins und für jeden dritten Todesfall verantwortlich. Bundesweit wurden etwa 1,6 Millionen Menschen wegen CVD vollstationär behandelt.¹ Der Verbesserung der Herz-Kreislauf-Gesundheit kommt daher eine große Bedeutung zu.^{1, 2} Bei einer von Novartis organisierten virtuellen Fachpresseveranstaltung⁹ wurde insbesondere die Schlüsselposition einer wirksamen medikamentösen Therapie betont, um das CV-Risiko und die CV-Mortalität nachhaltig senken zu können.⁹

^a Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die mit der maximal tolerierten Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.⁴

^b Nach einer initialen Dosis und einer weiteren nach drei Monaten wird der Wirkstoff in der Dauertherapie alle sechs Monate subkutan injiziert.⁴

^c Entresto® wird bei erwachsenen Patient*innen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) angewendet.⁶

Hypercholesterinämie: großer Optimierungsbedarf im Versorgungsalltag

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) empfehlen die LDL-C-Senkung auf definierte Zielwerte – jeweils abhängig vom individuellen CV-Gesamtrisiko.³ Rund vier von fünf Patient*innen mit atherosklerotischer CVD (ASCVD) in Europa, die zur Cholesterinsenkung ausschließlich Statine einnehmen, erreichen allerdings nicht ihre empfohlenen LDL-C-Zielwerte.¹⁰ Auch hierzulande lässt sich eine unzureichende Implementierung der Leitlinien beobachten: Von 2.625 Hochrisikopatient*innen, die in 539 deutschen Arztpraxen betreut wurden, wiesen nur 10,5 % einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) auf.¹¹

Wenn orale Therapien nicht mehr ausreichen, kann eine Eskalation auf Injektionstherapien erfolgen.³ Als eine therapeutische Option steht seit mehr als 2,5 Jahren die small interfering RNA (siRNA) Inclisiran in Deutschland zur Verfügung. Für die Verordnung von Inclisiran für gesetzlich versicherte Patient*innen muss in Deutschland der Verordnungsrahmen nach Arzneimittel-Richtlinie Anlage III 35c^d berücksichtigt werden, analog zu den zuvor festgelegten Bestimmungen für die Therapie mit gegen die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) gerichteten Antikörpern (35a und 35b).¹² Inclisiran wird nach einer initialen Dosis und einer weiteren nach drei Monaten in der Dauertherapie alle sechs Monate durch eine medizinische Fachkraft injiziert.^{4, a, b} Aktuelle Daten aus ORION-8⁵ – der bisher größten abgeschlossenen Studie zu Inclisiran – bestätigen eine langfristige Wirksamkeit und das bisherige Sicherheitsprofil der siRNA. ORION-8 ist eine offene Extensionsstudie der 18-monatigen Phase-III-Studien ORION-9¹³, ORION-10¹⁴, ORION-11¹⁴ sowie der vierjährigen Phase-II-Studie ORION-3¹⁵. Inclisiran führte zusätzlich zu einer Statintherapie bei Patient*innen mit erhöhten LDL-C-Spiegeln und ASCVD, ASCVD-Risikoäquivalent bzw. heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von bis zu mehr als sechs Jahren zu einer mittleren LDL-C-Senkung von 49,4 % im Vergleich zum Ausgangswert. 78,4 % der Patient*innen erreichten ihre vordefinierten Zielwerte und auch die Langzeitsicherheit entsprach der zuvor bekannten.⁵

Eine lipidsenkende Therapie ist meist eine lebenslange, an das kardiovaskuläre Risiko angepasste Behandlung, bei der das Erreichen und Halten der LDL-C-Zielwerte regelmäßig kontrolliert wird. Neben der Wirksamkeit ist zudem die kontinuierliche Anwendung entscheidend für den Therapieerfolg. Dass die langfristige Therapietreue der Patient*innen im Bereich ASCVD eine Herausforderung darstellt, zeigt eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie¹⁶: Die Persistenzraten nach 36 Monaten waren insgesamt niedrig und unter oralen Therapien noch niedriger als unter Injektionsbehandlung mit PCSK9-Antikörpern (20,6 % bzw. 22,3 % vs. 50,9 %).¹⁶

Vier-Säulen-Therapie bei Herzinsuffizienz: Initiierung bereits in der Klinik

CVD verursachten 2021 9,1 % aller vollstationären Hospitalisierungen in Deutschland. Die Herzinsuffizienz war in diesen Fällen bei Frauen die häufigste und bei Männern die dritthäufigste Einzeldiagnose. Die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungsrate stieg im Vergleich zum Vorjahr an.¹ Die ESC hat kürzlich ein Focused Update⁷ ihrer Leitlinien veröffentlicht: Um das Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen und Mortalität

^d Inclisiran ist verordnungsfähig für Patient*innen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann, mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, GFR unter 60 ml/min) oder gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.¹²

^a Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die mit der maximal tolerierten Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.⁴

^b Nach einer initialen Dosis und einer weiteren nach drei Monaten wird der Wirkstoff in der Dauertherapie alle sechs Monate subkutan injiziert.⁴

bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zu reduzieren, gelten weiterhin die ESC-Leitlinien-Empfehlungen von 2021⁸ für eine Behandlung mit einer Vier-Säulen-Therapie bestehend aus ACE-Hemmer oder ARNI (Sacubitril/Valsartan), Betablocker, MRA und SGLT2-Hemmer.⁸ Neu ist, dass das Focused Update auf Grundlage der Daten der STRONG-HF-Studie¹⁷ die frühe Initiierung der Vier-Säulen-Therapie bereits vor der Klinikentlassung und die rasche Auftitration innerhalb von sechs Wochen nach dieser empfiehlt (Klasse-Ib-Empfehlung).⁷ Weiterhin Bestand hat, dass bei Patient*innen mit symptomatischer HFrEF der ACE-Hemmer durch den ARNI ersetzt werden sollte.⁸ Basis dafür ist die in der PARADIGM-HF-Studie¹⁸ gezeigte Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril.

Einen weiteren Einblick in die aktuelle Versorgungslage von HFrEF-Patient*innen in Deutschland wird die Beobachtungsstudie CONNECT geben.^{19, 20} Sie untersucht die Leitlinienimplementierung in verschiedenen Versorgungsstrukturen anhand etablierter ESC-Qualitätsindikatoren und den Einfluss der Zentrumsstruktur auf die Behandlungsqualität. Zudem wird der Anteil der Patient*innen erfasst, die einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) gegenüber dem ARNI als Erstlinientherapie erhalten.^{19, 20}

Über Inclisiran (Leqvio®)

Inclisiran ist in der Europäischen Union zugelassen zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen, die mit der maximal tolerierten Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patient*innen mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.⁴ Die siRNA nutzt den zelleigenen Mechanismus der RNA-Interferenz (RNAi). Durch die Hemmung der PCSK9-Bildung in der Leber werden Recycling und Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors auf der Oberfläche der Leberzellen gesteigert. Dadurch kann die LDL-C-Aufnahme durch die Hepatozyten erhöht und die LDL-C-Konzentration im Blutkreislauf gesenkt werden.^{21–24} Eine gepoolte Analyse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ORION-9¹³, -10¹⁴ und -11¹⁴ zeigte eine signifikante ($p < 0,0001$) und anhaltende LDL-C-Senkung²⁵: Die zeitlich gemittelte, placebokorrigierte LDL-C-Senkung betrug 50,5 % zwischen Monat 3 und 18 (Tag 90–540) im Vergleich zum Ausgangswert zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statintherapie und ggf. weiteren lipidsenkenden Therapien.²⁵ Der Wirkstoff wird nach einer initialen Dosis und einer weiteren nach drei Monaten in der Dauertherapie alle sechs Monate subkutan injiziert. Die Applikation erfolgt durch eine medizinische Fachkraft. Die einzigen mit Inclisiran assoziierten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (8,2 %). Diese waren leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne Folgeschäden ab.⁴ Novartis erhielt im Rahmen einer Lizenz- und Kooperationsvereinbarung mit Alnylam Pharmaceuticals – einem führenden Hersteller von RNAi-Therapeutika – die weltweiten Rechte zur Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von Inclisiran.

Über Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan (Entresto®) hat eine duale Wirkweise. Sacubitril, bzw. sein aktiver Metabolit Sacubitrilat, unterstützt als Nepriylsin-Inhibitor die natürliche Wirkung des natriuretischen Peptid-Systems und hemmt u. a. die Freisetzung von Renin sowie Aldosteron. Valsartan unterbindet die schädlichen kardiovaskulären und renalen Wirkungen von Angiotensin (AT) II durch selektive Blockade des AT1-Rezeptors sowie die ATII-abhängige Aldosteronfreisetzung. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird auf mehreren Ebenen inhibiert und folglich dessen schädliche Effekte auf das Herz-Kreislauf-System reduziert.^{6, 26} Der ARNI wurde in der Europäischen Union (EU) im Jahr 2015 auf Basis der PARADIGM-HF-Studie zur Behandlung Erwachsener mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zugelassen. Im Jahr 2023 erfolgte die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVDF).

Basis hierfür bildeten die Ergebnisse der bis zu diesem Zeitpunkt größten pädiatrischen Herzinsuffizienz-Studie PANORAMA-HF und die Extrapolation von Daten Erwachsener aus der Studie PARADIGM-HF auf pädiatrische Patient*innen.^{6, 18, 27, 28}

Über Novartis im Bereich Cardiovascular, Renal & Metabolism (CRM)

Novartis möchte das Leben von Menschen mit Erkrankungen, die Herz, Nieren und Blutgefäße beeinträchtigen, entscheidend verbessern und verlängern. Die Herausforderungen auf diesem Gebiet gehören zu den größten im heutigen Gesundheitssektor. Novartis setzt sich daher für die Forschung, Entwicklung und qualitativ hochwertige Herstellung neuartiger Therapien ein und trägt dazu bei, diese Erkrankungen besser zu verstehen. Um kardiovaskuläre Erkrankungen in Zukunft deutlich zu reduzieren, hat sich Novartis Deutschland mit führenden Akteuren des Gesundheitswesens zur „Herz-Hirn-Allianz“ zusammengeschlossen. Das Bündnis hat das Ziel, kardiovaskuläre Ereignisse deutschlandweit um 30 % bis 2030 zu senken.

Über Novartis

Novartis ist ein fokussiertes Unternehmen, das sich auf innovative Arzneimittel konzentriert. Jeden Tag arbeiten wir daran, Medizin neu zu denken, um das Leben der Menschen zu verbessern und zu verlängern, damit Patienten, medizinisches Fachpersonal und die Gesellschaft in der Lage sind, schwere Krankheiten zu bewältigen. Unsere Medikamente erreichen mehr als 250 Millionen Menschen weltweit. In Deutschland beschäftigt Novartis rund 2.600 Mitarbeitende an sieben Standorten.

Weitere Informationen unter <https://www.novartis.de/> und <https://www.novartis.com/> sowie in unserem virtuellen Pressezentrum <https://virtualcampus.novartis.de/>.

Quellen

1. Deutsche Herzstiftung e. V. 34. Deutscher Herzbericht, 2022. Abrufbar unter <https://herzstiftung.de/system/files/2023-09/DHB22-Herzbericht-2022.pdf>. Letzter Zugriff: Oktober 2023.
2. Jasilionis D et al. The underwhelming German life expectancy. *Eur J Epidemiol* 2023;38(8):839–850.
3. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–188.
4. Fachinformation Leqvio®, aktueller Stand.
5. Wright RS et al. ORION-8: Long-term efficacy and safety of twice-yearly inclisiran in high cardiovascular risk patients. ESC-Kongress, 28. August 2023.
6. Fachinformation Entresto®, aktueller Stand.
7. McDonagh TA et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2023; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.
8. Mc Donagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
9. Virtuelle Fachpresseveranstaltung Novartis: „Herzgesundheit im Fokus: aktuelle Themen in der Patient*innenversorgung bei Hypercholesterinämie und Herzinsuffizienz“, 26. Oktober 2023, 11:00–12:30 Uhr.
10. Ray KK et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(11):1279–1289.
11. Laufs U et al. Atorvastatin treatment and LDL cholesterol target attainment in patients at very high cardiovascular risk. *Clin Res Cardiol* 2016;105:783–790.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 12. Mai 2023. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-795/AM-RL-III-Verordnungsbeschaenkungen_2023-05-12.pdf. Letzter Zugriff: Oktober 2023.
13. Raal F et al. Inclisiran for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1520–1530.
14. Ray KK al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1507–1519.
15. Ray KK et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(2):109–119.
16. Koenig W et al. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02257-6>.

17. Mebazaa A et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400:1938–1952.
18. McMurray JJ et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993–1004.
19. Novartis AG. CLCZ696BDE06 – Herzschwäche. <https://klinischeforschung.novartis.de/doctor/herzinsuffizienz-studie-clcz696bde06-connect/>. Letzter Zugriff: Oktober 2023.
20. Clinical Trials. NCT06004453. Characterizing Guideline Adoption and Treatment Quality in Clinical Routine of German HFREF Care (CONNECT). Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06004453>. Letzter Zugriff: Oktober 2023.
21. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs* 2016;76:1175–1190.
22. Kosmas CE et al. Inclisiran: A new promising agent in the management of hypercholesterolemia. *Diseases* 2018;6(3):63.
23. Murphy J. Study: Durable, Potent LDL-C Reduction with Inclisiran for Cholesterol-Lowering. *Pharmacy Times*. Abrufbar unter: <https://www.pharmacytimes.com/news/study-durable-potent-ldl-c-reduction-with-inclisiran-for-cholesterol-lowering>. Letzter Zugriff: Oktober 2023.
24. Khvorova A et al. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med* 2017;376(1):4–7.
25. Wright RS et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients with Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(9):1182–1193.
26. Langenickel T et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today* 2012;4:e131–139; doi: 10.1016/j.ddstr.2013.11.002.
27. Europäische Kommission. 3610/2023. Abrufbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159257/dec_159257_de.pdf. Letzter Zugriff: Oktober 2023.
28. Shaddy R et al. *Circ Heart Fail* 2023;16(3):e009816; doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009816.

###

Pressekontakt

Julia Börder
Communications Cardiovascular, Renal & Metabolism
Novartis Pharma GmbH
Mobil: +49 175 8566311
E-Mail: julia.boerder@novartis.com

Jennifer Hollubetz
Communications Cardiovascular, Renal & Metabolism
Novartis Pharma GmbH
Mobil: +49 173 3506 846
E-Mail: jennifer.hollubetz@novartis.com