

## Neues Mittel bei Herzinsuffizienz oder wie man Verordnungsdruck aufbaut

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat am 20. Mai 2016 ihre neuen Leitlinien zur Herzinsuffizienz veröffentlicht (1). Darin wird erstmals auch der neu zugelassene Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) LCZ696 (Valsartan/Sacubitril in Entresto®) erwähnt. Der Vorsitzende der Leitlinienkommission Piotr Ponikowski berichtet auf der ESC-Website, dass die schnelle Aufnahme des Wirkstoffs in den Behandlungsalgorithmus bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion viel Diskussion hervorgerufen hat (2). Eine kritische Beurteilung ist wichtig, denn zu LCZ696 liegt erst eine Phase-III-Studie vor (3, 4), und in dieser Phase der Arzneimittelprüfung sind die Risiken oft nur lückenhaft bekannt.

Die Empfehlung der ESC lautet, dass LCZ696 einen ACE-Hemmer ersetzen *kann*, wenn Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien der PARADIGM-HF-Studie erfüllen (4; s. Tab. 1.). Auch wird deutlich formuliert, dass mehr klinische Daten vorliegen müssen, bevor das Präparat für eine breitere Anwendung empfohlen werden kann. Es bestehen Sicherheitsbedenken, insbesondere hinsichtlich symptomatischer Hypotension, Angioödem sowie vermehrten zerebralen und retinalen Ablagerungen von Beta-Amyloid bei Langzeitanwendung (1). Nephrolysin, das durch LCZ696 gehemmt wird, spielt – in Tiermodellen nachgewiesen – eine wichtige Rolle im Abbau von Amyloid im Gehirn, das in Form von Plaques mit der Entwicklung der Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht wird. Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat deshalb vom Hersteller eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie gefordert, in der Valsartan/Sacubitril mit Valsartan verglichen wird im Hinblick auf neurokognitive Veränderungen (14). Die ersten Ergebnisse sind aber erst im Jahr 2022 zu erwarten.

Entgegen einer vernünftigen wissenschaftlichen Einschätzung läuft das Marketing und Lobbying des Herstellers Novartis auf Hochtouren. Auf den einschlägigen Kongressen ist LCZ696 Top-Thema. „Sind ACE-Hemmer Schnee von gestern?“ lautet beispielsweise ein Vortrag auf dem diesjährigen österreichischen Kardiologenkongress (5), und es wird eine Primärbehandlung mit einem ARNI bei jeglicher Form der Herzinsuffizienz diskutiert, am besten in sehr frühen Krankheitsstadien und niedriger NYHA-Klasse.

Diese beim gegenwärtigen Kenntnissstand unseriösen Einschätzungen sind reines Marketing. Das Leitmotiv lautet: „Der entscheidende Durchbruch bei Herzinsuffizienz“ (6) und immer wieder die Prophezeiung „es ist anzunehmen, dass Sacubitril/Valsartan in der Praxis bei vielen HFREF-Patienten (Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction) den traditionellen Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie, die ACE-Hemmer, ersetzen wird“ (7). Novartis hat auch eine „Qualitätsakademie für Herzinsuffizienz“ gegründet. An mehreren Orten informieren Experten über

die Ursachen und die moderne Therapie der Herzinsuffizienz und treten mit ausgewählten Verschreibern „in den Dialog“ (8). Ziel der Experten dürfte es im besten Fall sein, die Versorgung der Patienten mit Herzinsuffizienz zu verbessern. Ziel des pharmazeutischen Unternehmers ist ganz sicher, bei den Verschreibern das Gefühl zu stärken, dass LCZ696 der neue Standard ist und dass alle Patienten mit Herzinsuffizienz das Novartis-Produkt bekommen sollten – je früher desto besser.

Hierzu wird das Präparat, das in Österreich derzeit (Anfang Juni 2016) noch nicht von der Krankenversicherung bezahlt wird, vom Hersteller großzügig an Ärzte und Kliniken verschenkt. Zitat eines Pharmareferenten: „Solange die Kosten nicht übernommen werden, kann Novartis mit Ärztemustern aushelfen“. Es ist nicht bekannt, wie viele Patienten in Österreich bislang in den Genuss dieser Werbeaktion gekommen sind. Bedenkenswert ist jedoch das für Patienten riskante und unverständliche Szenario, wenn die Heilmittlevaluierungskommission beim österreichischen Hauptverband, die über die Kostenübernahme von LCZ696 entscheidet, sich in absehbarer Zeit nicht auf eine Kostenübernahme verständigen kann und Novartis den Fluss an Ärztemustern möglicherweise stoppt.

Bei der österreichischen Sozialversicherung hat man Angst, die „Entresto-Schleuse“ zu öffnen. Derzeit werden Tagestherapiekosten von ca. 4,50-5,00 € verhandelt. Zum Vergleich: die durchschnittlichen Kosten der DDD von generischem Enalapril betragen 10 Cent, von generischem Valsartan 18 Cent. Würden alle herzinsuffizienten Österreicher mit reduzierter Pumpfunktion und ohne Kontraindikation auf LCZ696 umgestellt, würde die Sozialversicherung bei einer geschätzten Zahl von 35.000 Betroffenen mit jährlichen Zusatzkosten von > 50 Mio. € belastet.

Die Mehrbelastung der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland wird deutlich höher sein. Hier geht Novartis gerade völlig neue Wege des Marketings, und zwar Hand in Hand mit einzelnen Krankenkassen. In einem gemeinsamen Schreiben der DAK-Gesundheit Produktmanagement Arzneimittel Hamburg und Novartis Pharma an niedergelassene Ärzte (9) loben die beiden Partner die Vorzüge des neuen Mittels und geben die Preise nach der Rabattvereinbarung kund (56 Tabletten kosten 205,96 €, d.h. Tagestherapiekosten von 6,80 €). Uns ist kein Beispiel bekannt, in dem ein pharmazeutischer Unternehmer sich gemeinsam mit einer Krankenkasse bei Ärzten für ein neues Arzneimittel stark macht.

In den USA verkündete die Marketingabteilung von Novartis im vergangenen Jahr sogar, dass man ein ganz neues Finanzierungsmodell für Arzneimittel anstrebe. Bei der sog. „Geld-zurück-Garantie“ wurde einzelnen Krankenkassen über die Medien angeboten, dass sie LCZ696 vom Hersteller primär zu einem günstigen Preis erhalten und nur dann einen „Nachschlag“ zahlen sollten, wenn Novartis nachweisen kann, dass das Medikament effektiv ist und Krankenhausaufenthalte verhindert (10).

Alles in Allem ist erkennbar, dass Novartis einen enormen Druck auf die solidarisch finanzierte Krankenversicherung und die Ärzte aufgebaut hat, um das neue Arzneimittel schnell am Markt zu etablieren. Schließlich arbeiten auch andere Hersteller an einem „ARNI“, und schnell vergeht die Zeit bis ein Konkurrenzpräparat kommt und das Monopol verloren geht.

Als weiterer Beschleuniger des Marketings dient auch die Wissenschaft. Derzeit laufen nach Firmenangaben über 40 Studien mit LCZ696. Unter dem Akronym „FortiHFy“ sollen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von LCZ696 in verschiedenen Situationen und unter Alltagsbedingungen („real world evidence“) generiert werden (11). Es ist zu befürchten, dass sich hierunter auch wieder viele wissenschaftlich völlig wertlose Anwendungsbeobachtungen (vgl. 12) befinden, die nur den Zweck haben, möglichst viele Patienten mit LCZ696 zu behandeln („seeding trials“; vgl. 13).

Ärzte und Patienten sollten sich nicht von dem Hype anstecken lassen. LCZ696 ist nicht mehr und nicht weniger als eine interessante Neuerung, die es wert ist, weiter beforscht zu werden. Wer letztlich von LCZ696 profitiert und bei wem die Nutzen-Risiko-Relation günstig oder ungünstig ist, werden erst die Zukunft und weitere Studien zeigen. Bis dahin sollte man Vernunft walten lassen und zurückhaltend sein, egal was uns die Experten mal wieder versprechen.

## Literatur

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2016. [Link zur Quelle](#)
2. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Last-5-years/esc-guidelines-on-acute-and-chronic-heart-failure-launched-today> [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2014, **48**, 75 [Link zur Quelle](#). AMB 2016, **50**, 33. [Link zur Quelle](#)
4. McMurray, J.J.V., et al. (PARADIGM-HF = Prospective comparison of ARNI with ACE-I to determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 993. [Link zur Quelle](#)
5. „Entresto – der Therapiedurchbruch für die chronische Herzinsuffizienz“ Satellitensymposium No. 8 auf der Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 in Salzburg (3.6.2016).
6. Novartis. Werbung im Journal für Kardiologie 2016, **5-6**, 145.
7. Mörtl, D. Herzinsuffizienz. Österreichische Ärztezeitung 2016, **8**, 20. [Link zur Quelle](#)
8. <http://www.echokurs.at/Vortraege/Sonstige/QualitaetsakademieHerzinsuffizienz.pdf> [Link zur Quelle](#)
9. Schreiben der DAK Gesundheit Produktmanagement Arzneimittel vom Mai 2016. Briefe liegen uns vor.
10. <https://www.medinside.ch/de/post/novartis-bringt-das-geld-zurueck-medikament> [Link zur Quelle](#)
11. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/05/19/wie-gut-ist-die-herzinsuffizienz-wunderwaffe-entresto-unter-alltagsbedingungen> [Link zur Quelle](#)
12. AMB 2000, **34**, 01 [Link zur Quelle](#). AMB 2002, **36**, 43. [Link zur Quelle](#)
13. AMB 2009, **43**, 30. [Link zur Quelle](#)
14. Feldmann, A.M., et al.: JAMA 2016, 315, 25. [Link zur Quelle](#)

## **Tabelle 1**

### **Ein- und Ausschlusskriterien in der PARADIGM-HF Studie (4)**

#### **Einschlusskriterien**

- Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV
- **und** reduzierter linksventrikulärer Auswurffraktion ( $EF \leq 40\%$ ; später auf  $\leq 35\%$  geändert)
- **und** ein BNP  $\geq 150$  pg/ml (oder  $\geq 100$  pg/ml bei Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den letzten zwölf Monaten)
- **und** mindestens 4 Wochen vor Einschluss eine leitlinienkonforme Herzinsuffizienztherapie, die einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker sowie einen Betablocker (sofern möglich) und ggf. einen Mineralokortikoid-Antagonisten umfassen musste.

#### **Wichtige Ausschlusskriterien**

Hypotonie; Hyperkaliämie; Niereninsuffizienz ( $eGFR < 30$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup> Körperoberfläche); Angioödem oder inakzeptable Nebenwirkungen bei Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers in der Vergangenheit