

## Zusammenfassung der Studienergebnisse

# Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung und des Sicherheitsprofils von LCZ696 im Vergleich zur Monotherapie bei Herzinsuffizienz-Patienten

Studiencode: CLCZ696D2302

### Vielen Dank!



Diese Studie wurde von Novartis in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, allen Studienteilnehmern und interessierten Patienten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen. Wir möchten uns bei Ihnen dafür bedanken, dass Sie an der klinischen Studie zu dem Medikament LCZ696, welches die beiden Wirkstoffe Sacubitril und Valsartan enthält, teilgenommen haben. Sie haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse über die Wirkung sowie das Sicherheitsprofil von LCZ696 bei Menschen mit Herzinsuffizienz gewonnen werden konnten.

Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Patienten weltweit. Sie leisten einen wertvollen Beitrag zur medizinischen Forschung und Gesundheitsversorgung.

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen. Wissenschaftler und Gesundheitsbehörden, wie z. B. die Food and Drug Administration (FDA) in den USA und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in Europa, untersuchen die Ergebnisse vieler klinischer Studien, um zu verstehen, welche Medikamente wirksam sind und ob diese ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Es bedarf vieler Teilnehmer an verschiedenen klinischen Studien weltweit, um Fortschritte in der medizinischen Forschung und in der Gesundheitsversorgung zu erzielen. Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

## Wie lange dauerte diese Studie?

Die Studie wurde so gestaltet, dass jeder Teilnehmer etwa 6 Monate lang teilnehmen konnte. Die Studie begann im August 2017 und endete im Oktober 2019. Die Gesamtdauer der Studie von der Aufnahme des ersten Teilnehmers bis zum Abschluss der Studienteilnahme des letzten Teilnehmers betrug 2 Jahre und 2 Monate.

Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Nach Studienende wurden Informationen zu den Studienbehandlungen LCZ696 und Monotherapie (Enalapril, Valsartan oder Placebo) gesammelt und ein Bericht der Studienergebnisse erstellt. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

## Warum war diese Studie notwendig?

Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (**HI mit erhaltener EF**) handelt es sich um eine langfristige Erkrankung, bei der die Herzmuskeln ihre Fähigkeit verlieren, sich normal zu entspannen. Das bedeutet, dass das Herz steifer wird und nicht mehr in der Lage ist, sich zwischen den einzelnen Herzschlägen mit der normalen Menge an Blut zu füllen. Infolgedessen pumpt es weniger Blut in den Kreislauf, als der Körper benötigt. Häufige Symptome einer Herzinsuffizienz sind beispielsweise Atemnot, Schwäche, Müdigkeit und geschwollene Knöchel und Beine.

Derzeit gibt es keine zugelassene Behandlung für **HI mit erhaltener EF**. LCZ696 wird zur Behandlung von **HI mit erhaltener EF** erprobt. Es ist in vielen Ländern zur Behandlung von Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen (**HI mit reduzierter EF**). Bei HI mit reduzierter EF handelt es sich um eine langfristige Erkrankung, bei der das Herz geschwächt ist und mit jedem Herzschlag nicht mehr genug Blut durch den Körper pumpen kann. Hierdurch wird die für die normalen Körperfunktionen notwendige Sauerstoffversorgung verringert. In Japan ist LCZ696 zur Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen.

In dieser Studie sollte festgestellt werden, ob LCZ696 im Vergleich zu einer Monotherapie (Enalapril, Valsartan oder Placebo) die Anzeichen und Symptome der Herzinsuffizienz stärker lindern kann und ob es den Patienten dabei hilft, körperlich belastbarer zu sein. Enalapril und Valsartan sind Medikamente, die zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz zugelassen sind.

## Studienmedikamente

In dieser Studie wurden folgende Medikamente verabreicht:



### LCZ696

Das Studienmedikament, das die zwei Wirkstoffe Sacubitril und Valsartan enthält. Die Teilnehmer erhielten LCZ696 in Form von Tabletten.



### Enalapril

Eine Monotherapie (Behandlung mit einem einzigen Medikament). Die Teilnehmer erhielten Enalapril in Form von Tabletten.



### Valsartan

Eine Monotherapie (Behandlung mit einem einzigen Medikament). Die Teilnehmer erhielten Valsartan in Form von Tabletten.



### Placebo

Die Placebo-Monotherapie sah genauso aus wie das Studienmedikament, enthielt jedoch keinen Wirkstoff. Durch die Verwendung eines Placebos kann die Wirkung eines Studienmedikaments besser verstanden werden, da so sichergestellt wird, dass die Veränderungen kein Zufallsergebnis sind. Die Teilnehmer erhielten Placebo in Form von Tabletten.

Während der gesamten Studie nahmen die Teilnehmer weiterhin andere Medikamente zur Behandlung von langfristiger Herzinsuffizienz und anderen Erkrankungen ein, die ihnen von ihrem Arzt verordnet wurden. Eine Ausnahme bildeten bestimmte blutdrucksenkende Medikamente namens ACE-Hemmer (kurz für Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer), ARB (kurz für Angiotensin-Rezeptor-Blocker) und Renin-Hemmer. Wenn die Teilnehmer ACE-Hemmer, ARB oder Renin-Hemmer einnehmen mussten, musste das Studienmedikament vorübergehend abgesetzt werden, bis sie die Einnahme dieser blutdrucksenkenden Medikamente beendet hatten.

## Zweck der Studie

Die wichtigsten Fragen, die in dieser Studie beantwortet werden sollten, waren:

1

Hatten Teilnehmer, die LCZ696 erhielten, im Vergleich zur Monotherapie nach 3 Behandlungsmonaten eine stärkere Senkung des NT-proBNP\*-Spiegels im Blut erreicht?

\*N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) ist ein Protein, das in großen Mengen vom Herzen produziert wird, wenn dessen Funktion eingeschränkt ist, wie auch im Falle von Herzinsuffizienz. Dies hängt sehr stark mit der Belastung der Herzwand zusammen.

2

Konnten die Teilnehmer, die LCZ696 erhielten, im Vergleich zur Monotherapie nach 6 Behandlungsmonaten eine größere Strecke beim 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) zurücklegen?

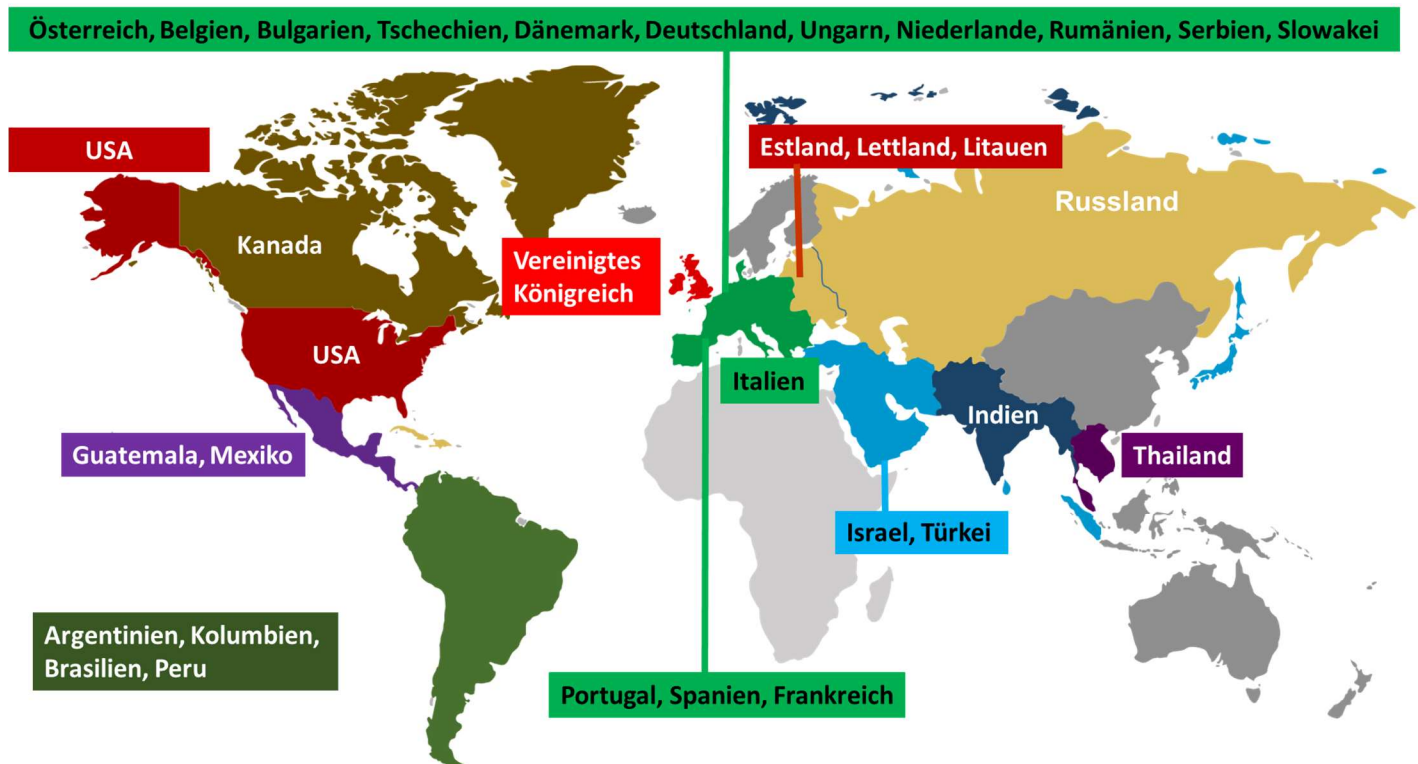
## Wer nahm an dieser Studie teil?

Die Teilnehmer konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Alter: mindestens 45 Jahre,
- Vorliegen von **HI mit erhaltener EF** mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von mehr als 40 % zum Zeitpunkt der Voruntersuchung. Die LVEF gibt den prozentualen Anteil des Blutes an, der bei jedem Zusammenziehen des Herzmuskels (sogenannte Kontraktion) sich aus dem linken Herzventrikel, der Hauptpumpkammer, gepumpt wird,
- Vorliegen von leichten bis starken Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund der Herzinsuffizienz,
- Vorliegen eines hohen **NT-proBNP\***-Spiegels (mindestens 220 Pikogramm pro Milliliter [pg/ml]),
- aktuelle Behandlung mit einem Diuretikum (ein Medikament, das die Urinmenge erhöht und den Blutdruck senkt) zur Behandlung der Herzinsuffizienz-Symptome.

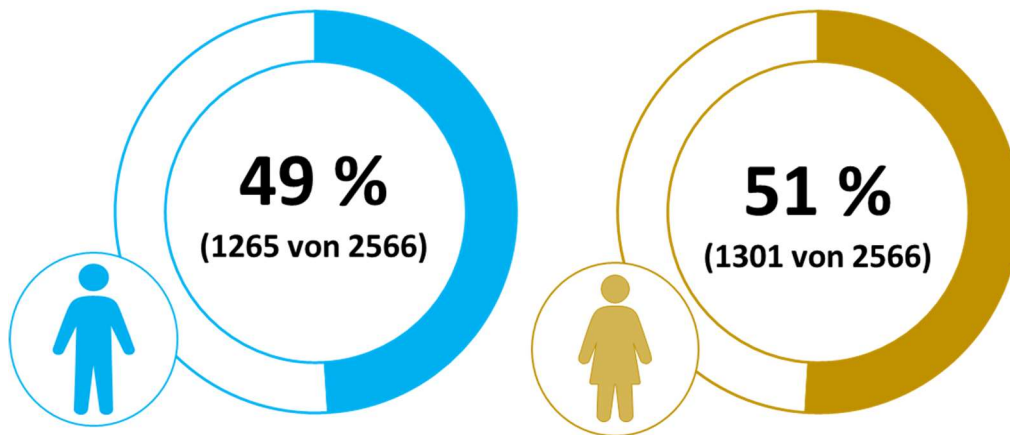
*\*Die Definition von **NT-proBNP** finden Sie auf Seite 3 im Abschnitt „Zweck der Studie“, Frage 1.*

Insgesamt wurden 2572 Teilnehmer aus 32 Ländern in diese Studie aufgenommen.



Der Altersdurchschnitt lag bei 73 Jahren. Die Teilnehmer waren zwischen 44 und 92 Jahre alt, obwohl das Mindestalter für die Studienteilnahme bei 45 Jahren lag. Die meisten Teilnehmer (1301 von 2566 (51 %)) waren Frauen.

## Prozentualer Anteil von Männern und Frauen in dieser Studie



## Um welche Art von Studie handelte es sich?

Es handelte sich um eine sogenannte Doppelblindstudie. Das bedeutet, dass weder die Teilnehmer noch die Studienärzte oder das Studienpersonal wussten, welche Behandlung die Teilnehmer erhielten. Einige Studien werden auf diese Weise durchgeführt, da die Ergebnisse der Studie beeinträchtigt werden können, wenn bekannt ist, welche Behandlung die Patienten erhalten. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine möglichst neutrale Auswertung der Ergebnisse.

## Was geschah während der Studie?

### Während der Voruntersuchung

Um herauszufinden, ob die Patienten für eine Teilnahme an dieser Studie infrage kommen, wurden bestimmte Untersuchungen durchgeführt, z. B.:

- eine vollständige körperliche Untersuchung,
- ein Elektrokardiogramm (EKG), um die elektrische Aktivität des Herzens zu messen,
- Blut- und Urinuntersuchungen,
- eine Ultraschalluntersuchung des Herzens und
- ein 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), um die Strecke zu messen, die die Teilnehmer in 6 Minuten zurücklegen konnten.

Es wurde auch die medizinische Vorgeschichte der Teilnehmer überprüft.

## Randomisierung

Die für eine Teilnahme infrage kommenden Patienten wurden zunächst einer der 3 Behandlungsgruppen zugeteilt. Dies hing davon ab, ob sie vor Aufnahme in die Studie **ACE-Hemmer** oder **ARB** einnahmen oder nicht. Die Teilnehmer jeder Gruppe wurden nach dem Zufallsprinzip entweder LCZ696 oder der Monotherapie (Enalapril, Valsartan oder Placebo) zugeteilt. Diese Verfahrensweise wird als Randomisierung bezeichnet. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung zu einer Gruppe für jeden Teilnehmer gleich hoch war.

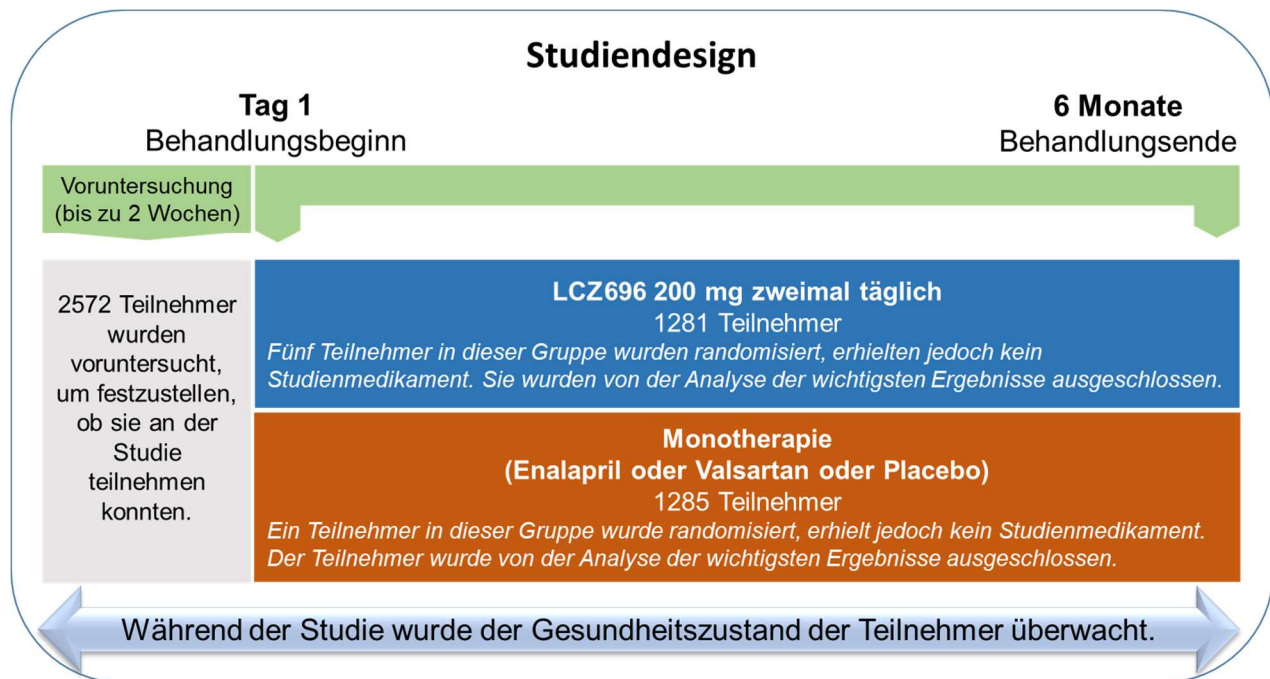
- **ACE-Hemmer-Gruppe:** Teilnehmer, die zuvor mit ACE-Hemmern behandelt wurden, erhielten entweder LCZ696 oder Enalapril.
- **ARB-Gruppe:** Teilnehmer, die zuvor mit ARB behandelt wurden, erhielten entweder LCZ696 oder Valsartan.
- **Gruppe ohne ACE-Hemmer oder ARB:** Teilnehmer, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern/ARB behandelt wurden, erhielten entweder LCZ696 oder Placebo.

## Während der Behandlung

Die Teilnehmer wurden auf eine Anfangsdosis des Studienmedikaments umgestellt, die der Dosis ihrer vorherigen Monotherapie entsprach. Teilnehmer, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern/ARB behandelt wurden, begannen mit der niedrigsten zugelassenen LCZ696-Dosis oder einer entsprechenden Placebo-Dosis. Die Zieldosierungen waren:

- LCZ696 200 Milligramm (mg) zweimal täglich, in Form von Tabletten
- Enalapril 10 mg zweimal täglich, in Form von Tabletten
- Valsartan 160 mg zweimal täglich, in Form von Tabletten





Dosisanpassungen waren je nach Verträglichkeit der Teilnehmer und Beurteilung des Studienteams möglich.

Während der gesamten Studie wurde der Gesundheitszustand der Teilnehmer überwacht.

## Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?

Dieser Abschnitt ist eine Zusammenfassung und bezieht sich auf die Gesamtergebnisse aller Teilnehmer, die mit LCZ696 behandelt wurden, und aller Teilnehmer, die eine Monotherapie (Enalapril, Valsartan oder Placebo) erhielten. Er bezieht sich nicht auf die persönlichen Ergebnisse einzelner Teilnehmer. Die persönlichen Ergebnisse können sich von den Gesamtergebnissen unterscheiden. Ausführlichere Informationen zu den Ergebnissen finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

Die Ergebnisse in Bezug auf die wichtigsten Fragen, die in dieser Studie beantwortet werden sollten, wurden für 2566 Teilnehmer ausgewertet.

## Hatten Teilnehmer, die LCZ696 erhielten, im Vergleich zur Monotherapie nach 3 Behandlungsmonaten eine stärkere Senkung des NT-proBNP\*-Spiegels im Blut erreicht?

Um diese Frage zu beantworten, wurde den Teilnehmern zu Beginn der Studie und nach 3 Behandlungsmonaten Blutproben entnommen, um den **NT-proBNP**-Spiegel im Blut zu messen.

Nach 3 Behandlungsmonaten erreichten die Teilnehmer der **LCZ696-Gruppe** im Vergleich zu den Teilnehmern der **Monotherapie-Gruppe** eine um etwa **16 %** stärkere Senkung der **NT-proBNP**-Spiegel im Blut, was auf eine geringere Belastung der Herzwand hindeutet.

*\*Die Definition von **NT-proBNP** finden Sie auf Seite 3 im Abschnitt „Zweck der Studie“, Frage 1.*

## Konnten die Teilnehmer, die LCZ696 erhielten, im Vergleich zur Monotherapie nach 6 Behandlungsmonaten eine größere Strecke beim 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) zurücklegen?

Um diese Frage zu beantworten, wurden die Teilnehmer zu Beginn der Studie und dann erneut nach 6 Behandlungsmonaten gebeten, 6 Minuten lang zu gehen. Die zurückgelegte Strecke wurde in Metern gemessen.

Nach 6 Behandlungsmonaten zeigten die Teilnehmer in beiden Gruppen eine leichte Verbesserung des Gehvermögens.

Zu Beginn der Studie konnten die Teilnehmer in der **LCZ696-Gruppe** eine durchschnittliche Strecke von 292 Metern und die Teilnehmer in der **Monotherapie-Gruppe** eine durchschnittliche Strecke von 297 Metern zurücklegen. Nach 6 Behandlungsmonaten hatten die Teilnehmer der **LCZ696-Gruppe** eine etwas geringere Verbesserung der Gehstrecke (um 10 Meter) im Vergleich zu den Teilnehmern der **Monotherapie-Gruppe** (12 Meter) erzielt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch wahrscheinlich eher ein Zufallsprodukt als ein Unterschied, der auf die Behandlung zurückgeführt werden konnte.




## Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Teilnehmern während der Studie auf?

Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob ein Medikament ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Während einer Studie werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig davon, ob diese durch das Studienmedikament hervorgerufen wurden oder nicht. Bei der Untersuchung neuer Medikamente werden daher alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, die bei Teilnehmern auftreten.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie auftraten, zusammengefasst. Weitere Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.



*Ein unerwünschtes Ereignis ist jede(s) ungewollte Anzeichen, Symptom oder Krankheit, das/die bei Teilnehmern während einer Studie auftritt.*

*Als „schwerwiegend“ bezeichnet man unerwünschte Ereignisse, wenn sie lebensbedrohlich sind, anhaltende Probleme verursachen oder eine Versorgung des Teilnehmers im Krankenhaus erforderlich machen. Diese unerwünschten Ereignisse können durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder auch nicht oder sie können auf bereits bestehende Erkrankungen zurückzuführen sein.*

### Bei wie vielen Teilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf?

Die Ergebnisse in Bezug auf das Sicherheitsprofil wurden für alle Teilnehmer, die das Studienmedikament erhielten (2564 Teilnehmer), analysiert.

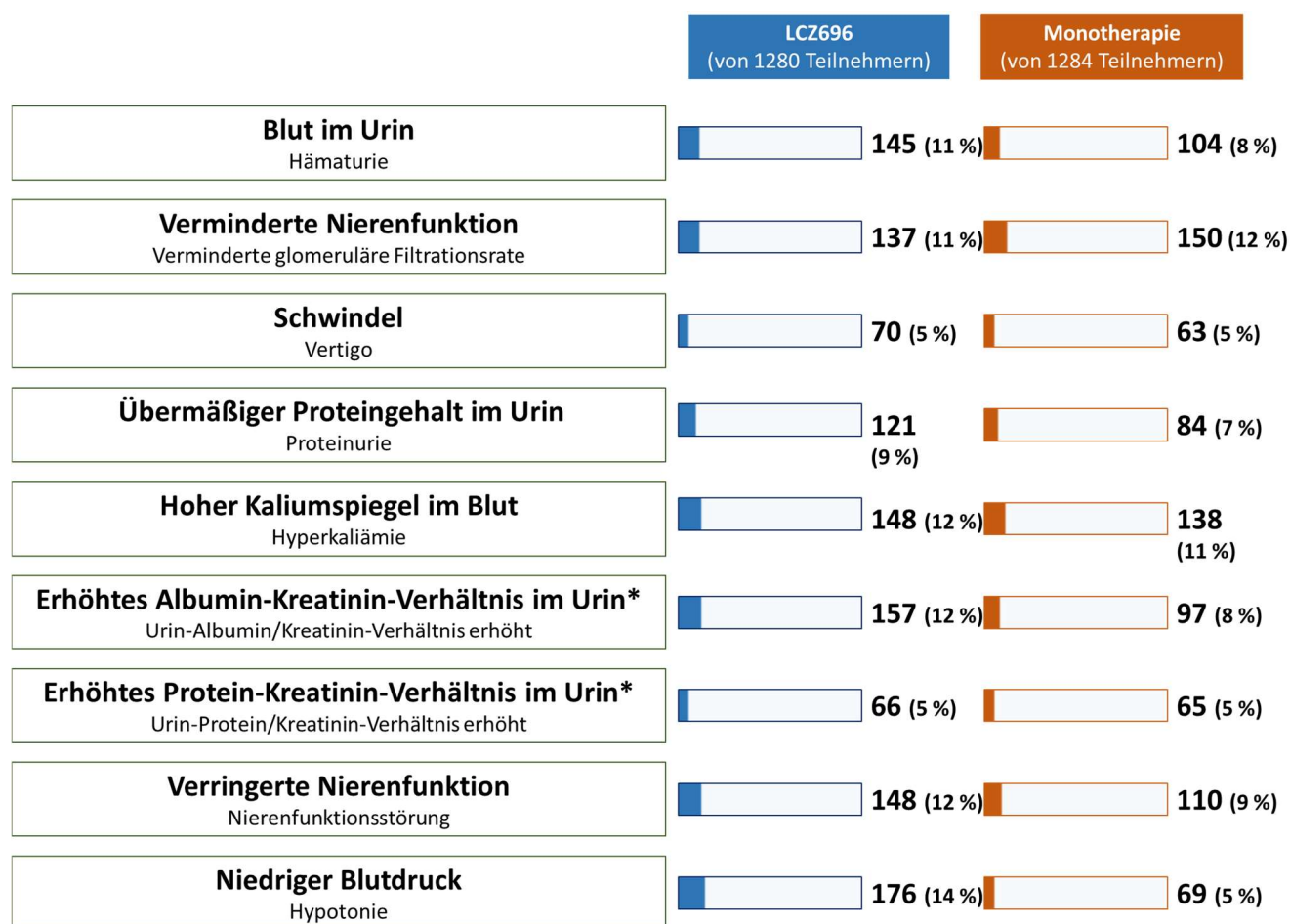
Bei 2117 von 2564 Teilnehmern (83 %) trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auf. Während der Studie beendeten 214 von 2564 Teilnehmern (8 %) die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig. Während der Studie traten bei 377 von 2564 Teilnehmern (15 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. 40 von 2564 Teilnehmern (2 %) verstarben während der Studie. Die Monotherapie-Gruppe bezieht sich auf Teilnehmer, die Enalapril oder Valsartan oder Placebo erhielten.

## Anzahl der Teilnehmer (%) mit unerwünschten Ereignissen

	LCZ696 (von 1280 Teilnehmern)	Monotherapie (von 1284 Teilnehmern)
Mindestens 1 unerwünschtes Ereignis	1087 (85 %)	1030 (80 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	186 (15 %)	191 (15 %)
Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	121 (9 %)	93 (7 %)
Tod	23 (2 %)	17 (1 %)

## Was waren die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Teilnehmer in einer Gruppe auftraten, sind nachfolgend aufgeführt:



\*Albumin ist ein Protein, das von der Leber produziert wird.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt, das in den Muskeln durch den Abbau einer Verbindung namens Kreatin entsteht.

Protein (Eiweißstoff) kann im Urin festgestellt werden, wenn die Funktion der Nieren beeinträchtigt ist.

## Was waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 6 Teilnehmern in einer Gruppe auftraten, sind nachfolgend aufgeführt:

	LCZ696 (von 1280 Teilnehmern)	Monotherapie (von 1284 Teilnehmern)
<b>Akutes Herzversagen</b> Akute Herzinsuffizienz	3 (0,2 %)	9 (0,7 %)
<b>Brustschmerzen aufgrund einer Herzerkrankung</b> Angina pectoris	8 (0,6 %)	8 (0,6 %)
<b>Atembeschwerden</b> Dyspnoe	1 (0,08 %)	6 (0,47 %)
<b>Herzversagen</b> Herzinsuffizienz	21 (1,6 %)	31 (2,4 %)
<b>Herzversagen aufgrund einer unzureichenden Blutpumpfunktion des Herzmuskels</b> Kongestive Herzinsuffizienz	2 (0,1 %)	7 (0,5 %)
<b>Unregelmäßiger Herzschlag</b> Vorhofflimmern	13 (1 %)	17 (1,3 %)
<b>Nierenschädigung</b> Akutes Nierenversagen	4 (0,3 %)	7 (0,5 %)
<b>Niedriger Blutdruck</b> Hypotonie	6 (0,4 %)	2 (0,1 %)
<b>Lungeninfektion</b> Pneumonie	13 (1 %)	13 (1 %)
<b>Plötzliche Brustschmerzen</b> Instabile Angina	6 (0,4 %)	7 (0,5 %)
<b>Schlaganfall aufgrund von Störungen der Blutgefäße</b> Ischämischer Schlaganfall	0 (0 %)	6 (0,4 %)

## Wie viele Teilnehmer brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund unerwünschter Ereignisse ab?

Während der Studie brachen 121 von 1280 Teilnehmern (9 %) die Behandlung mit LCZ696 und 93 von 1284 Teilnehmern (7 %) die Monotherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig ab.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlungen führten, waren **niedriger Blutdruck** (Hypotonie), **Nierenprobleme** (Nierenfunktionsstörung) und ein **hoher Kaliumspiegel im Blut** (Hyperkaliämie).

## Inwiefern war diese Studie nützlich?

Diese Studie half dabei, festzustellen, ob LCZ696 ein gutes Sicherheitsprofil und im Vergleich zu Enalapril und Valsartan positive Auswirkungen auf Patienten mit **HI mit erhaltener EF** hatte. Es konnte festgestellt werden, dass LCZ696 in der Lage war, die **NT-proBNP**-Spiegel im Blut zu senken. Man fand zudem heraus, dass die Teilnehmer in beiden Gruppen eine mäßige Verbesserung des Gehvermögens zeigten. Der Unterschied zwischen den 2 Gruppen könnte jedoch auch ein Zufallsprodukt sein.

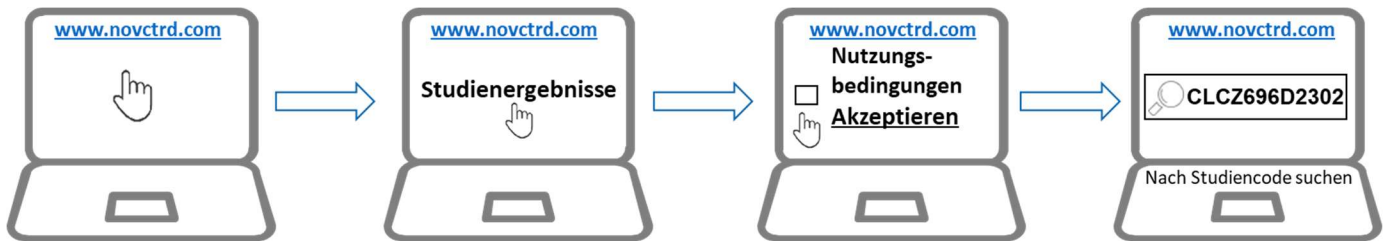
Es wurde darüber hinaus festgestellt, dass die unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie auftraten, bei Menschen mit **HI mit erhaltener EF** häufig vorkommen. LCZ696 verringerte im Vergleich zu anderen im Rahmen der Studie eingesetzten Medikamenten die Wahrscheinlichkeit, dass eine schwerwiegende Nebenwirkung durch die Herzinsuffizienz auftritt.

Die Ergebnisse dieser Studie können in anderen klinischen Studien für Menschen mit **HI mit erhaltener EF** genutzt werden.

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

## Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Website „Novartis Clinical Trial Results Database“ ([www.novctrd.com](http://www.novctrd.com)).



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Websites:

- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) Geben Sie die NCT-Nummer NCT03066804 in das Suchfeld ein.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> Geben Sie die EudraCT-Nummer 2016-003410-28 in das Suchfeld ein.

**Vollständiger Studientitel:** Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, wirkstoffkontrollierte Parallelgruppenstudie über 24 Wochen zur Beurteilung der Wirkung von LCZ696 auf NT-proBNP, die körperliche Belastbarkeit, die Symptome und das Sicherheitsprofil im Vergleich zu einer medizinischen Monotherapie von Komorbiditäten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion

## Vielen Dank!

Wir möchten uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme an der Studie bedanken. Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Patienten weltweit. Sie haben dabei geholfen, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue medizinische Behandlungen zu erproben.



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten auf der ganzen Welt anbietet.

+1-888-669-6682 (USA); +41-61-324-1111 (EU);

[www.novartisclinicaltrials.com](http://www.novartisclinicaltrials.com)